

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

Aluna: Iolanda Soraia de Oliveira Santos

Orientador: Professor Doutor Rui Tato Marinho

Local: Clínica Universitária de Gastrenterologia do Hospital de Santa Maria

2014/2015 Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Junho de 2015

Hepatite C e Hemofilia

Resumo: Praticamente todos os hemofílicos que realizaram transfusões antes de 1992 foram infectados com o VHC. Em Portugal 10-15% destes doentes têm hepatite C. Esta infecção viral é a principal causa de doença hepática crónica nos hemofílicos e o risco de morte associada é 16,7 vezes maior do que na população em geral. As comorbilidades associadas à Hemofilia têm um impacto enorme na qualidade de vida. A autora descreve um caso clínico de um homem português de 60 anos com Hemofilia A grave. Aos 37 anos foi diagnosticado com hepatite C e em 2007 recusou terapêutica com INF + Ribavirina. Com o surgimento dos novos antivíricos de acção directa, a terapêutica desta infecção resulta em melhor adesão dos doentes, com efeitos secundários negligenciáveis e com taxa de cura perto dos 100%. Com os novos tratamentos para a Hemofilia e a cura da hepatite C há redução na morbidade e aumento da esperança média de vida dos doentes hemofílicos. Este doente representa um caso de sucesso, já que em 2013 foi incluído no ensaio clínico *PEARL* III onde realizou tratamento com Paritaprevir, Ombitasvir e Dasabuvir alcançando a cura da hepatite C.

Abstract:

Virtually all hemophiliacs who underwent blood transfusions before 1992 were infected with HCV. In Portugal, 10-15% of these patients have hepatitis C. This viral infection is the leading cause of chronic liver disease in hemophiliacs, and the risk of death is 16.7 times higher than in the general population. The comorbidities associated with hemophilia have a huge impact on quality of life. The author describes the clinical case of a 60-year-old man from Portugal with severe hemophilia A. At age 37 he was diagnosed with Hepatitis C and in 2007 refused therapy with INF + Ribavirin. With the emergence of new antivirals, treatment of this infection results in better patient compliance with negligible side effects and cure rate close to 100%. With the new treatments for hemophilia and the cure of hepatitis C there is a reduction in morbidity and increased life expectancy of patients with hemophilia. This patient is a success, since in 2013 he was included in the clinical trial *PEARL* III where he performed treatment with Paritaprevir, Ombitasvir and Dasabuvir reaching the cure of hepatitis C.

Introdução

O vírus da hepatite C (VHC), identificado em 1989 por Michael Houghton e anteriormente conhecido por “não A não B”, é um vírus ARN pertencente à família dos *flaviviridae*. Apresenta enorme variabilidade genética e é classificado como oncogénico, estimando-se que 50% das mortes por Carcinoma Hepatocelular (CHC) em Portugal seja devido ao VHC [1]. Constitui um grave problema de saúde pública a nível mundial devido à elevada taxa de progressão para a cronicidade e potencial evolutivo para cirrose e CHC. A verdadeira prevalência não é conhecida, mas estima-se que seja, aproximadamente, 1,5% na população portuguesa dos quais 2% corresponderá a receptores de transfusões sanguíneas antes de 1992 [1]. Segundo a Associação Portuguesa de Hemofilia e de outras Coagulopatias Congénitas (APH) existem cerca de 1000 hemofílicos em Portugal e, embora não existam registos fiáveis sobre a prevalência do VHC nestes doentes, estima-se que seja 10-15%. A via principal de transmissão é através de sangue contaminado, sendo a via sexual e vertical muito menos frequente.

A Hemofilia é uma doença rara (1:5000 nascimentos do sexo masculino) de transmissão recessiva ligada ao cromossoma X atingindo, por isso, quase exclusivamente homens. Trinta por cento dos casos ocorrem sem história familiar, pressupondo a ocorrência de uma mutação espontânea. A gravidade do quadro clínico depende dos níveis de factor VIII (Hemofilia A) ou IX (Hemofilia B) apresentados pelo doente e da presença, ou não, de inibidores da coagulação. Actualmente para o tratamento existem concentrados derivados do plasma humano e concentrados recombinantes com ou sem proteínas de origem animal, ambos sujeitos a técnicas de remoção e inactivação viral.

A introdução de novas normas de selecção dos dadores, novos testes de rastreio de doenças transmissíveis por transfusão e processos de remoção e inactivação viral contribuíram para a eliminação da transmissão do VIH, VHB e VHC. O tratamento da hepatite C sofreu uma enorme revolução nos últimos tempos e actualmente, com a utilização dos novos antivíricos de acção directa, é possível falar-se em taxas de cura muito próximas dos 100%.

Caso clínico

Homem de 60 anos, de nacionalidade portuguesa, caucasiano, reformado por invalidez aos 48 anos de idade (ex-funcionário das Finanças). Refere que a mãe era portadora de Hemofilia A e nega a existência de outros familiares com a doença. Foi diagnosticado aos 3 meses de idade com Hemofilia A grave (<1% factor VIII) depois de hematoma extenso na coxa direita após vacinação. Menciona história de inúmeros episódios de hemorragias espontâneas, epistáxis, hematúria e hematomas pós-trauma com maior frequência nos joelhos, tornozelos, cotovelos e punhos com aparecimento de calor, dor e dificuldade em mobilizar a articulação envolvida e presença de artrose hemofílica no cotovelo direito, mas sobretudo no joelho e tíbio-társica direitas o que limita profundamente a marcha.

Em 1992, quando surgiu o teste de rastreio foi-lhe diagnosticada infecção por VHC, negando qualquer sintomatologia relativa a este diagnóstico. Nega outros factores de risco de transmissão e outros factores para doença hepática.

Em 2011 o doente sofreu um acidente de viação, que resultou em múltiplos traumatismos, tendo ficado em coma induzido durante 3 semanas. Até 1995 fez mais de 120 transfusões de sangue total e crioprecipitados. Desde essa altura que usa o Octanate[®], concentrado de factor VIII derivado do plasma, e há 8 anos que faz tratamento domiciliário e profilaxia com Factor VIII 3000 UI, via e.v., 2x/sem. Nega toma de antifibrinolíticos e presença de inibidores do factor.

Tem ainda como antecedentes pessoais hipertensão arterial (HTA) diagnosticada há 10 anos estando medicado e controlado com losartan e hidroclorotiazida 100mg + 12,5mg, p.o., 1x/dia. Refere a toma de alprazolam 0,25mg, p.o., 1x/dia e cloridrato de trazodona 150mg (1/3 da dose), p.o., 1x/dia, desde há 12 anos. O doente recorre frequentemente (2-3x/sem) à toma de paracetamol e nimesulide quando acometido por dor nas articulações mais atingidas pela artropatia hemofílica. Refere diminuição da libido e disfunção erétil. Nega diabetes *mellitus*, dislipidémia, hábitos tabágicos e alcoólicos, osteoporose.

Durante a realização da entrevista ao doente a autora aplicou o questionário “*Hemophilia Activities List*” onde o doente apresentou um *score* total de 62,1 em 100, onde 100 representa o melhor *status* funcional.

Ao exame objectivo há a salientar: IMC de 26,57 kg/m²; à mobilização passiva e activa dos cotovelos há limitação nos movimentos de flexão e extensão sobretudo do cotovelo direito. O doente apresenta ainda marcha claudicante que desencadeia dor ao nível do joelho e tornozelo direitos, que alivia com o

repouso, e limitação dos movimentos destas articulações à mobilização passiva e activa, nomeadamente flexão, extensão e flexão, extensão, inversão e eversão, respectivamente.

Em 2007, este doente infectado com VHC genótipo 1b recusou tratamento para a hepatite C com peginterferão (PegINF) + Ribavirina devido aos efeitos secundários. Em 2013 o doente tinha ARN VHC de $1,26 \times 10^6$ UI/ml de sangue e FibroScan® 6,9 kPa. Neste ano foi incluído no ensaio clínico *PEARL* III sendo medicado com ABT-450/r/ABT-267 (Paritaprevir/Ombitasvir) e ABT-333 (Dasabuvir) + Ribavirina/placebo durante 12 semanas, estando actualmente curado desta infecção (carga viral indetectável). Ainda que depois de consultado o processo clínico e de se ter contactado o doente, não foi possível obter o valor actual do FibroScan®.

Discussão

Estima-se que a prevalência do VHC na população portuguesa esteja entre 1-1,5%. É uma infecção que em 80% dos casos evolui para a cronicidade, mantendo-se silenciosa durante anos ou décadas o que dificulta o diagnóstico em tempo oportuno e o preciso momento em que a transmissão terá ocorrido.

A prevalência estimada da Hemofilia A grave em Portugal é 2.8/100.000 habitantes [2]. Segundo a APH existem cerca de 1000 hemofílicos em Portugal e, embora não existam registos fiáveis sobre a prevalência do VHC nesta população, estima-se que seja 10-15%.

A generalização da prática de transfusão de sangue em Portugal e no Mundo coincidiu com a Segunda Guerra Mundial e conseqüente necessidade de enormes quantidades de sangue [3]. Em 1984 é identificado o VIH e no ano seguinte surge o primeiro teste de detecção do anticorpo anti-VIH. A partir desta data instituiu-se a prática de rastreios do sangue dos dadores, assim como a inactivação por calor, o que contribuiu largamente para a diminuição da incidência do VIH, VHB e VHC [4]. Praticamente todos os hemofílicos que realizaram transfusões antes de 1992 foram infectados e 80% desenvolveu hepatite C crónica [5], [6]. A incidência da infecção por VHC teve um pico entre os anos 1960-1970, provavelmente pelo uso de crioprecipitados e concentrados de factores provenientes de múltiplos dadores, o que conduziu à coinfeção de diferentes genótipos do VHC ou VIH e VHB. No estudo realizado por Posthouwer, D. *et al.* (2007), dos 847 doentes infectados por VHC entre 1961-1990 e com discrasia hemorrágica hereditária, 25% estavam coinfectados com VIH [7]. Em 1992 teve início a pesquisa de anticorpos anti-VHC do sangue de dadores e com o desenvolvimento dos factores de coagulação recombinantes nos anos 90 para o tratamento da Hemofilia, a transmissão do VHC associada

à transfusão foi virtualmente eliminada [8]. Actualmente, a elevada prevalência do vírus encontra-se entre os utilizadores de drogas por via endovenosa.

No caso clínico deste doente, houve necessidade de transfusões pouco tempo após o nascimento, em 1954, estando exposto a risco elevadíssimo de contrair tais infecções. Foram cerca de 20 anos, sem poder usufruir de terapêutica substitutiva do factor, uma vez que esta só surgiu na década de 70, o que contribuiu para o aparecimento de artropatia grave, dor crónica e menor qualidade de vida, obrigando-o a deixar de trabalhar aos 48 anos.

As comorbilidades nestes doentes podem estar relacionadas com a Hemofilia *per se* (hemorragias, artropatia, osteoporose, infecções virais), ou relacionadas com a idade (doença cardiovascular, HTA, doença renal, doença mental) [9]. Além do mais, o próprio VHC pode afectar estes indivíduos ao poder conduzir a anorexia, desconforto abdominal, náuseas, vómitos, cansaço, cirrose hepática, CHC e até mesmo depressão pelo estigma a que está associado e a manifestações extra-hepáticas como vasculite, glomerulonefrite, porfíria cutânea tarda, líquen plano, síndrome de Sjögren, artrite, doença tiroideia, diabetes *mellitus* ou linfoma não Hodgkin [10].

Num estudo realizado com doentes hemofílicos espanhóis, 57.8% dos doentes com Hemofilia A grave tem artropatia, que pode complicar-se surgindo artrite séptica e pode condicionar atrofia muscular pela limitação da mobilidade [11]; [12]. Uma forma de frenar a progressão da artropatia é a realização da profilaxia com o factor de coagulação, tal como este doente faz. Comparativamente a indivíduos saudáveis, os hemofílicos têm menor qualidade de vida para a qual contribuem a artropatia, a dor crónica, a infecção por VIH e VHC, que facilitam o aparecimento de doença mental, nomeadamente, depressão. Esta está presente em um terço dos hemofílicos, uma vez que se vão apercebendo do crescendo das limitações nas actividades da vida diária, mas também porque vêem os companheiros morrer das complicações desta doença [9].

No que respeita a este doente, tem como comorbilidades: HTA, ansiedade e depressão, artropatia hemofílica sobretudo nas articulações do cotovelo, joelho e túbio-társica direitas o que motiva dor crónica, e disfunção sexual. Sabe-se que a HTA é mais frequente nos hemofílicos e neste caso poderá ser secundária à hematúria recorrente [13]. A ansiedade e depressão poderão resultar tanto da infecção por VHC como da Hemofilia. Por um lado o doente apercebe-se da doença hepática crónica e das complicações que lhe são inerentes e dos efeitos secundários associados à terapêutica. O INF associa-se a síndrome gripal, depressão, fadiga, insónia, anorexia, ansiedade e citopénias e a Ribavirina, poderá causar anemia hemolítica. Tais efeitos levaram a que recusasse tratamento com estes fármacos em 2007.

Por outro lado, a limitação nas actividades da vida diária e a pior qualidade de vida decorrentes da Hemofilia poderão ter contribuído para a doença mental. A artropatia condiciona de tal forma a vida do doente, que muitas das vezes tem de recorrer a dispositivos de apoio da marcha (muletas, bengala). A disfunção sexual pode advir do envelhecimento, da artropatia, da dor crónica, do medo de hemorragia, do impacto psicológico desta coagulopatia.

Durante a entrevista foi aplicado ao doente o questionário “*Hemophilia Activities List*”, que se encontra em anexo, composto por 7 domínios: *Lying down/sitting/kneeling/standing*, *Functions of the legs*, *Functions of the arms*, *Use of transportation*, *Self care*, *Household tasks* e *Leisure activities and sports* [14]. Foi atribuído um *score* recodificado de 0 (“Não se aplica” (N/A)) a 6 (“impossível de realizar”) a todos os itens de cada domínio. Verificou-se que os *scores* mais elevados foram obtidos nos domínios *Lying down/sitting/kneeling/standing* e *Functions of the legs*, com *scores* de 31 num intervalo possível de 8-48 e *score* de 34 num intervalo possível de 9-54. Os *scores* dos restantes domínios foram os seguintes: *Functions of the arms* – 10 num intervalo de 4-24; *Use of transportation* – 7 num intervalo de 3-18; *Self care* – 5 num intervalo de 5-30; *Household tasks* – 5 num intervalo de 6-36; *Leisure activities and sports* – 21 num intervalo possível de 7 a 42. Depois da soma dos *scores* dos itens de todos os domínios, calculou-se o *score* normalizado total com o resultado de 62,1 em 100, onde 0 representa o pior *status* funcional e 100 o melhor *status* funcional. Conclui-se que o impacto da Hemofilia na vida deste doente é notório, com consequências expressivas na sua capacidade funcional sobretudo ao nível dos membros inferiores.

Outro problema associado a esta discrasia hemorrágica é o desenvolvimento de inibidores do factor VIII ou IX. A presença de inibidores manifesta-se clinicamente pelo aumento da ocorrência de episódios hemorrágicos e que poderão ser de difícil controlo, redução da resposta ou eficácia do tratamento habitual e aumento do consumo do concentrado do FVIII. A presença do inibidor é titulada através do método *Bethesda*: um *pool* de plasma normal é incubado em proporções iguais com o plasma do doente e paralelamente em um outro tubo de ensaio, o *pool* é incubado em proporções iguais com solução tamponada com imidazol. De seguida é medida a atividade do FVIII:C nas duas misturas do *pool*. A diferença de atividade do FVIII:C entre as duas misturas é chamada de atividade residual do FVIII:C. Por definição, uma unidade *Bethesda* (UB) corresponde à quantidade de anticorpos circulantes capazes de inativar 50% do fator VIII ou IX existente num *pool* de plasma normal de referência. Assim, quanto maior o número de unidades *Bethesda*, maior a quantidade de inibidores presentes no plasma do doente. Os inibidores do FVIII pertencem principalmente à subclasse IgG4, com síntese direccionada por células

T CD4+ específicas. Secundariamente são encontradas subclasses de IgG1 e IgG2 sugerindo que o fenómeno de formação de inibidores envolve uma associação de respostas Th1 e Th2. Os anticorpos exercem a sua atividade inibitória pelo bloqueio ou neutralização funcional do FVIII administrado [15]. Na Hemofilia A grave 30% dos doentes com 50 anos e 36% com 75 anos têm inibidores do factor VIII [13]. No entanto, é ainda controverso se o aparecimento de inibidores está mais relacionado com os concentrados de factor derivados do plasma ou com os recombinantes. De qualquer forma, o doente em questão tem utilizado o Octanate[®], concentrado de factor VIII derivado do plasma, e não desenvolveu até então, inibidores.

A hepatite C é a principal causa de morbilidade e mortalidade nestes doentes e a hepatite C crónica é a segunda causa de morte nos hemofílicos a seguir à infecção por VIH [16]. O risco de morte associada a doença hepática em hemofílicos é 16,7 vezes maior e ao CHC é 6 vezes maior do que na população em geral [13], [17]. Num estudo realizado pelo Serviço de Imuno-Hemoterapia do Hospital de São José entre 1979 e 2007, as infecções pelo VIH (52%) e VHC (10%) foram as principais causas de morte em 81 doentes com Hemofilia. A maior percentagem de mortes ocorreu durante a década de 90: 41 mortes (50,6%), sendo 28 destas por SIDA (68,3%) [18].

A fibrose hepática é o corolário da necro-inflamação associada às doenças hepáticas crónicas, progredindo de um modo mais ou menos rápido para a cirrose hepática [19]. A biópsia hepática percutânea (BHP) é um exame invasivo que implica internamento, com má aceitação pelos doentes, mas que nos hemofílicos, uma vez feito o factor de coagulação em falta antes da biópsia e nas 48h seguintes, o risco hemorrágico não é maior que o risco para a população em geral [6]. Contudo, com o aparecimento do FibroScan[®] (FS), a BHP é uma técnica praticamente extinta. Aquele método apresenta uma fiabilidade de 80%, que é semelhante à da biópsia, é indolor, não invasivo, barato, fácil e rápido de executar, capaz de diferenciar entre os vários estádios de fibrose (F0 a F4/cirrose), com especificidade e sensibilidade superiores à ecografia hepática e sem variabilidade intra e inter-operador, com alta reprodutibilidade e capaz de excluir ou confirmar a presença de cirrose (cut-off de 12,5KPa) e assim diagnosticar os doentes com alto risco de complicações [19].

Velosa J. (2011) refere que a terapêutica da hepatite C tem evoluído por acréscimos de eficácia pautados pelo factor 20: 20% de cura no início com a monoterapia com interferão convencional; 20% de aumento com a junção da Ribavirina; 20% com a introdução do PegINF e 20% com a terapêutica tripla [20]. Em 2011 começou a ser possível a terapêutica tripla combinando-se o PegINF e Ribavirina com o Boceprevir e Telaprevir, antivirais contra as proteínas não estruturais do VHC. Esta é realizada durante

24 a 48 semanas e possibilitou taxas de cura de 70% em doentes com o genótipo 1 com ou sem experiência de tratamento prévio, ainda que isenta de efeitos adversos [21]. Os efeitos adversos associados a esta terapêutica são a anemia, as reacções cutâneas e a disgeusia e apesar de serem fármacos administrados por via oral, a posologia é desconfortável para o doente exigindo a toma de centenas de comprimidos. Os estudos referem que a taxa de resposta virológica sustentada (RVS) e eventos adversos da terapêutica tripla na população hemofílica são semelhantes aos da população em geral [16].

Actualmente, os novos agentes antivíricos estão a preencher os restantes 20% do *puzzle* [20] e permitem terapêutica “*all oral*”, durante 12 semanas, com efeitos secundários negligenciáveis, com taxa de cura perto dos 100% e cuja posologia (menor número de comprimidos) pode resultar numa melhoria da farmacocinética e melhor adesão dos doentes [22]. Segundo as recomendações mais recentes da *European Association for the Study of the Liver (EASL)* para a terapêutica da hepatite C, todos os doentes naïve e os com tratamento prévio para a hepatite C com doença hepática crónica compensada/descompensada devem ser tratados, embora se deva dar prioridade a doentes com fibrose significativa ou cirrose (*score* METAVIR F3-F4) [23].

Em 2013 o doente tinha ARN VHC de $1,26 \times 10^6$ UI/ml de sangue e FibroScan® 6,9 kPa. Neste ano entrou no ensaio clínico *PEARL III* onde fez tratamento durante 12 semanas com estes novos fármacos de acção directa: Paritaprevir (ABT-450) 150mg 1x/dia, administrado com Ritonavir 100mg, Ombitasvir (ABT-267) 25mg e Dasabuvir (ABT-333) 250 mg 2x/dia, alcançando a cura para a hepatite C (carga viral indetectável) e negando qualquer reacção adversa como náuseas, cefaleias, prurido ou fadiga. O Paritaprevir é um inibidor da protease não estrutural 3/4A (NS3/4A) do vírus da hepatite C que é necessária para a clivagem proteolítica da poliproteína codificada do VHC (nas proteínas maduras NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) e é essencial para a replicação viral. O Ombitasvir é um inibidor da fosfoproteína membranar NS5A essencial para a replicação viral do VHC e o Dasabuvir é um inibidor não nucleósido do ARN polimerase ARN-dependente do VHC codificada pelo gene NS5B, que é essencial para a replicação do genoma viral [24]. Ainda que depois de consultado o processo clínico e de se ter contactado o doente, não foi possível obter o valor actual do FibroScan®. Logo, não é possível apurar se houve ou não redução do valor obtido por esta técnica após tratamento.

Segundo a Autoridade para os Serviços do Sangue e Transplantação (ASST), numa média de 250 transplantes hepáticos realizados anualmente em Portugal, 50 serão devidos ao VHC [1]. O primeiro transplante hepático ortotópico num indivíduo hemofílico com cirrose secundária a hepatite viral (VHB)

foi realizado em 1985 em Pittsburgh [25]. O principal local de síntese do factor VIII é um assunto ainda controverso. Segundo Everett LA. (2014), este factor de coagulação é produzido sobretudo pelo endotélio, sendo que os hepatócitos têm um papel pouco relevante [26]. Já para Madeira CL. (2009), o fígado é a principal fonte de factor VIII, pois o transplante hepático corrige a Hemofilia A [27]. Apesar dos poucos casos descritos na literatura sobre o transplante hepático ortotópico nos hemofílicos infectados com VHC, este procedimento corrigiu fenotipicamente a coagulopatia [28]. É um procedimento caro, que por um lado, uma vez curada a Hemofilia, poupar-se-ia nos gastos com a terapêutica de substituição com o factor VIII, sobretudo em doentes com Hemofilia grave, mas por outro lado pode ser complicado pelos efeitos da presença de infecção VIH, por recorrência da hepatite C, além da terapêutica imunossupressora e seus efeitos secundários a que os doentes têm de ser sujeitos durante o resto da vida [29]; [30].

Em conclusão, este doente hemofílico fez mais de 120 transfusões antes de 1995 estando exposto a um risco enorme de infecções por VHC, VIH, VHB. A Hemofilia tem um impacto significativo na sua qualidade de vida, sobretudo ao nível da capacidade funcional dos membros inferiores, como averiguado pela aplicação do questionário “*Hemophilia Activities List*”. A artropatia hemofílica afecta profundamente a marcha, obrigando-o à utilização de dispositivos para apoio da marcha (muletas, bengala). Tanto a Hemofilia como a hepatite C crónica são importantes causas de morbilidade e mortalidade e poderão ter contribuído para a HTA, artropatia hemofílica, dor crónica, disfunção sexual, ansiedade e depressão. Em 2013, o doente ficou curado da infecção por VHC após terapêutica com os novos antivíricos de acção directa, negando qualquer reacção adversa.

Antes da disponibilidade de preparados ricos em factores de coagulação, a esperança de vida dos doentes com Hemofilia, era inferior a 30 anos. Os avanços na terapêutica da Hemofilia, o desenvolvimento de centros especializados, a possível terapêutica no domicílio e profilaxia com os factores VIII ou IX conduziram a uma redução na morbilidade e aumento da esperança média de vida destes doentes que se assemelha à de um indivíduo sem a doença [31]. A terapia génica poderá ser uma realidade num futuro próximo [32]. Os benefícios do rastreio do VHC e seu tratamento assemelham-se aos do rastreio do CCR, cancro da mama e cancro colo do útero [8], podendo ser considerada uma terapia anti-oncogénica, porque o risco de evolução para CHC diminui substancialmente [33]. A cura da hepatite C em doentes hemofílicos traz largos benefícios para estes doentes, nomeadamente, a redução do impacto psicológico da doença e do estigma associado, e sobretudo, uma melhor qualidade de vida.

Tabela 1: Ideias-chave sobre Hemofilia e Fígado.

Ideias-chave

- A ausência da inactivação viral e do rastreio do VIH (1985) e do VHC (1992) no sangue para transfusão expôs os hemofílicos a múltiplos episódios de infecção por estes vírus.
- 10-15% dos hemofílicos em Portugal têm hepatite C.
- A Hemofilia tem um impacto significativo na qualidade de vida: 30% têm depressão e cerca de 60% têm artropatia hemofílica.
- A hepatite C e o CHC são causas importantes de morbilidade e mortalidade nestes doentes.
- Os avanços na terapêutica da Hemofilia e a cura da hepatite C contribuem para uma melhor qualidade de vida e aumento da esperança média de vida que se assemelha à de um indivíduo sem a doença.

Agradecimentos

A autora agradece ao doente a total disponibilidade no fornecimento da história clínica e pela deslocação ao HSM para realização da entrevista tendo-se obtido o consentimento informado por escrito; ao Serviço de Imuno-Hemoterapia do Hospital de Santa Maria, nomeadamente à Dr^a Cristina Catarino, e ao Presidente da Direcção da APH Miguel Crato por facultarem dados referentes à Hemofilia e hepatite C.

Referências

- [1] Anjo J, Café A, Carvalho A, et al. O impacto da hepatite C em Portugal. *GE J Port Gastreterol* 2014;21:44-54.
- [2] Relatórios Orphanet. Prevalência das doenças raras: dados bibliográficos. Coleção Doenças Raras, 2014. [consultado Jun 2015] Disponível em: <http://www.orpha.net>
- [3] Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood* 2008;112:2617-26.
- [4] Direcção Geral de Saúde (DGS). Norma da Direcção Geral de Saúde: Seleção e Uso de Produtos Terapêuticos para o Tratamento de Utentes com Coagulopatias Congénitas. Nº 011/2014 de 31/07/2014, actualizada a 03/02/2015. [consultado Dez 2014]. Disponível em: <http://www.dgs.pt>
- [5] Franchini M, Capra F, Tagliaferri A, et al. Update on chronic hepatitis C in hemophiliacs. *Haematologica* 2002;87:542-549.
- [6] Orman ES, Fried MW. Hepatitis C viral infection in patients with hemophilia and hemolytic disorders. *Clinical Liver Disease* 2012;1:95-97.
- [7] Posthouwer D, Makris M, Yee TT, et al. Progression to end-stage liver disease in patients with inherited bleeding disorders and hepatitis C: an international, multicenter cohort study. *Blood* 2007; 109:3667-71.
- [8] Ward JW. Hepatitis C virus: the 25-year journey from discovery to cure. *Hepatology* 2014; 60:1479-82.
- [9] Canaro M, Goranova-Marinova V, Berntorp E. The aging patient with haemophilia. *Eur J Haematol* 2015;77:17-22.
- [10] Louie KS, St Laurent S, Forssen UM, Mundy LM, Pimenta JM. The high comorbidity burden of the hepatitis C virus infected population in the United States. *BMC Infectious Diseases* 2012;12:86.
- [11] Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, et al. Haemophilia in Spain. *Haemophilia* 2009;15:665–675.
- [12] Carvalho AC. Artropatia Hemofílica. Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica. Mestrado Integrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. 2010
- [13] Zawilska K, Podolak-Dawidziak M. Therapeutic problems in elderly patients with hemophilia. *Pol Arch Med Wewn* 2012;12:567-576.
- [14] van Genderen FR, van Meeteren NL, van der Bom JG, et al. Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the haemophilia activities list. *Haemophilia* 2004;10:565-71.

- [15] Souza TB, Duarte LP, Filho JT, Fernandez JH, Medina-Acosta E. Farmacogenética do desenvolvimento de anticorpos inibidores do fator VIII na hemofilia A. *Revista Científica da FMC* 2011;6:7-13.
- [16] Patel H, Heathcote J. When to treat and the benefits of treating hepatitis C in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2009;15:20-32.
- [17] Makris M, Preston FE, Rosendaal FR, et al. The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. *Br J of Haematol* 1996;94:746-52.
- [18] Costa C, Antunes M, Diniz M. Causas de morte em doentes com hemofilia: Estudo Retrospectivo de 1979 a 2007, no Serviço de Imunohemoterapia do HSJ. Apresentado no VI Congresso Nacional da Associação Portuguesa de Imunohemoterapia, Aveiro, Portugal, Outubro 12-13, 2007. [consultado Jun 2015] Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.17/519>
- [19] Serejo F, Marinho R, Velosa J, Costa A, Carneiro de Moura M, Elastografia hepática transitória, um método não invasivo para avaliação da fibrose em doentes com hepatite C crónica. *GE J Port Gastreterol* 2007;14:8-14.
- [20] Velosa J. Boceprevir e telaprevir: na rota da cura da hepatite C. *GE J Port Gastreterol* 2011;18:186-90.
- [21] Velosa J, Caldeira L, Lopes A, Guerreiro L, Marinho R. Recomendações para a terapêutica da hepatite C. *GE J Port Gastreterol* 2012;19:133-139.
- [22] Marinho RT, Barreira DP. Hepatitis C, stigma and cure. *World J Gastroenterol* 2013;19:6703–6709.
- [23] EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015. [consultado Jun 2015] Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025>
- [24] Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370:1983-92.
- [25] Lewis JH, Bontempo FA, Spero JA, Ragni MV, Starzl TE. Liver transplantation in a hemophiliac. *N Engl J Med* 1985;312:1189–1190.
- [26] Everett LA, Cleuren ACA, Khoriaty RN, Ginsburg D. Murine coagulation factor VIII is synthesized in endothelial cells. *Blood* 2014;123:3697–3705.
- [27] Madeira CL, Layman RE, de Vera ME, Fontes PA, Ragni MV. Extrahepatic factor VIII production in transplant recipient of hemophilia donor liver. *Blood* 2009;113.
- [28] Bontempo FA, Lewis JH, Gorenc TJ, et al. Liver transplantation in hemophilia A. *Blood* 1987;69:1721-4.

- [29] Gordon FH, Mistry PK, Sabin CA, Lee CA. Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with haemophilia. *Gut* 1998;42:744–749.
- [30] Amaya O, Cuervo JA, Raffan F, Manrique F, Martínez S. Trasplante hepático ortotópico en paciente con hemofilia A. *Rev Colomb Anestesiol* 2011;1:95-101.
- [31] Philipp C. The aging patient with hemophilia: complications, comorbidities, and management issues. *Hematology* 2010; 2010:191-6.
- [32] Cantore A, Ranzani M, Bartholomae C, et al. Liver-directed lentiviral gene therapy in a dog model of hemophilia B. *Sci Transl Med* 2015;7:277.
- [33] Marinho RT, Vitor S, Velosa J. Benefits of curing hepatitis C infection. *J Gastrointestin Liver Dis* 2014;23:85-90.

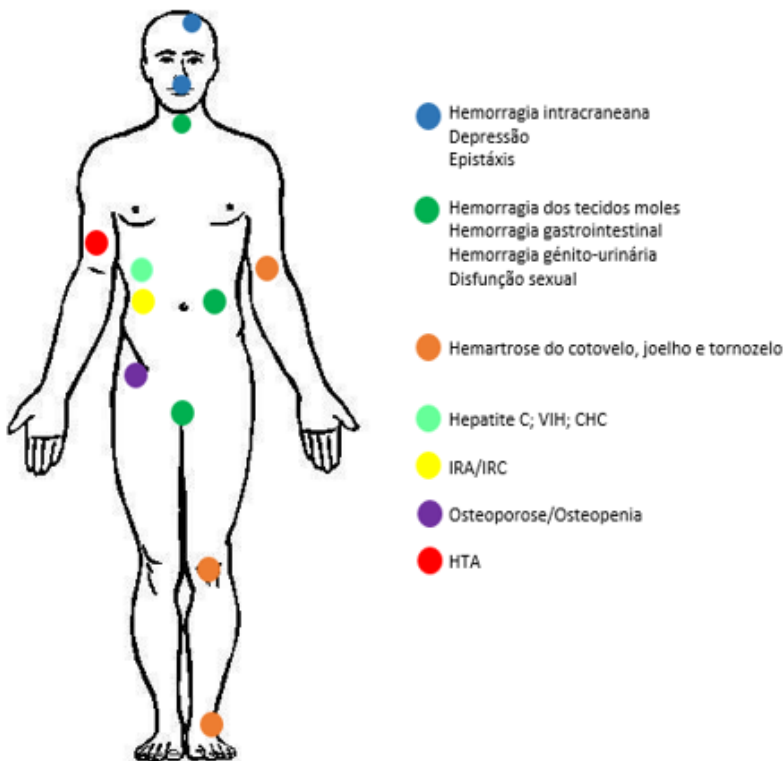


Figura 1: Hemofilia: comorbilidades associadas.

Glossário

APH - Associação Portuguesa de Hemofilia e de outras Coagulopatias Congénitas

ARN – ácido ribonucleico

ASST - Autoridade para os Serviços do Sangue e Transplantação

Boceprevir - inibidor da protease NS3 do VHC, que se liga de forma covalente, contudo reversível, à serina do local ativo da protease NS3 (Ser139) através de um grupo funcional (alfa)-cetoamida, de forma a inibir a replicação vírica nas células hospedeiras infetadas pelo VHC.

CCR – carcinoma colorrectal

CHC - Carcinoma Hepatocelular

e.v. – via de administração endovenosa

HTA – hipertensão arterial

IRA – insuficiência renal aguda

IRC – insuficiência renal crónica

p.o. – per os, administração por via oral

Ribavirina - é um análogo nucleósido sintético que demonstrou possuir atividade *in vitro* contra alguns vírus ARN e ADN.

Ritonavir - aumenta o tempo de semivida e os níveis plasmáticos do Paritaprevir ao inibir o CYP3A do qual o Paritaprevir é substrato. Não é ativo contra o VHC.

RVS - resposta virológica sustentada definida como a permanência do ARN VHC indetectável às 12 semanas (RVS 12) ou às 24 semanas (RVS 24) após terminar o tratamento.

Telaprevir - inibidor da protease serínica NS3/4A do VHC, essencial para a replicação viral.

VHB – vírus da hepatite B

VHC – vírus da hepatite C

VIH – vírus da imunodeficiência humana

Anexo

- Questionário “*Hemophilia Activities List*” aplicado pela autora ao doente deste caso clínico.



UMC Utrecht

Hemophilia Activities List

Date	: <i>November</i>
Patient	: <i>_____</i>

Version 2005
© Frank R van Genderen
Van Greveldkliniek / Dep. Rehab. Med.
University Medical Centre Utrecht

© Van Genderen et al., 2005, UMC Utrecht

All rights reserved. No part of this document may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, without the prior permission of the author.

When using this questionnaire, please use the following references:

Van Genderen FR, Van Meesteren ALU, Van der Bom AG, Heijnen L, De Krijg P, Van den Berg HK, Hadders PJM. Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia* 2004; **10**: 565-71.

Van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, De Krijg P, Van den Berg HK, Hadders PJM, van Meesteren ALU. Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List (HAL). *Haemophilia* Submitted.

Haemophilia Activities List

Introduction

This is the Haemophilia Activities List, or HAL. In this questionnaire several activities are listed that could be difficult for people with hemophilia. The aim of this questionnaire is to see how easy it is for you to do these activities

General comments

When answering the questions, it is only **your own** experience that counts. You should tick the box behind the question that best reflects your own situation. For every activity, you are asked whether you had any difficulty in performing that activity **due to hemophilia**. There are six different response options. Answer each question by ticking the box that describes your situation.

Example:

In the past month, did you have any difficulty **due to hemophilia** with:

	n/a	Impossible	Always	Mostly	Sometimes	Rarely	Never
Using public transportation (bus, train, subway)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

For every question you are required to tick one box. The "n/a" response option ("not applicable") can be used if you never (have to) perform that specific activity. The "n/a" option is only available for some activities. The difference between the "Impossible" and "Always" response option, is that with "Always" you are in fact able to perform that activity, but with problems and with "Impossible" you are unable to perform that activity. It is very important that you answer all questions. Even when a question seems irrelevant to you, or when you have no opinion relating to the question, please tick the box that describes your situation most closely.

It will take 5-10 minutes to finish this questionnaire.

Lying down/ sitting / kneeling / standing

In the previous month, did you have any difficulty, due to hemophilia, with:

	Impossible	Always	Mostly	Sometimes	Rarely	Never
Sitting down (e.g. on a chair or couch)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input checked="" type="checkbox"/> 6
Rising from a chair with armrests	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input checked="" type="checkbox"/> 6
Rising from a chair without armrests	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Kneeling / squatting	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Bending forward	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input checked="" type="checkbox"/> 6
Kneeling for a longer period of time	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Squatting for a longer period of time	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Standing for a longer period of time	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6



Functions of the legs

In the previous month, did you have any difficulty, due to hemophilia, with:

	Impossible	Always	Mostly	Sometimes	Rarely	Never
Walking short distances (less than 1 kilometer / 15 minutes)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input checked="" type="checkbox"/> 6
Walking long distances (more than 1 kilometer / 15 minutes)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input checked="" type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Walking on a soft surface (e.g. on the beach or through the woods)	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Walking on an uneven surface (e.g. cobblestones, high sidewalks)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input checked="" type="checkbox"/> 6
Strolling / (window-)shopping	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input checked="" type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Climbing <u>up</u> the stairs	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Climbing <u>down</u> the stairs	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Running (e.g. in order to catch the bus)	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Jumping	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

Functions of the arms

In the previous month, did you have any difficulty, due to hemophilia, with:

	Impossible	Always	Mostly	Sometimes	Rarely	Never
Lifting heavy objects	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Carrying heavy objects in the arms	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Fine hand movements (e.g. closing buttons)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input checked="" type="checkbox"/> 6
Reaching above your head (to pick something up from a high shelf)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input checked="" type="checkbox"/> 6

Use of transportation

In the previous month, did you have any difficulty due to hemophilia with:

	n/a	Impossible	Always	Mostly	Sometimes	Rarely	Never
Riding a bicycle	<input type="checkbox"/> 0	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
Getting in and out of a car	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input checked="" type="checkbox"/> 6
Using public transportation (bus, train, subway)	<input checked="" type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

**Self care**

In the previous month, did you have any difficulty, due to hemophilia, with:

	Impossible	Always	Mostly	Sometimes	Rarely	Never
Drying your whole body	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input checked="" type="checkbox"/> 6
Putting on a shirt, sweater etc.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input checked="" type="checkbox"/> 6
Putting on sock and shoes	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input checked="" type="checkbox"/> 6
Putting on a tie or closing the top button of a shirt	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input checked="" type="checkbox"/> 6
Going to the toilet	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input checked="" type="checkbox"/> 6

Household tasks

In the previous month, did you have any difficulty, due to hemophilia, with:

	n/a	Impossible	Always	Mostly	Sometimes	Rarely	Never
Going out shopping (for food, drink etc.)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input checked="" type="checkbox"/> 6
Washing the dishes, cleaning the sink	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input checked="" type="checkbox"/> 6
Cleaning the house	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input checked="" type="checkbox"/> 6
Other household tasks (ironing, making the beds)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input checked="" type="checkbox"/> 6
Doing odd jobs (both in and around the house)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input checked="" type="checkbox"/> 6
Gardening	<input checked="" type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

Haemophilia Activities List

Leisure activities and sports

In the previous month, did you have any difficulty, due to hemophilia, with:

	n/a	Impossible	Always	Mostly	Sometimes	Rarely	Never
Playing games (outdoors, e.g. with your children)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sports	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Going out (theatre / museum / movie theatre / bar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hobbies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dancing	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Going on a holiday (active)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Going on a holiday ("passive"; beach/hotel holiday)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Adaptations and using an aid

To do some activities, you might need some adaptations or an aid. This does not apply to acute bleeding episodes, when you are more or less forced to use crutches to be able to walk. In the following questions we ask you some things regarding those adaptations or aids.

Do you own a car with adaptations?

- No, I don't have a car
- No, I don't have adaptations in my car

Yes, I own a car with (multiple responses are allowed):

- Electronic windows
- Power steering
- Automatic gearbox
- The ability to sit in a wheelchair inside your car
- Brake and/or accelerator on the steering column
- Other, namely:
- Other, namely:
- Other, namely:

Do you use aids when performing certain activities?

- No, I don't use any aids

Yes, I use (multiple responses are allowed):

- A crutch (1 crutch / cane)
- Crutches (two)
- Wheelchair
- Rolator
- Other, namely:
- Other, namely:
- Other, namely:

Haemophilia Activities List

Thank you for completing the questions on activities. To finish this questionnaire, please provide us with some personal information in the box below. The information you provide will be handled strictly confidentially.

Today's date	:	November
Your date of birth	:	1955
What type of haemophilia do you have?		
Haemophilia type*	<input checked="" type="checkbox"/>	1 Haemophilia A
	<input type="checkbox"/>	2 Haemophilia B
Severity*	<input type="checkbox"/>	1 Mild
	<input type="checkbox"/>	2 Moderate
	<input checked="" type="checkbox"/>	3 Severe
* Please tick the appropriate box		

Thank you very much for your cooperation