

PODER LEGISLATIVO



ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO PARANÁ

PROJETO DE LEI

Nº 265/2024

AUTORES:DEPUTADA MARIA VICTORIA

EMENTA:

INSTITUI O DIA DE INFORMAÇÃO E PESQUISA SOBRE A HEMOFILIA A SER REALIZADO ANUALMENTE EM 17 DE ABRIL.



ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO PARANÁ

Centro Legislativo Presidente Aníbal Khury

Pc Nossa Senhora De Salete SN - Bairro Centro Cívico - CEP 80530911 - Curitiba - PR - <https://www.assembleia.pr.leg.br>

PROJETO DE LEI ORDINÁRIA Nº 265/2024

Institui o Dia de Informação e Pesquisa sobre a Hemofilia a ser realizado anualmente em 17 de abril.

Art. 1º Institui o Dia de Informação e Pesquisa sobre a Hemofilia a ser realizado anualmente em 17 de abril.

Parágrafo único. As atividades alusivas à data ora instituída se destinam a:

- I - fomentar informações sobre o diagnóstico e tratamento;
- II - disseminar informações especialmente sobre a hemofilia grave, classificada entre as doenças raras;
- III - estimular a capacitação multidisciplinar e a pesquisa sobre o tema;
- IV - buscar avanços científicos no diagnóstico e no tratamento.

Art. 2º Esta Lei entra em vigor na data de sua publicação.

Curitiba, 29 de abril de 2024.

Deputada MARIA VICTORIA

2ª secretária



ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO PARANÁ

Centro Legislativo Presidente Aníbal Khury

Pc Nossa Senhora De Salete SN - Bairro Centro Cívico - CEP 80530911 - Curitiba - PR - <https://www.assembleia.pr.leg.br>

JUSTIFICATIVA

As hemofilias são doenças hemorrágicas hereditárias, ligadas ao cromossomo X e transmitidas por mães com a mutação, quase que exclusivamente a indivíduos do sexo masculino, aproximadamente em 70% (setenta por cento) dos casos.

Dados do Ministério da Saúde apontam a classificação destas doenças em tipo A e tipo B, conforme a deficiência do fator de coagulação: fator VIII e IX, respectivamente, sendo a hemofilia A cinco vezes mais prevalente que a hemofilia B. Ainda, ressaltam que o tratamento das hemofilias consiste principalmente na reposição do fator deficiente por meio dos concentrados de origem plasmática ou recombinante¹.

Em 2021, após consulta pública da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC, o Ministério da Saúde atualizou os parâmetros sobre a hemofilia no Brasil², e por meio da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde e da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde editou a Portaria Conjunta nº 6, de 5 de abril de 2022, trazendo a abrangência nacional das novas diretrizes:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo de Uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da hemofilia, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt> é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

(...)

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.



ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO PARANÁ

Centro Legislativo Presidente Aníbal Khury

Pc Nossa Senhora De Salete SN - Bairro Centro Cívico - CEP 80530911 - Curitiba - PR - <https://www.assembleia.pr.leg.br>

Até a edição da referida Portaria Conjunta, vigorava a Portaria 364, de 6 de maio de 2014, revogada com a atualização do Protocolo.

O Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná - Hemepar, unidade da Secretaria de Estado da Saúde, é responsável pela coleta, pelo armazenamento, pelo processamento, pela transfusão e pela distribuição de sangue para 384 hospitais públicos, privados e filantrópicos que atuam em todas as regiões do Estado³. O Hemepar é fundamental para as políticas públicas voltadas ao diagnóstico e ao tratamento da hemofilia.

Ainda, há que se destacar o relevante trabalho realizado pela Associação Paranaense dos Hemofílicos -APH, na difusão de conhecimento sobre a doença e na atenção dispensada às famílias afetadas pela doença genética.

Considerando a prevalência do consenso científico para a evolução do diagnóstico e do tratamento da hemofilia, é de extrema importância a promoção de campanhas de conscientização sobre essa doença rara.

Curitiba, 29 de abril de 2024

Deputada MARIA VICTORIA

2ª secretária

[1 https://www.gov.br/conitec/pt-br/search?SearchableText=hemofilia](https://www.gov.br/conitec/pt-br/search?SearchableText=hemofilia)

[2 http://conitec.gov.br](http://conitec.gov.br)

[3 https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Hemepar-Centro-de-Hematologia-e-Hemoterapia-do-Parana](https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Hemepar-Centro-de-Hematologia-e-Hemoterapia-do-Parana)



DEPUTADA MARIA VICTORIA

Documento assinado eletronicamente em 29/04/2024, às 10:11, conforme Ato da Comissão Executiva nº 2201/2019.



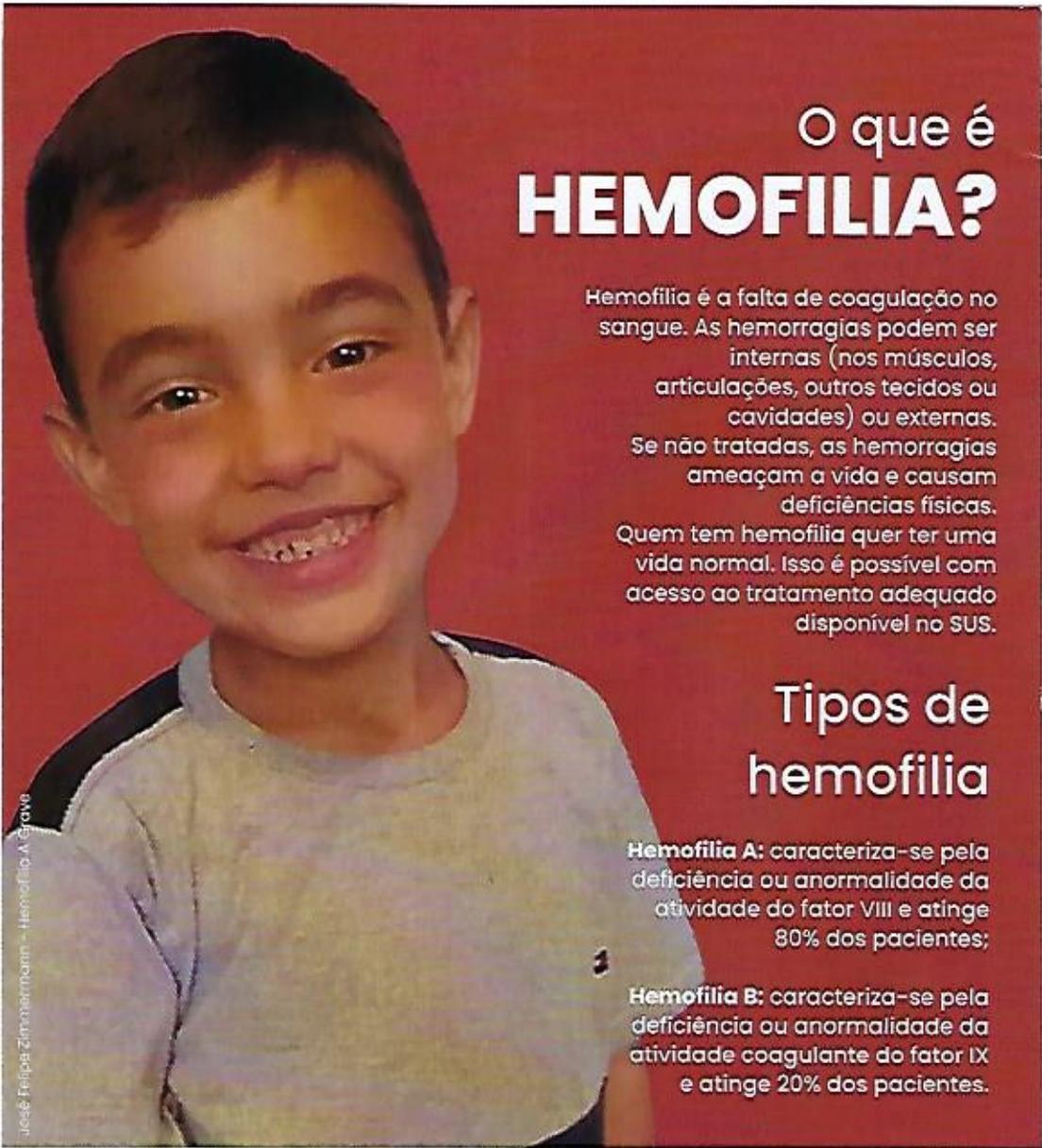
ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO PARANÁ

Centro Legislativo Presidente Aníbal Khury

Pc Nossa Senhora De Salete SN - Bairro Centro Cívico - CEP 80530911 - Curitiba - PR - <https://www.assembleia.pr.leg.br>



A autenticidade do documento pode ser conferida no site
<https://consultas.assembleia.pr.leg.br/#/documento> informando o código verificador **265** e o
código CRC **1A7C1C4F3A9C4BE**



José Felipe Zimmmermann - Hemofilia A grave

O que é HEMOFILIA?

Hemofilia é a falta de coagulação no sangue. As hemorragias podem ser internas (nos músculos, articulações, outros tecidos ou cavidades) ou externas. Se não tratadas, as hemorragias ameaçam a vida e causam deficiências físicas. Quem tem hemofilia quer ter uma vida normal. Isso é possível com acesso ao tratamento adequado disponível no SUS.

Tipos de hemofilia

- Hemofilia A:** caracteriza-se pela deficiência ou anormalidade da atividade do fator VIII e atinge 80% dos pacientes;
- Hemofilia B:** caracteriza-se pela deficiência ou anormalidade da atividade coagulante do fator IX e atinge 20% dos pacientes.

Graus de hemofilia

Hemofilia Leve: existência de 5% a 40% da atividade do fator de coagulação no sangue	Hemofilia Moderada: existência de 1% a 5% da atividade do fator de coagulação no sangue	Hemofilia Grave: existência de menos de 1% da atividade do fator de coagulação no sangue
--	---	--



Sintomas

- Grandes hematomas;
- Manchas roxas frequentes;
- Sangramentos nos músculos e articulações ;
- Inchaço, dor, rigidez e dificuldade no uso da articulação ou músculo;
- Sangramento por longo tempo após um ferimento, remoção dentária, cirurgia ou acidente;
- Sangramento na boca, gengiva e nariz;
- Presença de sangue na urina.



Locais de diagnóstico e tratamento

Os locais que têm equipe multidisciplinar capacitada para diagnóstico e tratamento da hemofilia são os hemocentros (Centros de Tratamento de Hemofilia). O tratamento é disponibilizado de forma gratuita pelo SUS.



Diagnóstico

O diagnóstico e o tipo de hemofilia são determinados através de exames de sangue específicos, como a dosagem de fatores de coagulação. Esses exames devem ser feitos nos primeiros anos de vida, ou assim que houver suspeita da hemofilia.



Tratamento

O tratamento ideal consiste na reposição do fator de coagulação deficiente no sangue de maneira periódica e sem interrupção (Profilaxia: tratamento preventivo).

O tratamento preventivo e personalizado permite que as pessoas com hemofilia não desenvolvam sequelas físicas.

Associação Paranaense dos Hemofílicos

(41) 9 8775-8869

aph_hemofilia

fator.org.br



APH

ASSOCIAÇÃO
PARANAENSE DOS
HEMOFÍLICOS

**FIQUE POR
DENTRO
DO QUE
ACONTECEU**



APH INFORMATIVO 2020/2021

Nos anos de 2020 e 2021, devido às restrições ocasionadas pela pandemia de COVID-19 as atividades da APH estiveram direcionadas para criação de novos projetos de atendimento e melhoria de qualidade de vida para os hemofílicos e para o ecossistema em hemofilia.

Evento de final de ano



Diante da melhora dos índices da pandemia de COVID-19, o retorno de atividades presenciais da APH foi realizado com a tradicional confraternização de final de ano, no dia 12 de dezembro de 2021. Estiveram presentes 40 hemofílicos e familiares em uma tarde agradável de brincadeira e diversão para as crianças e adultos.

Distribuição de Bolsas e Squeezes



Com a retomada das atividades presenciais, buscando incentivar o autocuidado, a APH produziu 600 squeezes, que foram enviados para as equipes e pacientes de todos os hemocentros do Estado reforçando a parceria entre APH e hemocentros para melhor atendimento aos pacientes. Além disso, foram distribuídas 40 bolsas térmicas os pacientes do interior do Estado em parceria com os hemocentros.

Atendimentos APH 2021

Durante 2020 e 2021 a APH forneceu gratuitamente atendimento aos pacientes, em parceria com profissionais de Fisioterapia, Ortopedia e com o Hemepar de Curitiba, onde mantém a estrutura de um consultório odontológico para atendimento aos hemofílicos, através do trabalho voluntário dos professores e alunos do curso de especialização em odontologia da UFPR.

Fisioterapia: 80 sessões fornecidas.

Ortopedia: 10 pacientes atendidos com consultas e infiltrações.

Academia de musculação: 10 vagas ofertadas.

Odontologia: cerca de 50 encaminhamentos.

HemMapa Paraná

A pesquisa foi conduzida pela equipe da Associação Paranaense dos Hemofílicos – APH, com patrocínio da Roche.

O período de execução para o levantamento dos dados foi de outubro de 2021 a janeiro de 2022, foram atingidos 44% dos Hemofílicos e portadores de doença de Von Willebrand do Estado do Paraná, somando 400 pesquisados. Para realizar esse levantamento foram elaboradas questões relevantes sobre as doenças, acesso ao tratamento e principais dificuldades no tratamento e atendimento das famílias.

Confira abaixo alguns dos dados em destaque:

Idade dos pacientes



Trabalho e renda

50% Trabalho Fixo
12% Benefícios ou Programa Social
14% Aposentado ou Pensionista
3% Trabalho esporádico
10% Outras fontes
11% Nenhum



Tipo de hemofilia

78% 17% 4% 4%

400

400 pessoas participaram da pesquisa

135

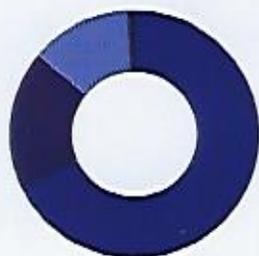
cuidadores

265

pacientes



Grau da hemofilia



270 Grave

52 Leve

71 Moderada

7 Não sabem



58,5% dos pesquisados são do Tipo A Grave.

Hereditariedade

- + Mãe portadora 66%
- + Hemofilia adquirida 14%
- + Não sabe: 14%

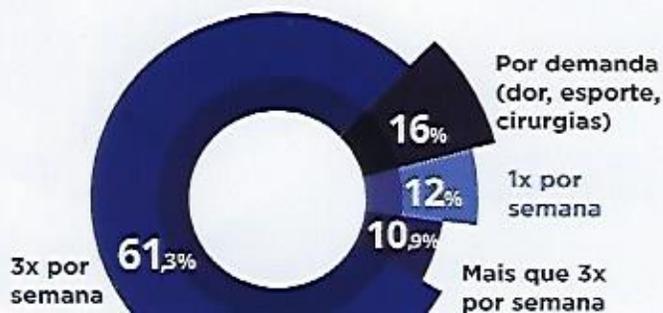
Adesão ao tratamento

Segue corretamente a frequência do tratamento

Não consegue seguir a frequência determinada



Frequência da Profilaxia



Realização da infusão

- 2 Ainda não iniciaram
- 16 Unidade Básica de Saúde
- 38 Hemocentro ou Hemonúcleo
- 69 Por cuidador
- 111 Autoinfusão

31,4%

são crianças que dependem da ajuda do cuidador



Maiores dificuldades no tratamento



20% Acesso ao tratamento

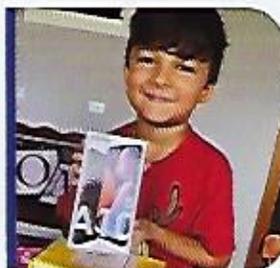
- 3 Eventual falta de medicação.
- 6 Falta de conhecimento dos profissionais da atenção básica.
- 10 Demora para marcar consultas especializadas e cirurgias/ Falta de especialistas.
- 27 Deslocamento para buscar a medicação e consultas.

12% Acesso a Informação

- 1 Sobre direitos.
- 2 Preconceito.
- 2 Atividades e esportes.
- 2 Sobre o tratamento e cuidados
- 9 Medo

20% Sequelas

- 25 Dor.
- 10 Sequelas que afetam a mobilidade.
- 5 Depressão.
- 6 Não especificado.



Premiação

Para promover a participação foi sorteado um Smartphone e o ganhador foi o hemofílico Enzo Franzolli Gusmão.

Todo apoio é bem vindo!

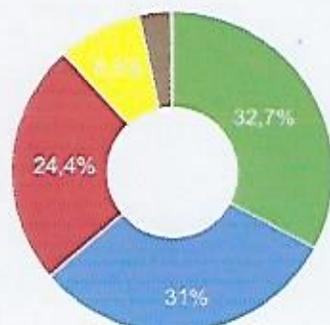
Quer contribuir com essa causa?



BALANÇO 2020/21

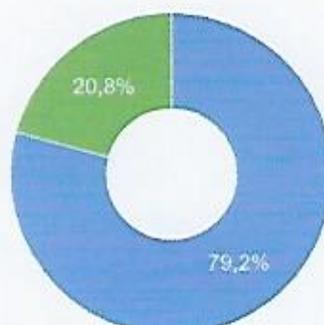
Abaixo você encontra o balanço consolidado dos anos de 2020 e 2021 das finanças da APH. Qualquer dúvida, esclarecimento, crítica ou sugestão, estamos à disposição, é só entrar em contato!

Despesas



● Operação	-R\$ 27.795,67
● Pessoal / Trabalhistas	-R\$ 26.371,07
● Outras Despesas	-R\$ 20.729,57
● Administrativas	-R\$ 7.235,24
● Financeiras	-R\$ 2.649,54
● Impostos	-R\$ 168,95
Total de despesas	-R\$ 84.950,04

Receitas



● Financeiras	R\$ 101.541,17
● Outras Receitas	R\$ 26.730,00
Total de receitas	R\$ 128.271,17

Receitas	R\$ 128.271,17
Despesas	-R\$ 84.950,04
Total	R\$ 43.321,13

MEMBROS E DIRETORIA

Presidente: Lucas Schirmer

Vice-Presidente: José Carlos Nunes

Tesoureiro: Vitor Fagundes

Analista de Projetos Sociais: Tatiana Malewschik

Relacionamento com o paciente: Vanessa Graebin Nunes

APOIADORES / PARCEIROS:



SOBRE A APH

A APH - Associação Paranaense dos Hemofílicos - foi fundada em 1974 com a missão de lutar pelos portadores de Hemofilia Doença de Von Willebrand (DVW). Desde então essa luta continua, com foco em nossos pilares: acesso à Informação e Educação, Defesa de direitos, Assistência Social e Gestão de Recursos.

Mais de 48 anos se passaram e a associação vem cumprindo sua missão com seus valores fundamentais: Comprometimento, Responsabilidade, Autonomia e, principalmente, muita Transparência. Tudo isso com uma visão de futuro muito concreta: tornar o Estado do Paraná uma referência na sensibilização e no tratamento de Pessoas com Hemofilia e Von Willebrand, contando com o apoio de órgãos competentes por esta causa.

Nosso principal objetivo é ter uma comunidade forte e unida para enfrentar as dificuldades juntos, dividir experiências, desfrutarmos de momentos alegres e produtivos, ter representatividade nos temas de defesa e garantia de direitos e qualidade de vida dos pacientes. Seja você também um associado da APH, é gratuito e você pode acessar informações, apoio no acesso ao tratamento, além de participar dos eventos promovidos pela APH. Entre no nosso site ou facebook para se inscrever, receber a newsletter e acompanhar a agenda de eventos e projetos da Associação.



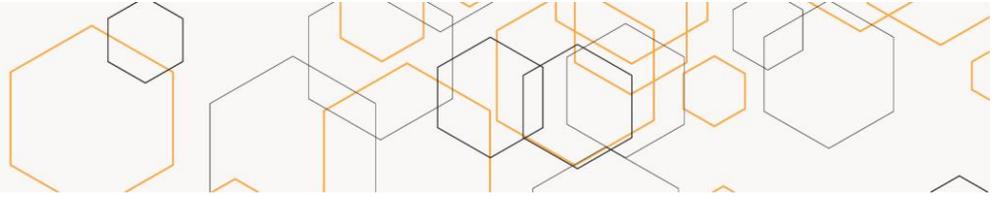
Protocolo de uso de emicizumabe
para tratamento de indivíduos com
hemofilia A e inibidores do fator VIII
refratários ao tratamento de
imunotolerância



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo de uso de emicizumabe
para tratamento de indivíduos com
hemofilia A e inibidores do fator
VIII refratários ao tratamento de
imunotolerância



2021 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO GERAL DE SANGUE E HEMODERIVADOS - CGSH/DAET/SAES/MS

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –

CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de

evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

APRESENTAÇÃO

A proposta de elaboração do Protocolo de Uso de emicizumabe para tratamento de indivíduos com Hemofilia A e inibidores do fator VIII refratário ao tratamento de imunotolerância é uma demanda proveniente da Portaria SCTIE/MS nº 62/2019., que tornou pública a decisão de incorporar o emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores do fator VIII refratários ao tratamento de indução de imunotolerância, no SUS, conforme protocolo a ser elaborado pelo Ministério da Saúde.

Assim, a proposta de elaboração do Protocolo de Uso com a revisão do conteúdo foi apresentada aos membros da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em sua 90ª Reunião e, posteriormente, ao Plenário da Conitec em sua 99ª Reunião Ordinária, o qual recomendou favoravelmente ao envio do texto para Consulta Pública.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da Conitec presentes na 99ª reunião do plenário, realizada nos dias 30 de junho e 01 de julho de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à aprovação deste Protocolo.

PROTOCOLO DE USO DE EMICIZUMABE PARA TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS COM HEMOFILIA A E INIBIDORES DO FATOR VIII REFRATÁRIO AO TRATAMENTO DE IMUNOTOLERÂNCIA

1. INTRODUÇÃO

As hemofilias são doenças hemorrágicas hereditárias, ligadas ao cromossomo X e transmitidas quase que exclusivamente a indivíduos do sexo masculino por mães portadoras da mutação (cerca de 70% dos casos). As hemofilias são classificadas em tipo A e B, conforme a deficiência do fator da coagulação, se fator VIII e IX, respectivamente. Do ponto de vista clínico, as hemofilias A e B são semelhantes, sendo a hemofilia A 5 vezes mais prevalente que a hemofilia B. A hemofilia é classificada de acordo com o nível plasmático de atividade coagulante do fator deficiente em leve, moderada e grave, quando o nível de fator é de 5% a 40% (ou maior que 0,05 a 0,40 UI/mL), de 1% a 5% (ou de 0,01 a 0,05 UI/mL) e inferior a 1% (ou menor que 0,01 UI/mL), respectivamente. O tratamento das hemofilias consiste principalmente na reposição do fator deficiente, por meio dos concentrados de fator de origem plasmática ou recombinante¹.

A principal complicação do tratamento da hemofilia A é o desenvolvimento de inibidores, que são aloanticorpos direcionados contra o fator VIII infundido durante o tratamento de reposição. A incidência cumulativa dos inibidores é de 20% a 35%, sendo mais incidente em pacientes com a forma grave da doença. Uma vez presentes, os inibidores interferem na resposta aos sangramentos, levando à ineficiência dos concentrados de fator VIII. O único tratamento capaz de erradicar 60% a 80% dos inibidores é a imunotolerância que requer a infusão periódica de altas doses do concentrado de fator VIII por longo tempo. Este tratamento está principalmente indicado para pacientes com hemofilia A que desenvolveram inibidores persistentes de alto título/alta resposta, que interferem na resposta ao fator VIII, ou seja, cujo tratamento requer o uso de agentes de *bypassing* (concentrado de complexo protrombínico [CCPa] ou concentrado de fator VIII ativado recombinante [rFVIIa]). Entretanto, 20% a 40% dos pacientes pode não responder ao tratamento de imunotolerância, demandando, assim, uso contínuo de agentes de *bypassing*, que são menos eficientes e mais onerosos. Além disso, os inibidores podem recidivar após o tratamento de imunotolerância^{2,3}.

Recentemente foi aprovado, em vários países, o uso do medicamento emicizumabe para profilaxia de hemorragias em pacientes com hemofilia A congênita com e sem inibidor^{4,5,6}. No Brasil, o registro foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 06/03/2019 para profilaxia em adultos e

crianças com hemofilia A com ou sem inibidores do fator VIII. Em 26/11/2019, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 62, tornou-se pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), o emicizumabe para o tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores contra o fator VIII que não responderam ao tratamento de imunotolerância.

1.1. EMICIZUMABE

O emicizumabe é um anticorpo tipo imunoglobulina (Ig) G4 monoclonal humanizado com estrutura de dupla especificidade (anticorpo biespecífico), que se liga ao fator IX ativado e ao fator X. É produzido por tecnologia de ácido nucléico recombinante, em células de ovário de hamster chinês (do inglês *chinese hamster ovary cells*, células *CHO*). O emicizumabe tem a capacidade de ligar o fator IX ativado ao fator X, restaurando a função deficiente do fator VIII ativado, necessária para a hemostasia⁵.

O modo de ação e regulação do emicizumabe é muito diferente do fator VIII. Além de ser capaz de se ligar ao FIXa e FX, o emicizumabe é capaz de se ligar ao zimogênio FIXe ao FX ativado. Além disso, como anticorpo biespecífico, o emicizumabe não é regulado pelos mecanismos de ativação e inativação que regulam a atividade do fator VIII^{6,7,8}.

A eficácia do emicizumabe para profilaxia de rotina em pacientes com hemofilia A, com ou sem inibidores, foi avaliada em quatro estudos clínicos (três estudos com adultos e adolescentes - HAVEN 3, HAVEN 1 e HAVEN 4 e um estudo pediátrico - HAVEN 2)^{9,10,11,12}. No geral, a eficácia do emicizumabe obtidos nestes estudos HAVEN resultou na redução dos sangramentos próximo a zero durante o seu uso. Assim, em comparação com os agentes *bypassing*, a principal vantagem do emicizumabe refere-se a sua alta efetividade na redução dos eventos hemorrágicos nos pacientes com hemofilia A e inibidor. Além disso, a via de administração subcutânea a cada 1, 2 ou 4 semanas facilita o uso domiciliar do medicamento, além de eliminar as potenciais complicações da administração por via endovenosa. Os esquemas de tratamento recomendados resultam em níveis estáveis e prolongados do medicamento, com uma meia-vida descrita de, aproximadamente, 30 dias. O emicizumabe persiste na circulação muitos meses após a última dose.

Apesar dos excelentes resultados revelados pelos estudos pivotais, hemorragias podem ocorrer durante o uso profilático de emicizumabe, requerendo o uso de tratamento hemostático adicional com concentrado de fator VIII ou agentes *bypassing*. Além disso, a hemostasia alcançada com o emicizumabe pode não ser suficiente para controle de sangramentos mais graves e em cirurgias de grande porte podendo, nestes casos, ser necessária reposição com agentes *bypassing* ou concentrados

Com relação às reações adversas, durante os estudos pivotais, foram relatados casos de microangiopatia trombótica e tromboembolismo venoso quando o emicizumabe foi usado juntamente com o CCPa em doses superiores a 100 UI/kg/24 horas. **Por isso, o CCPa não deve ser utilizado concomitantemente com o emicizumabe**, exceto em casos estritamente necessários como, por exemplo, devido à ausência de resposta ao rFVIIa ou inexistência deste. **Se o uso do CCPa não puder ser evitado, não se deve ultrapassar a dose de 50 UI/kg de CCPa**. Além disso, recomenda-se cautela ao tratar pacientes com alto risco de desenvolver microangiopatia trombótica (por exemplo, ter um histórico médico prévio ou história familiar de microangiopatia trombótica), ou aqueles que estão recebendo medicamentos concomitantes sabidamente conhecidas como fator de risco para microangiopatia trombótica como ciclosporina, quinina e tacrolimus^{13,14}. Em função de ser um novo medicamento, a farmacovigilância para se avaliar potenciais complicações do emicizumabe, incluindo a ocorrência de anticorpos antidrogas, em diferentes populações e ao longo do tempo, é fundamental.

2. METODOLOGIA

A elaboração deste Protocolo de Uso teve como base os resultados advindos da busca bibliográfica realizada na plataforma PubMed^{11, 15-22,24-26}, além de documentos das agências reguladoras Européia e Americana^{4,5,6}, e da própria empresa fabricante do medicamento²³. O produto final foi discutido, revisado e aprovado por um grupo de trabalho de especialistas constituído especificamente para esta finalidade em 22 de outubro de 2020. O presente Protocolo de Uso é específico para o uso do emicizumabe em pacientes com hemofilia A e inibidores persistentes e que não obtiveram resposta ao tratamento de imunotolerância ou que tiveram recidiva do inibidor após o tratamento de imunotolerância e foi embasado no Relatório de Recomendação Nº 500/2019 da Conitec.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- D66 Deficiência hereditária do fator VIII
- D68.3 Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes



4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Paciente com hemofilia A congênita com inibidor clinicamente persistente (inibidor de alto título ou alta resposta), ou seja, que demande o uso de agentes de *bypassing* para atingir hemostasia e que
- Tenha apresentado “falha” ao tratamento de imunotolerância ou que
- Tenha apresentado recidiva do inibidor (inibidor de alto título ou alta resposta), após ter atingido resposta total ou parcial por pelo menos 6 meses.

Observações:

- a. o critério de “falha” é definido de acordo com a última versão do *Protocolo de imunotolerância para tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidor* (Ministério da Saúde) vigente.
 - b. Para ser elegível ao uso de emicizumabe, o tratamento de imunotolerância deve ter sido comprovadamente realizado através de oficialização junto ao órgão competente do Ministério da Saúde e conforme o protocolo vigente do Ministério da Saúde (*Protocolo de imunotolerância para tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidor*).
- Avaliação favorável da equipe multidisciplinar do Centro de Hemofilia e existência de condição para transporte, armazenamento e infusão do medicamento (Anexo 1).
 - Assinatura de consentimento do paciente ou responsável (Anexo 2).
 - Compromisso do paciente, pais ou responsáveis a registrar todas as infusões em planilha própria (Anexo 3 – Planilha de infusão domiciliar ou similar) e apresentar ao Centro de Hemofilia até, no máximo, a cada 2 meses.

A prescrição do emicizumabe deverá ser realizada e assinada pelo médico assistente e dispensada pelo centro ao paciente ou responsável em doses suficientes para uso por 1 a 2 meses, no máximo. O médico se responsabiliza pela prescrição a cada 1 ou 2 meses, de acordo com as condições individuais de cada paciente. Ao retirar o medicamento na farmácia do centro, o paciente ou responsável deverá assinar impresso com as quantidades dispensadas e se responsabilizar pela guarda adequada e uso racional do produto, tal como orientado (Anexo 4). Antes da dispensação, o peso do paciente deve ser conferido e anotado e a dose recalculada caso necessário.

- As consultas médicas deverão ocorrer, no máximo, a cada 3 meses no primeiro ano de uso do emicizumabe e, a partir do segundo ano, a cada 6 meses.



Observação:

Devido à complexidade dos pacientes e do seu tratamento, o manejo dos pacientes com hemofilia e inibidor, o tratamento de imunotolerância e o manejo de pacientes em uso de emicizumabe devem ser realizados **exclusivamente** nos Centro de Hemofilia de maior complexidade (centro coordenador) por equipe experiente no manejo destes pacientes.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentarem reação alérgica grave ou desenvolvimento de anticorpos anti-emicizumabe deverão ser excluídos.

O paciente poderá ser excluído mediante a ocorrência de evento tromboembólico ou microangiopatia trombótica.

6. TRATAMENTO

6.1. Orientações para inclusão do paciente no sistema informatizado

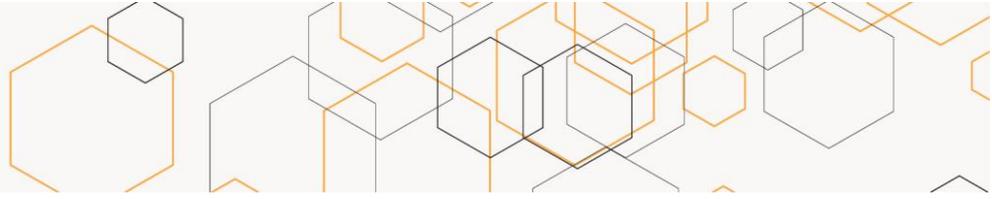
O Sistema Informatizado HemovidaWeb Coagulopatias (HWC) foi parametrizado para organizar a inclusão, exclusão, acompanhamento dos pacientes e prescrição de emicizumabe.

Inicialmente, o médico assistente responsável pelo paciente deverá solicitar a exclusão do paciente que apresentou “falha” ao tratamento de imunotolerância no sistema HWC.

Uma vez validado pela equipe técnica do Ministério da Saúde, o médico deverá solicitar a inclusão do paciente para uso do emicizumabe através do preenchimento do formulário próprio no Sistema, que será validado pela equipe técnica do Ministério da Saúde. Somente após esta validação, o paciente poderá iniciar o uso do medicamento.

6.2. Avaliação clínica e laboratorial antes de iniciar a terapia com emicizumabe

- Revisão do histórico médico da hemofilia.
- Revisão de qualquer outro histórico médico relevante.
- Revisão de qualquer histórico pessoal ou familiar que sugira risco aumentado de microangiopatia



trombótica.

- Título do inibidor (teste de Bethesda modificado) realizado, no máximo, 30 dias antes do início do emicizumabe.
- Sorologia para os vírus *HIV*, *HTLV*, hepatites B e C devem ter sido realizados em data máxima de 12 meses antes da data de inclusão.
- Outros testes que façam parte do exame periódico do adulto ou da criança poderão ser realizados. A critério clínico, em caso de comorbidades associadas, outros exames laboratoriais podem ser realizados, conforme avaliação individual.

6.3. Recomendações antes do início do emicizumabe

O CCPa não deve ser dispensado a nenhum paciente que estiver em uso ou for iniciar o uso de emicizumabe. Por isso, antes de iniciar o uso de emicizumabe, todos os pacientes deverão ter utilizado todos os frascos de CCPa que estiverem em sua posse, seja em seu domicílio, trabalho, unidade básica de saúde, pronto atendimento e em quaisquer outros locais. Essa orientação deverá ser seguida entre 1 a 3 meses antes do início do emicizumabe, na dependência da quantidade de frascos de CCPa que o paciente tiver em sua posse. **O centro de hemofilia deverá se responsabilizar pela estrita observação e controle de devolução de todos os frascos de CCPa.** O Centro de Hemofilia deverá registrar esta devolução e se responsabilizar pelo processamento da mesma.

Os agentes *bypassing* (CCPa e rFVIIa) devem ser interrompidos, pelo menos, 24 horas antes do início do tratamento com emicizumabe.

Todo paciente, antes de iniciar o uso de emicizumabe, deverá receber um plano de tratamento individualizado para episódios hemorrágicos enquanto estiver em tratamento com emicizumabe (Anexo 4).

7. ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

7.1. Orientações gerais

Durante as primeiras 4 semanas de uso do emicizumabe, deve-se ficar mais vigilante com a ocorrência de sangramento, uma vez que o medicamento leva alguns dias para começar a agir. Na vigência de

sangramento durante o uso de emicizumabe, as hemorragias deverão ser tratadas com rFVIIa. Caso o paciente não seja responsivo ao rFVIIa, o uso do CCPa poderá ser realizado com doses baixas (no máximo, 50 UI/kg/dose e não mais que 100 UI/kg/dia) e sob estrito monitoramento.

O emicizumabe é administrado por via subcutânea. Recomenda-se que sua aplicação ocorra nos seguintes locais de injeção: abdome, parte superior externa dos braços e coxas. Deve-se alternar o local da injeção para evitar ou reduzir as reações locais. A injeção subcutânea não deve ser realizada em áreas nas quais a pele esteja eritematosa, com hematoma, sensível ou endurecida ou em áreas nas quais existam manchas ou cicatrizes. Durante o tratamento com emicizumabe, outros medicamentos para administração subcutânea devem, preferivelmente, ser injetados em regiões anatômicas diferentes das utilizadas para a aplicação do emicizumabe.

O emicizumabe é indicado somente para a profilaxia de sangramentos e não para tratamento das hemorragias após estas terem ocorrido (tratamento episódio ou sob demanda).

A dose recomendada de emicizumabe é administrada como injeção **subcutânea** de 3 mg/kg, uma vez por semana, durante as primeiras 4 semanas (dose de ataque), seguido de 1,5 mg/kg, uma vez por semana ou 3,0 mg/kg a cada duas semanas (dose de manutenção). O medicamento é fornecido em 4 apresentações com diferentes concentrações:

- 30 mg em 1,0 mL (30 mg por mL)
- 60 mg em 0,4 mL (150 mg por mL)
- 105 mg em 0,7 mL (150 mg por mL)
- 150 mg em 1,0 mL (150 mg por mL)

A escolha da dose semanal ou a cada 2 semanas levará em conta o peso do paciente e a economicidade de uso, se semanal ou quinzenal (Anexo 5). Para volumes subcutâneos maiores (acima de 2 mL), pode ser necessário dividir a dose do medicamento em 2 injeções subcutâneas.

Observação importante: devido a concentração diferente (menor) da apresentação de 30 mg/1,0 mL, esta não pode ser utilizada na mesma aplicação (seringa) que as demais apresentações de 60 mg/0,4 mL, 105 mg/0,7 mL ou 150 mg/1,0 mL. Estas últimas três apresentações podem ser utilizadas na mesma aplicação (seringa). Por exemplo: um paciente de 40 kg em uso de 1,5 mg/kg, uma vez por semana (dose = 90 mg,) poderia usar 2 frascos de 30 mg/mL em uma mesma aplicação/seringa. Um paciente de 60 kg em uso de 3mg/kg de emicizumabe a cada 2 semanas (dose = 180mg) usaria 1 frasco de



150mg/mL + 1frasco de 30 mg/mL em duas aplicações/seringas diferentes.

7.2. Início do tratamento

O emicizumabe deverá ser administrado no Centro de Hemofilia nas semanas 1, 2, 4 e 5. Ressalta-se que, nas primeiras 4 semanas, o tratamento é de “ataque” com dose semanal. Os pacientes serão observados por, pelo menos, 30 minutos após as 2 primeiras infusões.

Nas semanas 2 e 4, os pacientes e/ou responsáveis, respectivamente, deverão aprender como autoadministrar/administrar o medicamento, respectivamente. Sempre que possível, a administração do medicamento deve visar pela independência. Pacientes com menos de 7 anos não devem realizar auto-injeção de forma independente.

Na semana 5, o paciente deverá ser instruído sobre o volume da dose de manutenção.

No início da terapia, todas as pessoas envolvidas nos cuidados com o paciente serão informadas sobre a inclusão do paciente no tratamento com emicizumabe, incluindo a equipe multiprofissional do Centro de Hemofilia local, equipe do laboratório, unidade básica de saúde ou pronto atendimento.

O paciente receberá um cartão de alerta para indicar o nome do medicamento em uso, com quem entrar em contato em caso de urgência ou emergência, além do cartão de alerta padrão do "distúrbio hemorrágico" (Anexo 6).

7.3. Tratamento de episódios hemorrágicos durante o uso do emicizumabe

A ocorrência de episódios hemorrágicos durante a profilaxia com emicizumabe pode ser decorrente das seguintes situações: (i) uso inadequado do medicamento por dose incorreta ou falha de aplicação (falta de aderência); (ii) grande desafio hemostático como ocorrência de trauma ou atividade que necessite de níveis hemostáticos maiores e/ou (iii) desenvolvimento de anticorpo antidroga, ou seja, aparecimento de um anticorpo capaz de inibir a função do emicizumabe, complicação aparentemente rara. Nessa situação, é recomendável o monitoramento da ação hemostática do emicizumabe e/ou dosagem do medicamento (vide sessão 5)^{15,16}.

Embora os episódios hemorrágicos sejam drasticamente reduzidos nos pacientes em uso do emicizumabe, estes ainda assim podem ocorrer, embora mais raramente. Por isso, em pacientes em uso de emicizumabe, recomenda-se não iniciar o tratamento da suposta hemorragia (em especial das hemartroses e hematomas musculares não volumosos) imediatamente após a suspeita de



sangramento, **mas tratá-las apenas se os sintomas progredirem.**

No caso de sangramentos leves (sangramento discreto de pele e mucosas, após pequenos traumas e cortes, sangramento dentário) e moderados (hematoma muscular ou hematrose), que progrediram ou não cessaram com medidas locais, os pacientes são instruídos a administrar uma dose de **90 microgramas/kg** de concentrado de fator VII ativado recombinante e **contatar imediatamente o centro de hemofilia.** Esta mesma dose poderá ser repetida dentro de 2 a 4 horas se o sangramento não tiver cessado. As infusões e o detalhamento do sangramento deverão ser registrados na planilha de infusão (Anexo 3 ou planilha similar).

No caso de sangramentos graves (hemartrose volumosa, hematoma muscular em iliopsoas ou com risco de síndrome de compartimento, hemorragia intracraniana, hemorragia grave após trauma, em pescoço ou garganta, hemorragia gastrointestinal), os pacientes devem auto-administrar uma dose de **90 microgramas/kg de concentrado de fator VII ativado recombinante e entrar em contato imediato com o Centro de Hemofilia ou o hospital de referência para admissão imediata.** No caso de sangramentos graves, é crítico saber o título de inibidor do fator VIII para a decisão terapêutica hemostática adjuvante, ou seja, se será administrado concentrado de fator VIII ou agentes de *bypassing* (rFVIIa)¹⁷. Na vigência de emicizumabe, a quantificação de inibidor contra o fator VIII pode ser realizada, desde que seja utilizado o ensaio cromogênico fator VIII:C com substrato bovino (vide sessão 5). Além disso, caso seja possível o uso de concentrado de fator VIII como tratamento adjuvante, recomenda-se o monitoramento do fator VIII:C através de ensaio cromogênico com substrato bovino, para se determinar a atividade aditiva ao efeito hemostático do emicizumabe que se quer alcançar.

Para sangramentos mucosos menos graves, apenas o ácido tranexâmico pode ser suficiente. **O ácido tranexâmico não deve ser usado em conjunto com o CCPa, mas pode ser usado concomitantemente com rFVIIa.**

O tratamento com CCPa deve ser SEMPRE evitado e deve ser usado somente se não houver outra opção, por exemplo, mediante inexistência ou falta de resposta do sangramento ao rFVIIa. Neste caso, a dose de CCPa deve ser bem inferior à utilizada normalmente em pacientes com hemofilia. Alguns estudos demonstraram boa resposta com doses de 20 a 30 UI por kg por dose, podendo chegar a, no máximo, 50 UI por kg por dose, e **não devendo ultrapassar 100 UI por kg por dia. A infusão de CCPa, nesses casos, deverá ser realizada no Centro de Hemofilia ou em ambiente hospitalar preparado para atender urgência e emergência.**

Recomenda-se que todas as decisões de tratamento referentes ao sangramento em pacientes em uso

de emicizumabe sejam tomadas em conjunto com o médico do Centro de Hemofilia responsável e treinado para o atendimento aos pacientes com inibidor e documentadas nas anotações médicas do paciente. Os pacientes em uso de emicizumabe deverão receber um plano de tratamento individual com orientação sobre como tratar um sangramento agudo e poderão ter até 2 doses de 90 microgramas por kg do concentrado de rFVIIa disponível para tratamento emergencial em seu domicílio, a critério da avaliação do médico responsável.

Quando o uso concomitante de CCPa com o emicizumabe for imprescindível, ou seja, no caso de ausência de resposta ao rFVIIa ou fator VIII, é essencial que a dose máxima de CCPa seja respeitada (50 UI/kg/dose e não mais que 100 UI/kg/dia). Nessa situação, recomenda-se, ainda, o monitoramento/vigilância de eventos tromboembólicos e de microangiopatia trombótica. Mediante suspeita clínica de microangiopatia trombótica, deve-se solicitar:

- Hemograma com hematoscopia;
- Contagem de reticulócitos;
- Função renal;
- Desidrogenase láctica;
- Dosagem de bilirrubina;
- Dosagem de haptoglobina;
- E outros testes conforme indicação: TTPa, TP, fibrinogênio, D-dímero, etc.

7.4. Cirurgia em pacientes em uso de emicizumabe

7.4.1. Planejando a cirurgia

A literatura existente sobre cirurgia em pacientes em uso de emicizumabe ainda é escassa. Assim, deve-se considerar o adiamento de qualquer cirurgia eletiva ou não urgente até que mais dados estejam disponíveis sobre o uso do emicizumabe em procedimentos cirúrgicos, especialmente no caso de cirurgias de grande porte.

Todos os procedimentos cirúrgicos, por menores que sejam, devem ser discutidos previamente com médicos experientes no manejo de pacientes com hemofilia e inibidores e devem ser realizados em um hospital com suporte da equipe de especialistas do Centro de Hemofilia. Os casos devem ser avaliados individualmente quanto ao risco hemorrágico, porte da cirurgia e fatores locais e sistêmicos associados, além da resposta aos tratamentos hemostáticos adjuvantes.

Um plano de tratamento escrito e individualizado deve ser discutido com o paciente e a família e disponibilizado a todos os médicos, incluindo a equipe do laboratório e demais envolvidos na cirurgia.

7.4.2. Terapia de reposição em procedimentos cirúrgicos

A recomendação a seguir poderá ser alterada, à medida que houver mais evidências disponíveis na literatura. De maneira geral:

Em cirurgias de pequeno porte (incluindo retirada de cateter venoso central) e procedimentos odontológicos não complicados, o uso concomitante de antifibrinolítico (ácido tranexâmico) sistêmico e/ou local pode ser o suficiente. A dose do ácido tranexâmico deverá ser de 15 a 25 mg/kg/dose (adultos) e 10 mg/kg/dose (crianças a partir de 1 ano de idade), por via oral a cada 8 horas. No caso de uso intravenoso, deve-se administrar 10 mg/kg/dose 2 a 3 vezes ao dia. No entanto, para procedimentos com maior risco hemorrágico, ou sangramento periprocedimento, deve-se considerar o uso associado de rFVIIa 90µg/kg, sendo que uma única dose pode ser suficiente. Pacientes com baixos títulos de inibidor podem utilizar concentrado de fator VIII. No entanto, neste caso, recomenda-se o monitoramento laboratorial (vide sessão 5).

Em cirurgias de médio e grande porte (incluindo grandes cirurgias ortopédicas), recomenda-se concomitantemente ao uso do emicizumabe^{18,19,20,21}:

- Nos pacientes com título de inibidor contra o fator VIII baixo (menor que 5 UB/ml): usar concentrado de fator VIII. Entretanto, nesse caso é imprescindível o monitoramento clínico e laboratorial do nível do fator VIII pelo método cromogênico com reagentes bovinos, para manter o nível alvo de fator VIII, de acordo com tipo de procedimento, além da titulação do inibidor contra o fator VIII, pelo menos, a cada 3 dias ou quando não houver resposta clínica e/ou laboratorial com o uso do concentrado de fator VIII. Nesse caso, deve-se suspender o concentrado de fator VIII e iniciar rFVIIa.
- Nos pacientes com título de inibidor alto no momento da cirurgia (maior que 5 UB/ml) ou sem resposta ao concentrado de fator VIII: administrar concentrado de rFVIIa na dose de 90 a 180 µg/kg na indução anestésica, seguida de 90 µg/kg a cada 3 horas nos primeiros 3 dias, a cada 4 a 6 horas do 4º ao 7º dias e a cada 8 a 12 horas entre o 8º e 14º dias. Nesse caso, é imprescindível o monitoramento do sangramento e também de fenômenos tromboembólicos, incluindo a microangiopatia trombótica. Para isso, é fundamental que, durante o uso do rFVIIa, o paciente seja reavaliado periodicamente para o ajuste da dose.

Pacientes que não apresentarem resposta hemostática adequada ao concentrado de fator VIII nem ao rFVIIa devem ser cuidadosamente avaliados quanto aos riscos e benefícios do procedimento cirúrgico e o caso deve ser discutido individualmente para recomendação adequada.

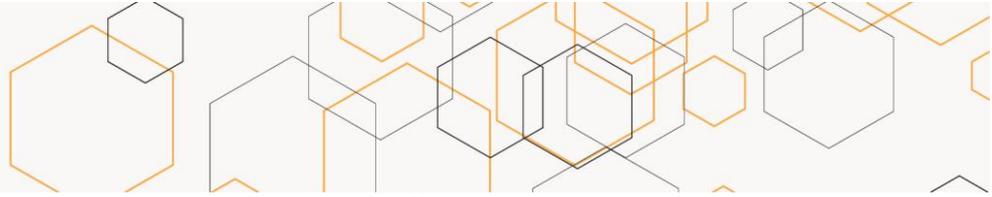
No caso de cirurgia de grande porte, é de fundamental importância saber o título de inibidor contra o fator VIII para a decisão terapêutica hemostática adjuvante, ou seja, se deverá ser administrado concentrado de fator VIII ou rFVIIa. Mediante o uso do emicizumabe, a quantificação de inibidor contra o fator VIII pode ser realizada desde que seja utilizado o ensaio cromogênico fator VIII:C com substrato bovino (vide sessão 5). Caso seja utilizado o concentrado de fator VIII como tratamento adjuvante na cirurgia, recomenda-se o monitoramento do fator VIII:C através de ensaio cromogênico com substrato bovino. Isso possibilitará determinar a atividade aditiva de fator VIII:C ao efeito hemostático do emicizumabe que se pretende alcançar.

Até a presente data, não existem dados que apoiem o uso da geração de trombina ou da tromboelastografia para monitorar a hemostasia durante cirurgia com emicizumabe.

8. MONITORAMENTO LABORATORIAL DURANTE O TRATAMENTO

O monitoramento da resposta ao emicizumabe é essencialmente clínico e, na maior parte dos casos, não há necessidade de acompanhamento laboratorial. A seguir, estão descritas as eventuais situações clínicas nas quais o monitoramento é necessário e os testes que podem ser utilizados, a depender da ocasião²².

As situações clínicas nas quais a avaliação laboratorial pode ser necessária são: (i) mediante a ocorrência de episódios hemorrágicos durante a profilaxia com emicizumabe, que pode ser decorrente do uso inadequado do medicamento, ou seja, dose incorreta ou falha de aplicação (falta de aderência do paciente); ou (ii) vigência de grande desafio hemostático, ou seja, trauma, cirurgia de grande porte ou sangramentos graves, uma vez que o conhecimento sobre o título de inibidor de fator VIII é fundamental para a decisão de administrar pro-coagulantes adjuvantes, ou seja, se concentrado de fator VIII ou agentes de *bypassing*. Em poucos (raros) casos, foi observado o desenvolvimento de anticorpo antidroga, um anticorpo capaz de inibir a função do emicizumabe. Nessa situação, é recomendável o monitoramento da ação hemostática do emicizumabe e/ou dosagem do medicamento^{23,24,25}.



8.1. Tipo de amostra e testes de triagem da coagulação

A coleta, processamento e armazenamento de amostras de sangue de pacientes em terapia com emicizumabe devem ser os mesmos usados para determinações de tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPA). Entretanto, o emicizumabe interfere com o teste de TTPa e fator VIII:C de um estágio (método coagulométrico) e demais testes baseados no TTPa. O emicizumabe encurta o TTPA e, por isso, o resultado pode ser normal ou abaixo do limite inferior do normal, mesmo após uma única dose. Isso ocorre com todos os métodos usados para determinação de TTPA até agora estudados, incluindo aqueles realizados com diferentes ativadores e fosfolípidios. O emicizumabe não tem nenhum efeito clinicamente relevante no tempo de protrombina (TP) ou nos testes de fator com base no TP, independentemente do método usado. Também não afeta o tempo de trombina nem as determinações de fibrinogênio.

8.2. Determinação do nível plasmático de fator VIII

Nos pacientes em uso do emicizumabe, os testes baseados em TTPA, tal como o método coagulométrico para dosagem de fator VIII, não podem ser interpretados com segurança e, portanto, NÃO devem ser usados para medir o fator VIII. No entanto, o emicizumabe NÃO afeta os resultados dos testes para a determinação de fator VIII que usam a metodologia cromogênica com reagente de origem bovina. Desta forma, o teste de fator VIII cromogênico com reagentes de origem bovina pode ser usado para determinar a atividade do fator VIII na presença de emicizumabe ainda que o paciente tenha ambos, emicizumabe e fator VIII, em sua circulação. É importante ressaltar que os testes cromogênicos para determinação de fator VIII que usam reagentes de origem humana NÃO são específicos para a avaliação da atividade do fator VIII se o emicizumabe estiver presente. Qualquer atividade detectada em tais testes será afetada pelo mínimo de emicizumabe presente. Desta forma, testes cromogênicos de fator VIII contendo reagentes de origem humana NÃO devem ser usados para determinar o fator VIII na presença de emicizumabe.

8.3. Quantificação de inibidor contra o fator VIII

O método recomendado para a determinação de inibidor de fator VIII é o teste de Bethesda Modificado. Da mesma forma que a dosagem de fator VIII, na presença de emicizumabe, a mensuração do fator VIII residual deve ser feita com um teste de fator VIII cromogênico que usa reagentes de

origem bovina na sua composição^{22,24}. Se for necessário determinar a concentração de emicizumabe ativo no plasma, ou seja, a concentração do medicamento na circulação do paciente, pode-se usar um teste de fator VIII modificado pelo método coagulométrico calibrado com calibradores específicos de emicizumabe, cujos reagentes ainda não estão disponíveis no Brasil.

Em resumo, na prática clínica:

- Para se confirmar que o emicizumabe está presente em uma amostra de plasma de um paciente com hemofilia A na presença ou ausência de anticorpos (inibidores) que está sendo tratado com emicizumabe e não com fator VIII, você poderá usar o TTPA que apresentará resultado normal ou abaixo da faixa normal (tempo encurtado).
- Para mensurar o nível de fator VIII se ambos, fator VIII e o emicizumabe, estiverem no plasma ou para determinar anticorpos neutralizadores da proteína de fator VIII (inibidores) em uma amostra contendo emicizumabe, você deverá usar um ensaio fator VIII cromogênico que utiliza em sua composição de reagentes de origem bovina.
- Para mensurar a concentração de emicizumabe ativo no plasma do paciente, você poderá usar um teste de fator VIII coagulométrico modificado calibrado com calibradores específicos para emicizumabe. Entretanto, nesse momento, estes reagentes ainda não se encontram disponíveis no Brasil.

9. MONITORAMENTO DO TRATAMENTO, MANUTENÇÃO DE REGISTROS E NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS

9.1. Eventos adversos

As reações adversas notificadas com mais frequência e observadas em $\geq 10\%$ dos pacientes tratados com, pelo menos, uma dose de emicizumabe foram: reações no local de injeção (21%), cefaleia e artralgia. Os sintomas comumente descritos de reações no local de injeção foram eritema no local da injeção (11%), dor no local da injeção (4%) e prurido no local da injeção (3%). No total, 4 pacientes (1%) que participavam de estudos clínicos fase III de profilaxia com emicizumabe foram retirados do tratamento por eventos adversos, tais como microangiopatia trombótica, necrose cutânea e tromboflebite superficial, cefaleia e reação no local da injeção. Um paciente foi retirado do estudo depois de desenvolver anticorpo neutralizante anti-emicizumabe associado à perda de eficácia. Até o presente, foram descritas 13 mortes (das quais 11 em pacientes com inibidor) desde que o estudo original foi publicado²⁶.

Quaisquer eventos adversos relacionados ao uso de emicizumabe deverão ser notificados no sistema

NOTIVISA e informado à Cordenção Geral de Sangue e Hemoderivados (sangue@saude.gov.br).
Concomitantemente, deve-se reportar um evento adverso ao fabricante do produto.

9.2. Manutenção de registros

Todas as doses de emicizumabe, assim como o uso de qualquer outro medicamento procoagulante (incluindo agentes *bypassing*) devem ser cuidadosamente registradas durante o tratamento, tanto hospitalar quanto domiciliar. De particular importância, nas novas terapias, a vigilância e notificação de qualquer evento adverso é essencial.

Assim, os pacientes (e/ou responsáveis) deverão registrar todas as infusões de emicizumabe, bem como o uso de quaisquer outros procoagulantes e agentes *bypassing* no Anexo 3 ou planilha similar, que deve ser retornada ao Centro de Hemofilia a cada 1 a 2 meses, no máximo. As dispensações do emicizumabe somente poderão ser feitas mediante a apresentação do Anexo 3 ou planilha similar preenchida e conferida pelo Centro de Hemofilia, assim como a devolução dos materiais perfurocortantes e frascos de emicizumabe.

9.3. Acompanhamento do paciente

O paciente deverá ser avaliado através de consulta presencial nas semanas 1, 2, 4 e 5. Nessas ocasiões, o paciente/responsável será orientado quanto aos princípios do medicamento, mecanismo de ação, via de infusão, armazenamento, reações adversas, conduta em caso de sangramento, etc.

Nos primeiros 12 meses, o paciente deverá ser avaliado, no máximo, a cada 3 meses através de consulta presencial. A partir de 12 meses, o paciente deverá ser avaliado a cada 6 meses. Ao retornar para consultas, o paciente deverá trazer a planilha de infusão (Anexo 3 ou planilha similar), realizar exame clínico, atualizar o peso e registrá-lo, revisar a dose e rever a eficiência do tratamento. A dispensação do medicamento deverá ocorrer mediante prescrição médica e deverá ser controlada pela farmácia do Centro de Hemofilia, que poderá dispensar o medicamento até, no máximo, a cada 2 meses.

10. ORIENTAÇÕES SOBRE USO E ARMAZENAMENTO DO EMICIZUMABE

No Brasil, o emicizumabe tem o nome comercial de HEMCIBRA® (Produtos Roche Químicos e Farmaceuticos S. A.). O produto é fornecido em solução injetável de (i) 30 mg/mL: caixa com 1 frasco-

ampola de dose única de 30 mg (1 mL) e de (ii) 150 mg/mL: caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 60 mg (0,4 mL), 105 mg (0,7 mL) ou 150 mg (1mL).

O emicizumabe deve ser armazenado sob refrigeração (temperatura entre 2 a 8°C). O produto não pode ser congelado e deve ser mantido dentro do cartucho para proteger da luz. Não se deve agitar o frasco. Após retirados da refrigeração, os frascos que não forem abertos podem ser mantidos em temperatura ambiente (abaixo de 30°C) por até sete dias. Depois de armazenados em temperatura ambiente, os frascos não abertos podem voltar à refrigeração. O tempo de armazenamento cumulativo em temperatura ambiente não deve exceder sete dias.

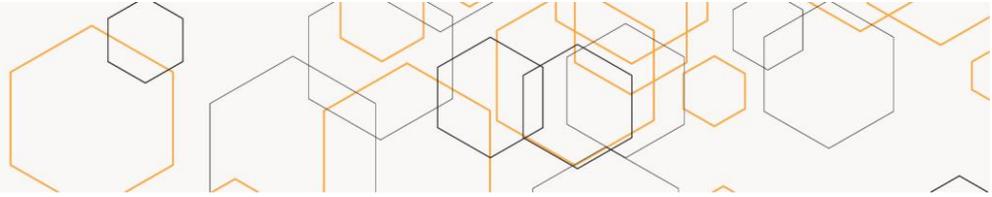
11. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Existem poucos estudos sobre interação medicamentosa com emicizumabe. A experiência clínica sugere a existência de interação medicamentosa entre emicizumabe e CCPa. Existe uma possibilidade de hipercoagulabilidade com o uso concomitante de rFVIIa ou fator VIII com emicizumabe com base em experimentos pré-clínicos, embora a relevância clínica desses dados não seja conhecida.

Não existem estudos em mulheres grávidas, que estejam amamentando e nem em crianças com menos de 1 ano.

12. REFERÊNCIAS

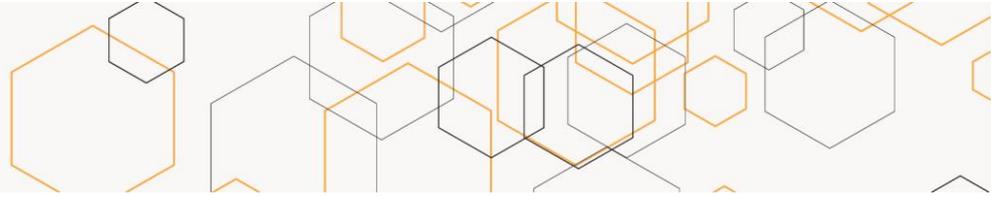
1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, CarcaoM, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046.
2. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR; UK Haemophilia Centre Doctors Organisation. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. Br J Haematol. 2013 160:153-70.
3. Collins P et al. First line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: A protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties. Haemophilia 2017; 23:654-659 <http://www.ukhcd.org/wp-content/uploads/2017/01/ITI->



[protocol-2017.pdf](#)

4. European Medicines Agency Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_en.pdf.
5. Genetech. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_en.pdf
6. NHSE Clinical Commissioning Policy: Emicizumab as prophylaxis in people with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors (all ages) Published 6/7/18 <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/1717-emicizumab.pdf>
7. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med.* 2012;18(10):1570-1574.
8. Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2044-2053.
9. Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood.* 2016;127(13):1633-1641.
10. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood.* 2017;130(23):2463-2468.
11. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 377:809-818, 2017.
12. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379(9):811-822.
13. Levy GG, Asikanius E, Kuebler P, Benchikh El Fegoun S, Esbjerg S, Seremetis S. Safety analysis of rFVIIa with emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors: Experience from the HAVEN clinical program. *J Thromb Haemost.* 2019 Sep;17(9):1470-1477. doi: 10.1111/jth.14491.
14. Paz-Priel I, Chang T, Asikanius E, et al. Immunogenicity of Emicizumab in People with Hemophilia A (PwHA): Results from the HAVEN 1-4 Studies. *Blood.* 2018;132:633.
15. Castaman G, Santoro C, Coppola A, et al. Emergency management in patients with haemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset. *Blood Transfus.* 2020 Mar;18(2):143-151. doi: 10.2450/2019.0186-19.

16. Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G, Königs C, Kurnik K, Scholz U, Klamroth R, Oldenburg J. Optimizing the management of patients with haemophilia A and inhibitors in the era of emicizumab: Recommendations from a German expert panel. *Haemophilia*. 2020; Sep 16. doi: 10.1111/hae.14010.
17. Collins PW, Liesner R, Makris M, Talks K, Chowdary P, Chalmers E, Hall G, Riddella, Percy CL, Hay CR, Hart DP. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia*. 2018 May;24(3):344-347. doi: 10.1111/hae.13495.
18. Kruse-Jarres R, Callaghan MU, Croteau SE, Jimenez-Yuste V, Khoo L, Liesner R, Matsushita T, Recht M, Young G, Chang T, Dhalluin C, Mu Y, Xu J, Devenport J, KoRH Solari P* and Oldenburg J. Surgical experience in two multicenter, open-label phase 3 studies of Emicizumab in persons with hemophilia A with inhibitors (HAVEN1 and HAVEN 2). ASH 2017 abstr 89
19. Santagostino E, Mancuso M, Novembrino C, Boscolo MA, Clerici M, Pasta G, Solimeno LP, and Peyvandi F. Management of joint replacement in hemophilia a with inhibitors during Emicizumab prophylaxis. ASH 2017 abstr 2360.
20. Susen S, Gruel Y, Godier A, Harroche A, et al. Management of bleeding and invasive procedures in haemophilia A patients with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Haemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). *Haemophilia*. 2019;25(5):731-737. doi: 10.1111/hae.13817.
21. Seaman CD, Ragni MV. Emicizumab use in major orthopedic surgery. *Blood Adv*.2019;3(11):1722-1724.
22. Jenkins PV, Bowyer A, Burgess C, Gray E, Kitchen S, Murphy P, Platton S, Riddell A, Chowdary P, Lester W. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia*. 2019 doi: 10.1111/hae.13903.
23. <https://www.hemlibra.com/hcp/safety-side-effects/lab-monitoring.html>.
24. Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and Interferences of Emicizumab, a Humanised Bispecific Antibody Mimicking Activated Factor VIII Cofactor Function, on Coagulation Assays. *Thromb Haemost*. 2019.
25. Bowyer A, Kitchen S, Maclean R. The effect of emicizumab on assays of factor VIII activity in severe haemophilia A patients and artificially spiked plasma (PO27). *Haemophilia*. 2019;25(S1):49.
26. Aledort LM. Deaths Associated with Emicizumab in Patients with Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1878-1879. doi: 10.1056/NEJMc1909742.

**ANEXO 1****FICHA DE AVALIAÇÃO DA EQUIPE MULTIPROFISSIONAL PARA USO DE
EMICIZUMABE EM PACIENTES COM HEMOFILIA A**

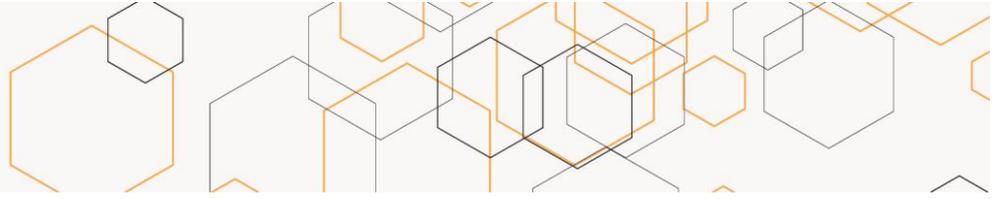
IMPORTANTE: O emicizumabe é um medicamento novo e de altíssimo custo. Todos os pacientes e seus cuidadores devem ser adequadamente orientados e compreender o seu uso correto. Para que o tratamento com emicizumabe se inicie, todas as avaliações abaixo devem ser favoráveis e assinadas por cada um dos profissionais. O centro será responsável pela coleta e guarda deste Anexo 1 ou de formulário similar que já exista no centro e que contenha TODAS as informações constantes neste Anexo.

Nome do paciente: _____ Data: / / ____
Nome do responsável/cuidador(a) (grau de parentesco): _____
Cadastro no Hemovida Web Coagulopatias:
Data de nascimento: ____/____/_____
Reg no Centro: _____ Peso: _____ Altura: _____

AVALIAÇÃO MÉDICA

1. O paciente foi orientado e compreende o diagnóstico de hemofilia A e inibidor?
() SIM () NÃO () NÃO SE APLICA
2. O responsável foi orientado e compreende o diagnóstico de hemofilia A e inibidor?
() SIM () NÃO () NÃO SE APLICA
3. Paciente foi orientado e compreende as indicações de uso do emicizumabe, cálculo da dose, via de aplicação, reações adversas, conduta em caso de sangramento?
() SIM () NÃO () NÃO SE APLICA
4. O responsável foi orientado(a) e compreende as indicações de uso do emicizumabe, cálculo da dose, via de aplicação, reações adversas, conduta em caso de sangramento?
() SIM () NÃO () NÃO SE APLICA
5. O paciente apresenta alguma contra-indicação de uso do emicizumabe?
() SIM () NÃO Se sim qual(is)? _____

Observações:



Nome legível do profissional médico: _____

Assinatura do profissional médico: _____

Data: ____/____/____

AVALIAÇÃO DA ENFERMAGEM

1. O paciente/responsável está(ão) treinado(s) para realizar a infusão **subcutânea** domiciliar?
() SIM () NÃO Quem está? _____
2. O paciente/responsável devolveu(ram) todos os frascos de concentrado de complexo protrombínico ativado que estavam em sua posse?
() SIM () NÃO Se sim, quantos frascos? _____ De quantas UI?

Observações:

IMPORTANTE: A marcação de quaisquer NÃO às perguntas acima impossibilitará que o paciente inicie o uso do emicizumabe.

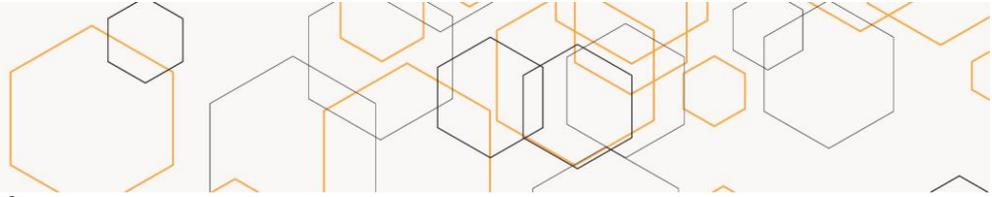
Nome legível do profissional de enfermagem: _____

Assinatura do profissional de enfermagem: _____

Data: ____/____/____

AVALIAÇÃO DO SERVIÇO SOCIAL

1. Foi feita visita domiciliar?
() SIM () NÃO
Problemas identificados na visita domiciliar



Caso não tenha sido realizada, justifique.

2. Paciente tem geladeira em seu domicílio para armazenar o emicizumabe? (este medicamento deve ser armazenado sob refrigeração entre 2 a 8 °C, não pode ser congelado nem agitado e dever ser mantido dentro do cartucho para proteger da luz)

() SIM () NÃO

3. Se sim, a geladeira está em condições de uso (limpa e funcionando)?

() SIM () NÃO

4. Se não, onde o medicamento será armazenado?

() Na casa de amigo ou parente () Na unidade Básica de saúde () NÃO SE APLICA

() em outro local. Onde? _____

Nome do responsável pela guarda: _____

Endereço: _____

Fone/email: _____

5. O Paciente/cuidador possui bolsa térmica para o transporte do emicizumabe?

() SIM () NÃO

Observações:

IMPORTANTE: A marcação de quaisquer NÃO às perguntas acima impossibilitará que o paciente inicie o uso do emicizumabe.

Nome legível do profissional assistente social: _____

Assinatura do profissional assistente social: _____

Data: ___/___/___

**ANEXO 2****TERMO DE CONSENTIMENTO E RESPONSABILIDADE PARA USO DE
EMICIZUMABE EM PACIENTES COM HEMOFILIA A E INIBIDOR QUE NÃO
RESPONDERAM À IMUNOTOLERÂNCIA**

(Este termo é de preenchimento obrigatório para a inclusão do paciente e deverá ser assinado e anexado no Sistema HemovidaWeb Coagulopatias)

IMPORTANTE: A você (seu filho) está sendo dada a oportunidade de ser tratado com o medicamento emicizumabe (HEMCIBRA) porque você (ou seu filho) tem hemofilia A com inibidor e não teve resposta com o tratamento de imunotolerância. Para começar a receber o medicamento, você (ou seu filho) precisa ler, compreender e assinar este termo. Isso NÃO é um projeto de pesquisa.

IDENTIFICAÇÃO

Centro de Hemofilia: _____

Nome completo do paciente: _____

Data de nascimento: ___/___/___; Idade: _____

Número do registro no HemovidaWeb Coagulopatias: _____

Endereço completo com CEP: _____

Fone (fixo e celular)/fax/e-mail: _____

Nome da mãe: _____

Nome da pai: _____

1. O que é o emicizumabe?

O emicizumabe (registrado no Brasil como HEMCIBRA®) é um medicamento novo que se liga ao fator IX e ao fator X da coagulação e então recupera a função do fator VIII que não é produzido (ou é produzido em quantidades insuficientes) na pessoa com hemofilia A. Ele é produzido em laboratório usando tecnologia genética, e não é um fator da coagulação. É o primeiro produto para o tratamento da hemofilia com inibidores que é injetado sob a pele (por via subcutânea) em oposição à infusão pela veia (por via intravenosa). **O emicizumabe age na prevenção dos sangramentos e não é indicado para**



tratamento de sangramento agudo.

O emicizumabe é comprado pelo Ministério da Saúde e enviado aos centros de hemofilia para o tratamento seu ou do seu filho.

2. Por que eu preciso usar o emicizumabe?

O emicizumabe está sendo oferecido a você porque você tem hemofilia A com inibidores persistentes contra o fator VIII e não respondeu ao tratamento de imunotolerância ou teve recidiva (retorno) do inibidor após o tratamento de imunotolerância. Neste caso, o emicizumabe é o medicamento de escolha para o seu tratamento.

3. Quando é que eu devo usar o emicizumabe?

O emicizumabe é um medicamento que é utilizado para **evitar o sangramento e não para tratar o sangramento**. Isso é muito importante que você entenda. Assim, você deverá receber o emicizumabe a cada 1 ou 2 semanas (de acordo com a avaliação do seu médico) para prevenir os sangramentos. Caso você tenha um sangramento durante o uso do emicizumabe (o que é bastante incomum), você **NÃO** poderá usar o emicizumabe para tratar o sangramento e sim o concentrado de fator VIII ou o concentrado de fator VII recombinante ativado. Por isso, você poderá ter, a critério do seu médico, até 2 doses do rFVIIa em sua casa para uso no caso de um sangramento. Você deverá conferir constantemente a data de validade do rFVIIa para evitar que a validade do medicamento vença. Assim, três meses antes de vencer você deve retorná-lo ao centro de hemofilia. **Você só deve usar o rFVIIa em caso de um sangramento.**

IMPORTANTE: sob nenhuma hipótese você poderá usar o concentrado de complexo protrombínico ativado enquanto estiver em uso do emicizumabe a não ser em casos muito específicos (por exemplo, se você não responder ao uso de rFVIIa) e prescrito pelo seu médico do centro de hemofilia e em doses mais baixas. Antes de iniciar o uso do emicizumabe você deverá devolver todos os frascos de CPPa que estão em sua casa, trabalho, etc. Você/responsável deverá se responsabilizar por esta devolução.

4. Como o emicizumabe deve ser utilizado?

O emicizumabe é utilizado através de injeção SUBCUTÂNEA, isto é debaixo da pele. Assim, seu uso **NÃO** requer punção da veia. Entretanto, você e/ou responsável deverão aprender a técnica correta de aplicação subcutânea do emicizumabe durante treinamento que será agendado para você no centro de hemofilia.

A dose do emicizumabe é calculada por kg de peso e poderá ser aplicada a cada 1 ou 2 semanas, conforme avaliação do seu médico e levando em conta o uso mais econômico da dose. Por isso, você deverá ser pesado sempre que retornar ao centro para pegar novas doses do medicamento, isto é, no máximo a cada 2 meses. Como este medicamento é muito caro, e para evitar desperdício, o médico vai calcular a melhor dose pra você e também o intervalo de dose que é mais econômico.

O paciente deverá ser avaliado periodicamente pela equipe do centro para verificar se o tratamento está adequado. A cada visita médica, você/responsável deverá trazer a ficha de uso do medicamento devidamente preenchida com todas as informações solicitadas, constando data e horário das aplicações, ocorrência e local do sangramento e tratamento realizado. Caso o tratamento seja

realizado na casa do paciente, ele deverá retornar ao centro os frascos vazios do medicamento usado, assim como equipo, agulhas e seringas usadas para descarte em lixo hospitalar.

5. Quais são as vantagens do uso do emicizumabe?

O emicizumabe é um medicamento muito eficaz em evitar os sangramentos nos pacientes com hemofilia A com inibidores. Assim, haverá uma drástica redução do número de sangramentos. Com isso, você terá melhora na sua qualidade de vida, podendo exercer melhor as suas atividades diárias, de trabalho e estudo, etc. Além disso, a duração dele é bem mais longa do que a dos concentrados de fator VIII, o que significa que ele permanece ativo no corpo por muito tempo e requer menos infusões. O emicizumabe é o primeiro agente administrado como uma injeção sob a pele (subcutânea) a fornecer profilaxia. Esta injeção é bem mais simples de se realizar.

6. Quais são as desvantagens e efeitos colaterais do uso do emicizumabe?

Alguns pacientes que usaram emicizumabe nos estudos clínicos realizados, desenvolveram trombose e microangiopatia trombótica. Isso ocorreu quando os pacientes usaram o emicizumabe juntamente com o CPPa. **Por esse motivo, o CPPa e o emicizumabe não devem ser usados conjuntamente.** Também já foi descrito a ocorrência de anticorpo anti-emicizumabe, que, apesar de raro, torna o medicamento menos eficiente. Nesse caso, os sangramentos podem reiniciar ou aumentar. O emicizumabe é um medicamento novo e, como todo medicamento novo, você deve estar atento a qualquer sinal ou sintoma que ocorra durante o seu uso e informar ao seu médico do centro de hemofilia.

7. O que acontece se o paciente ou responsável se recusar a usar o emicizumabe?

O paciente continuará a ser atendido normalmente no centro de hemofilia, independentemente da concordância ou não de usar o emicizumabe. Entretanto, o paciente/responsável deverá estar ciente de que ele(a) está(ão) recusando o tratamento mais eficiente para o tratamento da hemofilia A com inibidor que não respondeu a imunotolerância. Neste caso, os sangramentos do paciente serão tratados com CPPa e/ou rFVIIa sob demanda, isto é, após um sangramento.

O paciente ou responsável deverão assinar que a ele foi dada a oportunidade de uso, que foi por ele recusada, não cabendo ao Ministério da Saúde nem ao centro de hemofilia serem responsabilizados por esta recusa no futuro. A qualquer momento, caso o paciente ou responsável mudem de ideia, eles poderão solicitar o uso do emicizumabe.

É importante saber que este tratamento não faz parte de um projeto de pesquisa. Ao assinar este documento, o paciente/responsável declara que:

- a. Foi devidamente orientado e compreendeu o que é o emicizumabe e qual é a sua indicação;
- b. Está ciente dos benefícios, das potenciais complicações do tratamento e de suas responsabilidades quanto ao uso e retorno de informações;
- c. Ao assinar este documento, o paciente/responsável se compromete a:
Cumprir todas as regras do tratamento, incluindo comparecer às consultas agendadas, coletar sangue para exames, **devolver ao centro todos os frascos de CPPa antes do início do tratamento**, devolver ao centro todo material das infusões domiciliares (frascos, seringas e agulhas), preencher planilha com dados de infusão domiciliar, sangramento e tratamento e devolvê-la ao Centro de Hemofilia e não suspender o tratamento sem recomendação médica.

A participação e envolvimento do paciente e de sua família é essencial para o sucesso do tratamento. Em caso de qualquer dúvida deve-se contatar o centro de hemofilia



() Sim, aceito participar.

() Não, não aceito participar (nesse caso preencher o motivo abaixo) Motivo:

Local e data: _____, __/__/_____

Nome legível do paciente ou responsável

Assinatura: _

Testemunhas: Nome legível e assinatura

Nome legível e assinatura



ANEXO 3

PLANILHA DE INFUSÃO DOMICILIAR DE EMICIZUMABE

Nome completo do paciente: _____ Idade (em anos): _____

Centro de Tratamento: _____ Registro no centro: _____ Registro HemovidaWeb Coagulopatias: _____

Data nascimento: ____ / ____ / ____ Dose: ____ /kg () semanal; () quinzenal; () mensal

Dados gerais			Emicizumabe			Hemorragia*				Assinatura
Data	Hora	Peso	Dose em mg	Quantidade em mL	Lote	Local#	Lado&	Produto utilizado§	Dose¶	

*Hemorragia: art=articular; musc=muscular; out=outros.

Local: **articular:** joelho=J; cotovelo=C; tornozelo=T; ombro=O; punho=P; quadril=Q; outros. **Muscular:** panturrilha=pant.; antebraço=anteb.; coxa; perna; glúteo; mão; pé; outros. **Outros:** sistema nervoso central=SNC; cavidade oral=CO; outros

& Lado: direito=D; esquerdo=E; não sabe ou não se aplica=N

§Se concentrado de fator VIII (FVIII), concentrado de fator VII ativado recombinante (rFVIIa) ou concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa); ¶ Em UI (FVIII e CCPa) ou mg/KUI (rFVIIa)



ANEXO 4

MODELO DE PLANO DE TRATAMENTO PARA PACIENTES EM USO DE EMICIZUMABE

Nome:

Data de nascimento:

Número do registro no Centro de Hemofilia:

Número do registro no Hemovida Coagulopatiasweb:

Peso:

O que fazer se houver suspeita de sangramento

1. Se você não tiver certeza se é um sangramento, aguarde e veja o que acontece nas próximas horas. Se sentir que está piorando, iniciar tratamento com concentrado de fator VIIativado recombinante e entrar em contato com o hospital ou Centro de Hemofilia imediatamente.

2. Se você tem certeza que é um sangramento e não é grave, inicie o uso de medidas locais (compressão, colocação de gelo) para controle do sangramento e caso não resolva, trate com rFVIIa. A primeira dose que você deve administrar de rFVIIa é de 90 microgramas por kg (_____frasco de ____mg). Se o sangramento não estiver melhorando, você pode administrar outra dose de 90 microgramas por kg de rFVIIa (_____frasco de _____mg) após 3 horas. Se após duas doses de rFVIIa o sangramento não estiver melhorando ou você considerar que precisará de tratamento adicional, entre em contato com o Centro de Hemofilia ou o hospital para orientação.

3. Se você suspeitar que o sangramento é grave, você deverá infundir uma dose de 90 microgramas por kg de rFVIIa (_____frasco de ____mg) imediatamente e em seguida entrar em contato com o Centro de Hemofilia ou o hospital, sendo que esta mesma dose poderá ser repetida após 2 a 4 horas.

4. Você não deve usar o concentrado de complexo protrombínico ativado enquanto estiver em uso de emicizumabe, a não ser em situações extremas e prescrito por seu médico do Centro de Hemofilia.

5. Na primeira oportunidade, procure o seu médico do centro de hemofilia e o informe sobre qualquer sangramento ou tratamento realizado que tenha sido diferente do normal.

Com quem entrar em contato no Centro de Hemofilia? (escrever abaixo horários de atendimento, telefone e a quem procurar)

Com quem entrar em contato no hospital? (escrever abaixo horários de atendimento, telefone e a quem procurar)

Informe ao médico de plantão que você tem hemofilia A e inibidores e está usando um novo medicamento chamado Emicizumabe (HEMCIBRA). Diga a eles que você foi orientado a telefonar para pedir orientações se tiver um sangramento que não esteja melhorando.


ANEXO 5
CÁLCULO DA DOSE DO EMICIZUMABE
Tabela 1. dose de emicizumabe de acordo com o peso e frequência de administração

Peso mínimo (em kg)	Peso máximo (em kg)	Dose e frequência	Apresentação	Volume**
10	11	3 mg/kg a cada 2 semanas	30mg/1mL	Administrar todo o conteúdo do frasco-ampola de 1mL (30mg)
11	22	1.5 mg/kg por semana	30mg/1mL	Administrar 1.5 mg/kg por semana e descartar todo volume restante
22	33	3 mg/kg a cada 2 semanas	30mg/1mL 60mg/0.4mL	+Administrar todo o conteúdo do frasco-ampola de 60mg/0.4mL e o restante da dose da apresentação de 30mg/1mL para um total de 3 mg/kg. Descartar todo o volume restante.
33	38	3 mg/kg a cada 2 semanas	105mg/0.7mL	Administrar 3 mg/kg do frasco-ampola de 0.7mL e descartar todo volume restante
38	44	1.5 mg/kg por semana	60mg/0.4mL	Administrar 1.5 mg/kg do frasco-ampola de 0.4mL e descartar todo volume restante
44	49	3 mg/kg a cada 2 semanas	30mg/1mL 105mg/0.7mL	+Administrar todo o conteúdo do frasco-ampola de 105mg/0.7mL e o restante da dose da apresentação de 30mg/1mL para um total de 3 mg/kg. Descartar todo o volume restante.
49	53	3 mg/kg a cada 2 semanas	150mg/1mL	Administrar 3 mg/kg do frasco-ampola de 150mg/1mL e descartar todo volume restante
53	66	1.5 mg/kg por semana	30mg/1mL 60mg/0.4mL	+Administrar todo o conteúdo do frasco-ampola de 60mg/0.4mL e o restante da dose da apresentação de 30mg/1mL para um total de 3 mg/kg. Descartar todo o volume restante.
66	76	1.5 mg/kg por semana	105mg/0.7mL	Administrar 1.5 mg/kg do frasco-ampola de 0.7mL e descartar todo volume restante

77	86	1.5 mg/kg por semana	60mg/0.4mL x2	total de 1.5 mg/kg. Descartar todo o volume restante.
86	96	1.5 mg/kg por semana	30mg/1mL 105mg/0.7mL	+Administrar todo o conteúdo do frasco-ampola de 105mg/0.7mL e o restante da dose da apresentação do frasco-ampola de 30mg/1mL para um total de 1.5 mg/kg. Descartar todo o volume restante.
96	100*	1.5 mg/kg por semana	150mg/1mL	Administrar 1.5 mg/kg do frasco-ampola de 150mg/1mL e descartar todo volume restante

Fonte: NHSE/UKHCDO Emicizumab dosing guide. *pacientes com peso acima de 100 kg devem receber dose de 150 mg por semana.

**Se o volume a ser injetado for igual ou menor que 1 mL, deve-se usar seringa de 1 mL. Se o volume a ser injetado for maior que 1 mL, deve-se usar seringa de 2 a 3 mL.

Tabela 2. Orientações para arredondamento do volume menor que 1mL de emicizumabe

Volume calculado (mL)	Volume arredondado (mL)
0.011	0.01
0.012	0.01
0.013	0.01
0.014	0.02
0.015	0.02
0.016	0.02
0.017	0.02
0.018	0.02
0.019	0.02

Usar seringa de 1mL para volumes menores que 1mL

Por exemplo: 0,673 mL - arredondado para 0,67 mL; 0,674 mL - arredondado para 0,68

Tabela 3. Orientações para arredondamento do volume maior que 1mL de emicizumabe

Volume calculado (mL)	Volume arredondado (mL)
1.11	1.1
1.12	1.1
1.13	1.1
1.14	1.2
1.15	1.2
1.16	1.2
1.17	1.2
1.18	1.2
1.19	1.2

Se volume total >1mL-2mL usar seringa de 3 mL

Por exemplo: 1.63 mL - arredondado para 1.6 mL; 1.64 mL - arredondado para 1.7mL

**ANEXO 6****CARTÃO DE ALERTA DO PACIENTE EM USO DE EMICIZUMABE**

Nome do paciente:

Data de Nascimento: ____/____/____ idade: _____

Diagnóstico: HEMOFILIA A COM INIBIDOR

Último título do inibidor: _____ UB/mL; Data: ____/____/____

Tratamento atual:Medicamento: **EMICIZUMABE**

Dose:

Frequência:

Data de início:

Centro de Tratamento de Hemofilia:

Endereço:

Telefone para contato:

ORIENTAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE PARA PACIENTES EM USO DE EMICIZUMABE

-Em caso de sangramento, o paciente deverá receber 1 dose de 90 microgramas/kgdo concentrado de fator VII ativado recombinante.

- **A seguir, entrar em contato imediato com o Centro de Hemofilia** através do telefone () _____ para orientações específicas de tratamento;
- **Não utilizar o concentrado de complexo protrombínico ativado para o tratamento dos sangramentos** pelo risco associado de desenvolvimento de microangiopatia trombótica e trombose. Casos excepcionais poderão ser tratados com esse agente, após orientação do centro de hemofilia e rigorosa observação/monitorização do paciente.

Laboratório

- **Não utilizar o TTPA para avaliar o efeito terapêutico do Emicizumabe.** Valores normais deste exame **não** necessariamente refletem correção da coagulação.

Escopo e finalidade da Diretriz

O emicizumabe foi incorporado no SUS por meio da Portaria SCTIE/MS nº 62/2019, sendo necessário, para tal, um protocolo de uso do medicamento. O produto final foi discutido, revisado e aprovado por um grupo de trabalho de especialistas constituído especificamente para esta finalidade em 22 de outubro de 2020. A presente Diretriz é específica para o uso do emicizumabe em pacientes com hemofilia A e inibidores persistentes e que não obtiveram resposta ao tratamento de imunotolerância ou que tiveram recidiva do inibidor após o tratamento de imunotolerância e foi embasada no Relatório de Recomendação Nº 500/2019 da Conitec.

Equipe de elaboração e partes interessadas

Esta informação será apresentada no Relatório Final após Consulta Pública e Deliberação Final da Conitec.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

O documento foi submetido à apreciação na 90ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. A versão atual do Protocolo de Uso já considera as solicitações desta Subcomissão.

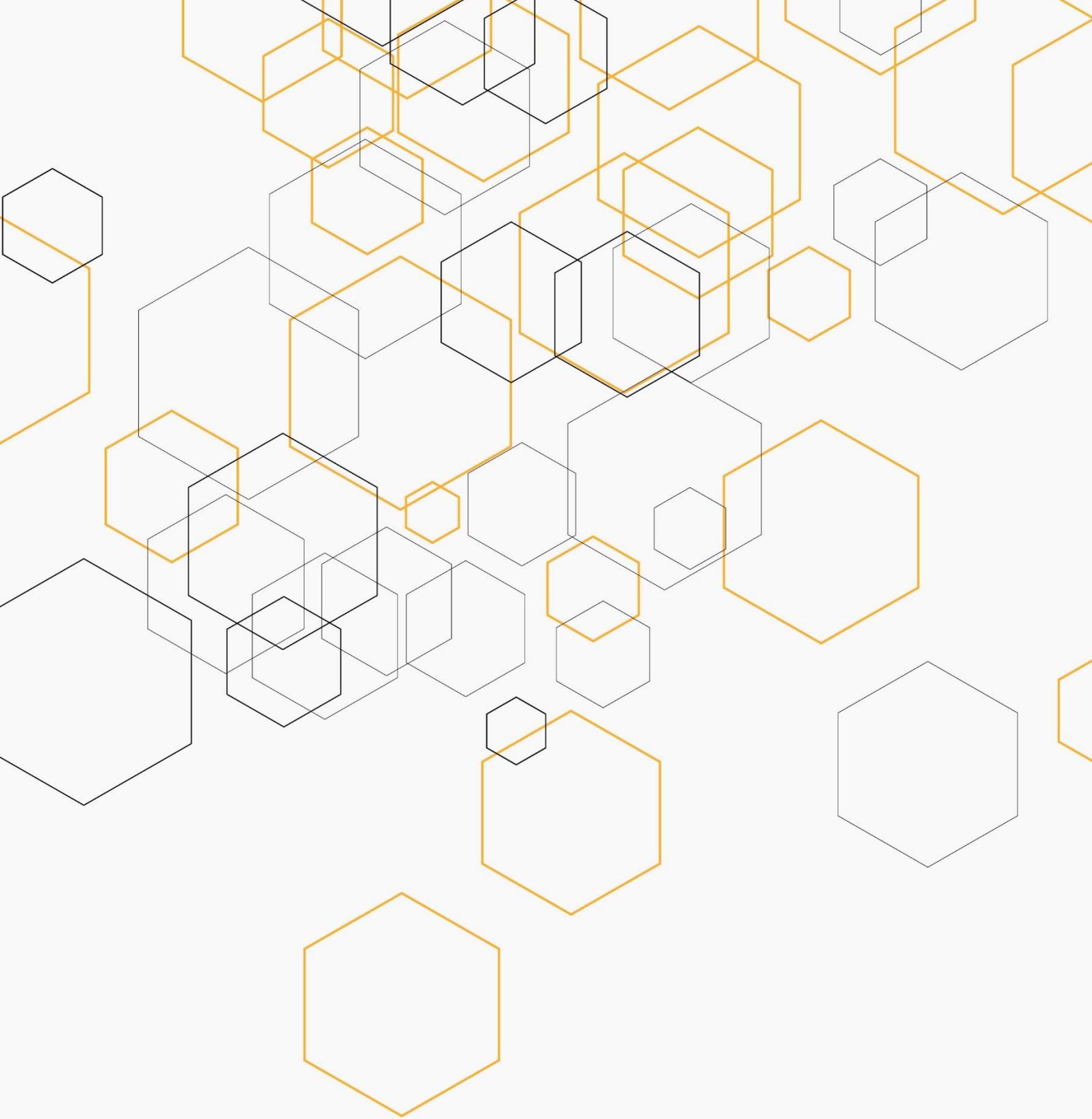
Consulta pública

Encaminhado para Consulta Pública.

Este Protocolo de Uso foi desenvolvido conforme processos preconizados pela Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. Este documento se baseou no Relatório de Recomendação nº 500/2019 da Conitec, que recomenda a incorporação do emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores do fator VIII refratários ao tratamento de indução de imunotolerância, no SUS, conforme protocolo a ser elaborado pelo Ministério da Saúde.

RECOMENDAÇÕES

A relatoria das seções do documento foi distribuída entre os especialistas, responsáveis pela redação da primeira versão do texto. Como não foram elencadas questões de pesquisa, os especialistas foram orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos que consolidaram a prática clínica. Por este mesmo motivo, não foram realizadas reuniões adicionais para discussão das evidências.





MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 6, DE 05 DE ABRIL DE 2022.

Aprova o Protocolo de Uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave.

A SECRETÁRIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e a SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a hemofilia no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 683/2021 e o Relatório de Recomendação nº 687 – Dezembro de 2021 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo de Uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da hemofilia, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt> é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da hemofilia.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria SAS/MS nº 364, de 6 de maio de 2014, publicada no Diário Oficial da União nº 85, de 7 de maio de 2014, seção 1, páginas 46-51.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MAÍRA BATISTA BOTELHO

SANDRA DE CASTRO BARROS

ANEXO
PROTOCOLO DE USO
FATORES DE COAGULAÇÃO PARA A PROFILAXIA PRIMÁRIA EM CASO DE HEMOFILIA GRAVE

1. INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma doença hemorrágica, de herança genética ligada ao cromossomo X. Ela se caracteriza pela deficiência do fator da coagulação VIII (hemofilia A) ou do fator da coagulação IX (hemofilia B). As hemofilias A e B ocorrem em cerca de 1:10.000 e 1:40.000 nascimentos de crianças do sexo masculino, respectivamente, não apresentando variação racial ou étnica¹. Do ponto de vista clínico, as hemofilias A e B são semelhantes. O diagnóstico diferencial entre elas é feito por exames laboratoriais de dosagens específicas da atividade de fator VIII e de fator IX².

A hemofilia é classificada de acordo com o nível plasmático de atividade coagulante do fator deficiente, podendo ser leve [quando os níveis de atividade do fator são de 5% a 40% (equivalente a > 0,05 a 0,40 UI/ml)], moderada [nível de atividade de fator de 1% a 5% (ou 0,01 a 0,05 UI/ml)] ou grave [nível de atividade de fator inferior a 1% (ou < 0,01 UI/ml)]³. A manifestação clínica mais frequente nos pacientes com hemofilia grave são as hemorragias músculo-esqueléticas, principalmente as hemartroses. Hemartroses de repetição em uma mesma articulação (“articulação-alvo”) podem levar à degeneração articular progressiva, denominada artropatia hemofílica. A prevenção ou o tratamento das hemartroses e outros episódios hemorrágicos observados nos casos de hemofilia envolvem a infusão intravenosa do fator de coagulação deficiente, que pode ser feita em ambiente hospitalar, ambulatorial ou domiciliar⁴.

Atualmente, existem duas modalidades de tratamento com concentrado de fatores de coagulação: tratamento sob demanda e o tratamento profilático.

O tratamento sob demanda, ou episódico, refere-se à infusão do concentrado do fator de coagulação após o episódio hemorrágico. Neste caso, a reposição deve ser repetida diariamente até que os sinais e sintomas cessem.

O tratamento profilático se subdivide em três modalidades, a saber⁴:

1. profilaxia primária: profilaxia contínua e regular iniciada na ausência de doença articular documentada, determinada pelo exame físico ou exames de imagem e antes do segundo sangramento articular clinicamente evidente e dos 3 anos de idade.
2. profilaxia secundária: profilaxia contínua e regular iniciada após dois ou mais sangramentos articulares, mas antes do início da doença articular, em caso de pacientes com 3 ou mais anos de idade; e
3. profilaxia terciária: profilaxia contínua e regular iniciada após o início da doença articular documentada, constituindo-se normalmente na profilaxia iniciada na idade adulta.

A profilaxia primária vem sendo utilizada em países desenvolvidos desde a década de 1960. Inexiste consenso na literatura com relação a alguns aspectos do tratamento e, por isso, diferentes esquemas são utilizados⁵⁻⁸. Os principais pontos de divergência são o número de doses e unidades de concentrado de fator VIII ou IX utilizados e os intervalos entre as doses; a idade de início da profilaxia primária; a idade de suspensão dessa profilaxia; e o acesso venoso⁷.

Idealmente, recomenda-se que a profilaxia primária seja iniciada no caso dos pacientes com hemofilia grave precocemente durante a infância, na ausência de doença articular, antes da segunda hemartrose e antes dos 3 anos de idade⁹. O início da profilaxia após a segunda hemartrose é justificado pela baixa frequência dessa manifestação (10%-15%) em alguns pacientes com hemofilia grave¹⁰. Assim, em uma parte dos pacientes, a profilaxia pode ser iniciada mais tarde. A profilaxia secundária, iniciada após dois ou mais episódios de hemartrose, porém antes do início da doença articular, também é eficiente na redução das hemorragias e hospitalização e na melhora da qualidade de vida^{3, 4, 11, 12}.

Esquema com doses tão baixas quanto 10 UI por quilograma de peso duas vezes por semana foi eficiente na redução de

hemartroses quando comparado ao tratamento sob demanda^{13, 14}. Entretanto, para a prevenção da artropatia hemofílica e de sangramentos graves e para propiciar uma boa qualidade de vida a crianças e adultos, doses maiores (entre 20 UI a 40 UI por quilograma de peso) e infusões mais frequentes são necessárias^{7,15,16}.

A intensidade da profilaxia é classificada em três tipos (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Profilaxia em casos de hemofilias A e B conforme a intensidade de reposição

Intensidade	Hemofilia A	Hemofilia B
Altas doses	25-40 UI FVIII/kg a cada 2 dias (>4.000 UI/kg por ano)	40-60 UI FIX/kg 2 vezes por semana (>4.000 UI/kg por ano)
Doses intermediárias	15-25 UI FVIII/kg 3 dias por semana (1.500-4.000 UI/kg por ano)	20-40 IU FIX/kg 2 vezes por semana (2.000-4.000 UI/kg por ano)
Baixas doses (com escalonamento de dose se necessário)	10-15 UI FVIII/kg 2-3 dias por semana (1.000-1.500 UI/kg por ano)	10-15 IU FIX/kg 2 dias por semana (1.000-1.500 UI/kg por ano)

FIX: fator IX; FVIII: fator VIII; UI: unidades internacionais; kg: quilograma.

Extraído de Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC⁴.

O uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave tem como objetivo o tratamento profilático primário de crianças com idade até 3 anos (36 meses incompletos) acometidas por hemofilia A ou B grave, com doses escalonadas do fator de coagulação deficiente, para prevenir o desenvolvimento da artropatia hemofílica, reduzir outros sangramentos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A literatura mostra que benefícios semelhantes podem ser obtidos pela profilaxia secundária.

2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

São incluídos neste Protocolo os pacientes com:

- Diagnóstico confirmado de hemofilia A ou B grave ou com nível de atividade de fator VIII ou IX inferior a 2%; e
- idade menor de 3 anos e ter apresentado hemartrose em qualquer articulação ou sangramento grave; e
- pesquisa de inibidor negativa ou quantificação de inibidor inferior a 0,6 UB/mL ml (unidades Bethesda por mL) em teste realizado imediatamente antes da inclusão;

Nota: Os pacientes com hemofilia A ou B grave (isto é, com nível de atividade de fator VIII ou IX inferior a 2%) que não preencherem critérios de inclusão na profilaxia primária (isto é, que tenham 3 ou mais anos de idade ou que já tenham apresentado duas ou mais hemartroses) deverão ser incluídos na profilaxia secundária, definida no Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde.

3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

São excluídos neste Protocolo os pacientes com:

- pico histórico de inibidor superior a 5 UB/ml (unidades Bethesda por mL, mensurado em ensaio específico) confirmado em pelo menos duas ocasiões com intervalo de 2 a 4 semanas entre as quantificações; e
- idade igual ou superior a 3 anos.

4. CASOS ESPECIAIS

Algumas situações demandarão da equipe de tratamento uma avaliação individualizada quanto à indicação da profilaxia:

1. Casos com fenótipo hemorrágico, em que não haverá prejuízo para a criança, caso a profilaxia seja iniciada após os 36 meses de idade. Excepcionalmente, pacientes com nível de atividade de fator inferior a 2% podem apresentar fenótipo hemorrágico mais leve que o usual. A identificação destes casos não é trivial, mas acredita-se que esta variabilidade possa decorrer na coexistência de traços genéticos que desloquem o balanço hemostático para um pólo protrombótico, e de alguma forma compensem parcialmente a deficiência de fator. Por ser uma excepcionalidade, a profilaxia não deve ser omitida na expectativa de que pacientes que já tenham apresentado hemartroses evoluam desta forma. No entanto, caso a avaliação criteriosa da clínica do paciente indique um fenótipo menos grave, e haja limitações para o início da profilaxia como por exemplo a questão do acesso venoso, pode ser razoável o adiamento de seu início sem prejuízo para o paciente. Esta situação deve ser continuamente reavaliada, em particular caso ocorra algum sangramento.

2. Casos com tendência hemorrágica mais frequente (mesmo não articular)

Embora os critérios de inclusão na profilaxia primária sejam baseados na ocorrência de sangramentos articulares, ou graves, a ocorrência de sangramentos repetidos em outros sítios, em particular musculares, também pode sinalizar um fenótipo hemorrágico mais grave e conseqüentemente servir de base para justificativa da inclusão em programas de profilaxia.

3. Maior risco de trauma, que justifique iniciar antes mesmo da primeira hemartrose.

4. Pacientes com título de inibidor histórico máximo inferior a 5 UB/mL poderão ser incluídos, desde que a quantificação de inibidor seja negativa (inferior a 0,6 UB/mL imediatamente antes da inclusão e não haja resposta anamnésica, ou reação alérgica ao fator VIII ou IX. A detecção de inibidores transitórios de baixo título (até 5 UB/mL) pode ocorrer, e não deve excluir o paciente da profilaxia, desde que os títulos imediatamente anteriores ao início da profilaxia sejam inferiores a 0,6 UB/mL, e não haja evidência de resposta anamnésica ou de reação alérgica ao fator.

5. Pacientes que apresentam título de inibidor entre 0,6 UB/mL e 5 UB/mL, que apresentam resposta hemostática ao concentrado de fator VIII ou IX (sem histórico de reação alérgica) e que não necessitam de produtos *bypassing*. Este grupo de pacientes, com inibidores de baixo título (até 5 UB/mL), mas com resposta hemostática satisfatória a concentrados de FVIII ou IX (neste caso, sem reação alérgica), e que não necessitam de agentes de *bypassing* para tratamento de sangramentos podem se beneficiar da profilaxia com os concentrados de fator VIII ou IX, já que os mesmos são capazes de induzir hemostasia eficaz. Preconiza-se, nesse caso, iniciar com a dose mínima regular de 25 UI/kg duas vezes por semana, com ajuste da dose para que esta seja capaz de prevenir de forma eficaz os episódios hemorrágicos. Essa avaliação deve ser feita de maneira individualizada, considerando os parâmetros clínicos, associado à avaliação laboratorial da quantificação do fator (incluindo recuperação e nível de vale do fator), sobretudo quando persistirem os sangramentos, além da monitorização frequente e periódica dos títulos do inibidor. Caso o paciente evolua com títulos superiores a 5 UB/mL ou passe a não responder adequadamente ao concentrado do fator deficiente, necessitando de produtos *bypassing*, o paciente deve ser considerado para imunotolerância¹⁷.

5. TRATAMENTO

Os pacientes incluídos deverão ser registrados e acompanhados regularmente em um Centro de Tratamento de Hemofilia (CTH) e ter assinado o seu Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (**Apêndice 1**).

Todos deverão ser submetidos à avaliação médica, de enfermagem (**apêndices 2 e 2A**), psicossocial (**apêndices 3 e 3A e 4 e 4A**) e musculoesquelética (**Apêndice 5**), devendo, para sua inclusão, obter aprovação, no mínimo, dos profissionais médico e de enfermagem. Na ausência da equipe completa, os profissionais médicos e de enfermagem ficarão responsáveis pelas avaliações dos demais profissionais.

Preconiza-se a avaliação musculoesquelética antes da inclusão e, pelo menos, a cada 12 meses durante todo o tratamento. Esta avaliação deverá ser realizada idealmente por fisioterapeuta ou fisiatra, mas, na sua indisponibilidade, o pode ser por profissional médico qualificado.

As avaliações médica, de enfermagem, psicossocial e musculoesquelética realizadas pela equipe multiprofissional do CTH devem ser aprovadas pelo médico responsável pelo tratamento em cada CTH (**Apêndice 6**).

Os pacientes que atendem os critérios de inclusão deverão iniciar o tratamento imediatamente ou logo após a ocorrência da primeira hemartrose ou sangramento grave, sejam estes espontâneos ou pós-traumáticos. [Entende-se como sangramento grave aquele que ocorre em sítios nobres e com critérios de gravidade (como, por exemplo, sangramento no sistema nervoso central e outros sangramentos internos, incluindo grandes hematomas e síndrome de compartimento muscular)].

Os CTH se responsabilizarão pela inclusão e adesão dos pacientes ao Protocolo e pela inclusão dos dados do paciente no Sistema Hemovida *Web* Coagulopatias. O formulário IVb deverá ser preenchido, datado e assinado por todos os membros da equipe multiprofissional e enviado para a Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados – CGSH/DAET/SAES, do Ministério da Saúde no momento da inclusão do paciente. Além disso, para a rastreabilidade das informações sobre a infusão e intercorrências, o paciente ou seu responsável legal deverá registrar todas as infusões em planilha própria (ver o **Apêndice 7** – Planilha de infusão domiciliar ou em documento similar (desde que contenha todas as informações deste Apêndice 7).

O cronograma de tratamento (**Apêndice 8**) e a agenda de seguimento (**Apêndice 9**) devem ser observados.

5.1 Fármacos

- Concentrado de Fator VIII da coagulação (para caso de hemofilia A).
- Concentrado de Fator IX da coagulação (para caso de hemofilia B).

5.2. Doses e administração da profilaxia primária

O tratamento deve ser iniciado com uma a duas doses semanais de 250 UI (ou seja, aproximadamente 25 UI/kg para um paciente de 10 kg) de concentrado de fator VIII, ou com uma a duas doses semanais de 250 a 500 UI (ou seja, aproximadamente 25 a 40 UI/kg) de concentrado de fator IX. Para orientação da dose inicial, podem ser usadas as doses de 25 UI/kg para a hemofilia A grave e de 40 UI/kg para a hemofilia B grave. Esta dose deve ser adequada para a apresentação mais próxima (por exemplo, se a dose calculada for de 290 UI, arredonda-se para 1 frasco de 250 UI; se for de 450 UI, arredonda-se para 1 frasco de 500 UI).

Se, devido à dificuldade de acesso venoso, a opção for por uma dose semanal, deve-se tentar, tão logo seja possível, o esquema mínimo de duas doses semanais, mesmo na ausência de sangramento. As crianças que já estão em uso da dose mínima de 25 UI/kg duas vezes por semana e, mesmo assim, apresentem hemartrose ou outro sangramento clinicamente significativo, devem ter sua dose escalonada para 25 UI/kg três vezes por semana. A partir do esquema de 25 UI/kg três vezes por semana, quando ocorrerem sangramentos os casos devem ser avaliados individualmente, considerando, inicialmente, o aumento da frequência das doses (para dias alternados), e o aumento progressivo da dose (em torno de 5 UI/kg/dose, sendo a dose máxima 50 UI/kg), até que o esquema esteja adequado para prevenir os episódios hemorrágicos. Neste caso, deve-se também proceder à pesquisa de inibidor.

A pesquisa de inibidor deve ser periódica: quantificação de inibidor a cada 5 a 10 dias de exposição [DE] ao fator deficiente até completar 50 DE, assim quando se observar sangramento grave ou situação clínica que sugira a ineficácia do tratamento de reposição com o fator deficiente.

Se houver histórico de qualquer sangramento grave antes do início da profilaxia (por exemplo, sangramento de sistema nervoso central, hematoma extenso, síndrome de compartimento muscular ou sangramento interno), o paciente não deverá iniciar seu tratamento com dose escalonada, mas já iniciar com três doses na semana (se caso de hemofilia A) ou duas doses na semana (se caso de hemofilia B).

Deve-se evitar a administração de doses mais altas de concentrado de fator VIII, pelo menos nos primeiros 20 dias de exposição, devido ao aumento no risco de desenvolvimento de inibidores^{18, 19}. Além disso, iniciar-se com esquema de profilaxia

três vezes por semana demanda uso de cateter venoso na maioria dos pacientes. Assim, deve-se almejar a menor dose e na menor periodicidade necessárias para coibir quaisquer eventos hemorrágicos. Para tal, o paciente deve ser acompanhado periodicamente, e a profilaxia deve ser individualizada.

5.2.1. Eventos adversos e riscos da profilaxia primária

Os eventos adversos e riscos da profilaxia primária (PP) são os mesmos inerentes ao tratamento episódico (infusão do fator de coagulação deficiente após um sangramento): possibilidade de desenvolvimento de inibidor, possibilidade de contaminação com agentes infecciosos transmissíveis pelos concentrados de fator de coagulação de origem plasmática (embora não haja relato de contaminação há mais de 20 anos), reação alérgica ao produto infundido e formação de hematomas e equimoses em local de punção venosa para infusão do concentrado de fator. Ainda, devido às infusões frequentes, o paciente pode necessitar da instalação de cateter venoso central, caso o acesso de veias periféricas fique dificultado.

5.2.2. Precauções e cuidados

Os pais e responsáveis devem seguir as orientações médicas do CTH e observar o acompanhamento tal como recomendado. Deve-se atentar para o horário adequado de se infundir o fator (preferencialmente pela manhã). Se o paciente praticar algum esporte, a família deverá informar o médico para que orientação individualizada seja fornecida. Mediante a ocorrência de sangramentos mais frequentes ou refratários à infusão do fator deficiente ou de qualquer reação alérgica após o uso do fator, deve-se entrar em contato com o CTH.

5.2.3. Duração do tratamento

O paciente deverá ser estimulado a manter a profilaxia até pelo menos alcançar a maturidade física, o que ocorre, na maior parte dos casos, aos 18 anos de idade.

Alguns estudos indicam que, após atingir a maturidade, o paciente com hemofilia apresenta redução dos sangramentos, alguns podendo, inclusive, retornar ao tratamento sob demanda^{20, 21}. A decisão sobre a manutenção da profilaxia ou o retorno ao esquema de tratamento sob demanda deverá ser compartilhada entre a equipe multiprofissional e o paciente ou seu responsável legal, levando-se em conta a preferência deste(s), o fenótipo hemorrágico do paciente e a adesão ao tratamento. Se, no caso dos pacientes que optaram pela interrupção da profilaxia, houver recorrência de hemartroses ou outros sangramentos, que, em especial, interfiram no seu trabalho ou educação, a profilaxia deve ser reinstituída para evitar danos articulares e para manter a qualidade de vida.^{20, 21}

5.3. Tratamento dos episódios hemorrágicos e profilaxia para procedimentos invasivos

O tratamento dos episódios hemorrágicos ou em caso de procedimentos cirúrgicos invasivos, mesmo que minimamente invasivos, devem seguir as recomendações do Manual de Hemofilias do Ministério da Saúde²².

Em caso de hemartrose, é essencial que seja feito o tratamento precoce. Os pacientes com hemofilia A devem ser tratados com infusão de concentrado de fator VIII na dose de 15-25 UI/kg e aqueles com hemofilia B, com a infusão de concentrado de fator IX na dose de 30-50 UI/kg. Normalmente, o tratamento será de um a três dias, de acordo com a evolução clínica do paciente. Lembrando que, caso a dose profilática coincida com a dose de um dia de tratamento, recomenda-se manter a dose de tratamento, retornando-se ao esquema profilático tão logo se tenha considerado que o tratamento foi completado.

Ressalta-se que a recorrência de sangramentos durante a profilaxia, sobretudo de episódios espontâneos ou traumáticos graves, requer reavaliação do esquema profilático e dosagem do nível de vale do fator, sendo o objetivo esperado do tratamento que o mesmo seja superior a 1%. Caso o nível de vale seja inferior a 1%, a dose ou a frequência deve ser majorada. Além disso, caso persistam as hemorragias durante a profilaxia, apesar do escalonamento para o esquema de três vezes por semana, troca de

produto ou manutenção de nível de fator superior a 1% na ausência de inibidor, os estudos de meia-vida (farmacocinética) podem ser úteis para ajudar a determinar a profilaxia mais apropriada, ajustar a dose e melhorar a relação custo-benefício²³. Entretanto, a determinação da farmacocinética não substitui e nem é superior à avaliação clínica, sendo complementar à mesma. Além disso, a farmacocinética pode ser difícil de se proceder em caso de crianças pequenas, devido às dificuldades de acesso venoso.

5.4. Acesso venoso e uso de cateter

Caso haja dificuldade de acesso venoso, em qualquer momento do tratamento deverá ser avaliada a necessidade de implantação de cateter venoso central. Deve-se dar preferência para cateter com extremidade de abertura lateral, tipo fenda, que proporciona segurança contra o refluxo de sangue e embolia gasosa no sistema *port*, por pressão positiva ou negativa, e que possa ser mantido com solução salina, não sendo necessário o uso de heparina. Os CTH serão responsáveis por providenciar junto à rede de serviços do seu município, estado ou no Distrito Federal a implantação de cateter que deverá ser realizada por equipe experiente e capacitada, sendo necessário o preparo prévio da criança e família pela equipe multiprofissional.

5.4.1. Esquema de reposição de concentrado de fator VIII para a implantação do cateter

- Pré-procedimento: 50 UI/Kg imediatamente antes do procedimento.
- Iniciar, 12 h após o procedimento, concentrado de fator VIII na dose de 20 UI/Kg a cada 12 h até o final do terceiro dia.
- Após, manter 25 UI/Kg ao dia até completar 7 dias do procedimento.

5.4.2. Esquema de reposição de concentrado de fator IX para a implantação do cateter

- Pré-procedimento: 100 UI/Kg imediatamente antes do procedimento.
- Iniciar, 12 h após o procedimento, concentrado de fator IX na dose de 40 UI/Kg a cada 12 h até o final do terceiro dia.
- Após, manter 50 UI/Kg ao dia até completar 7 dias do procedimento.

6. AVALIAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE SOB PROFILAXIA PRIMÁRIA

A avaliação deve ser procedida conforme a seguir:

- Pré-avaliação pelos profissionais médicos, de enfermagem, serviço social, psicologia e fisioterapeuta (com avaliação musculoesquelética). Nos CTH que não tiverem, no seu quadro de pessoal, todos esses profissionais, o acompanhamento e respectivas avaliações devem ser realizados por profissional médico e de enfermagem.

- Avaliação multiprofissional periódica individualizada de acordo com a evolução do paciente, com revisão cuidadosa dos eventos hemorrágicos e reavaliação musculoesquelética, no mínimo anual.

Durante o tratamento, o paciente deverá ser acompanhado pela equipe multiprofissional minimamente constituída por profissional médico e de enfermagem e deverá se submeter aos exames descritos a seguir. Além disso, o paciente ou seu responsável deverá preencher a planilha de infusão domiciliar (**Apêndice 7**) ou similar que contenha todas as informações constantes neste Apêndice 7, mediante toda e qualquer infusão, seja por motivo da profilaxia primária ou para tratamento de evento hemorrágico. Esta planilha deverá ser trazida ao CTH periodicamente (sugere-se no máximo bimensalmente), para transcrição dos dados no Sistema Hemovida *Web* Coagulopatias. Uma nova liberação de concentrado de fator somente poderá ser feita mediante apresentação da planilha completamente preenchida.

Observação: O CTH poderá dispensar o concentrado de fator VIII ou IX suficiente para, no máximo, 2 meses de tratamento. Após este período, uma nova avaliação e prescrição médica se farão necessárias. Cada nova liberação de

concentrado de fator somente poderá ser feita mediante apresentação da planilha completamente preenchida.

São os exames laboratoriais gerais: de função hepática (transaminases – AST/TGO, ALT/TGP e tempo de protrombina) e de função renal creatinina sérica).

São os exames sorológicos: HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HAV, anti-HCV e anti-HIV (pré-avaliação) e anualmente - anti-HBs, anti-HCV e anti-HIV (após imunização).

Deve-se proceder à quantificação de inibidor a cada 5 a 10 dias de exposição (DE), até que a criança complete 50 DE. Deve-se ainda realizar a quantificação de inibidor toda vez que a criança apresentar sangramento grave ou situação clínica que sugira a ineficácia do tratamento de reposição com o fator deficiente.

O **Apêndice 10** traz os exames preconizados para a avaliação pré-tratamento e seguimento dos pacientes sob profilaxia primária em caso de hemofilia grave:

- Pré-avaliação: exames gerais e sorológicos, hemograma com contagem de plaquetas e quantificação de inibidor.

- Acompanhamento:

Ao final do primeiro ano de tratamento: Exames gerais e sorológicos, hemograma com contagem de plaquetas e quantificação de inibidor.

Do 1º ao 5º ano de tratamento:

- A cada 6 meses: hemograma, quantificação de inibidor e avaliação multiprofissional.

- Anualmente, exames sorológicos, avaliação musculo-esquelética e avaliação multiprofissional.

Após o 5º ano de tratamento:

- A cada 12 meses: hemograma, quantificação de inibidor, exames sorológicos, avaliação musculoesquelética e avaliação multiprofissional.

Preconiza-se que a avaliação musculoesquelética seja realizada pelo menos a cada 12 meses, utilizando o escore *Hemophilia Joint Health Score*²⁴ (**Apêndice 5**), que deverá ser realizada idealmente por fisioterapeuta/fisiatra ou, alternativamente, pelo médico assistente.

A pesquisa e quantificação do inibidor contra os fatores VIII e IX deverão ser realizadas de acordo com a conduta preconizada pelo Manual de Hemofilias, Ministério da Saúde²²: imediatamente antes da inclusão; a cada 5 a 10 dias até o 50º DE ao fator deficiente; a cada 3 meses do 51º até 100º DE; a cada 6 meses do 101º DE até 5 anos de idade; a cada 12 meses após 5 anos de idade; previamente a cirurgias ou procedimentos invasivos, mesmo que minimamente invasivos; em qualquer ocasião, naqueles pacientes que passaram a não responder à terapia de reposição ou que apresentam aumento da frequência ou gravidade de sangramentos; em pacientes que tenham recebido infusão contínua ou tratamento intensivo (> 50 UI/kg/dia) com fator deficiente por mais de cinco dias consecutivos. Nestes casos, recomenda-se pesquisar o inibidor a partir do quinto dia e, em seguida, pelo menos semanalmente, enquanto o paciente estiver sob terapia de reposição. Caso a avaliação da presença de inibidor tenha sido realizada através de testes de triagem (mistura), a sua quantificação é imprescindível, devendo ser utilizado o método Bethesda ou, preferencialmente, o Bethesda modificado (Nijmegen)²⁵⁻²⁶. O teste de triagem não substitui a quantificação do inibidor, e a quantificação deve ser obrigatoriamente realizada se há suspeita de presença de inibidor.

Todos os resultados de exames devem ser registrados no Sistema Hemovida *Web Coagulopatias*.

6.1. Conduta em caso de desenvolvimento de inibidor durante a profilaxia

Na vigência de ocorrência de inibidor detectável (> 0,6 UB/mL) durante o tratamento de profilaxia primária:

- Se título < 5UB/mL: o tratamento profilático poderá ser mantido, desde que clinicamente haja resposta hemostática ao fator deficiente e não haja história de reação alérgica. Nesse caso, o inibidor deverá ser quantificado a cada 30 dias por um período de três meses. Ao final de três meses, se confirmado que o inibidor é de baixa resposta, deve-se retornar o monitoramento do inibidor tal como recomendado acima para pesquisa e quantificação do inibidor.

- Se título >5 UB/mL, a profilaxia deverá ser interrompida e o paciente deverá ser avaliado para sua inclusão no Protocolo de imunotolerância.

O tratamento do sangramento agudo no paciente com inibidor deverá ser realizado conforme recomendações do Manual de diagnóstico de inibidor e tratamento de hemorragias em pacientes com hemofilia congênita e inibidor²⁷.

7. ORIENTAÇÕES AOS PAIS OU RESPONSÁVEIS

Os pais ou responsáveis deverão passar por entrevista de avaliação pela equipe multiprofissional, e deverão assinar o Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, seja para aceitar, seja para recusar a profilaxia primária. Este documento deverá ser assinado em duas vias, sendo que uma ficará com a família e a outra será arquivada no prontuário do paciente. Uma cópia deverá ser *escaneada* e encaminhada à Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados – CGSH/DAET/SAES/MS.

Os pais ou responsáveis que aceitarem a profilaxia primária deverão preencher a Planilha de infusão domiciliar (**Apêndice 7**) e retorná-la ao CTH sempre antes da dispensação de novas doses de concentrado de fator de coagulação.

Assim, à inclusão na PP, os pais ou responsáveis deverão receber: cópia do Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (**Apêndice 1**), Planilha de infusão domiciliar (**Apêndice 7**), agenda de seguimento (**Apêndice 9**) e cartilha do Paciente e Família (**Apêndice 11**).

8. REFERÊNCIAS

1. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003; 361:1801-9.
2. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias - from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med*. 2001; 344:1773-9.
3. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, Van Den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12:1935-1939.
4. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A and Treatment Guidelines Working Group on behalf of the WFH. The WFH guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013, 19(1); e1-47.
5. Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, Hanley J Writing group: on behalf of the Paediatric Working Party of the United Kingdom Haemophilia Doctors' Organisation. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *British Journal of Haematology*, 2010; 149, 498–507
6. Manco-Johnson M et al. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *NEJM*, 2007; 357(6): 535-544.
7. Ljung R. Prophylactic therapy in haemophilia. *Blood Reviews*, 2009; 23: 267–274.
8. Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia*, 2010; 16 (Suppl. 5): 181–188.
9. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*. 2015; 125: 2038 – 2044
10. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *Journal of Internal Medicine*, 1994; 236, 391–399.

11. Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez MM, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose- formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *J Thromb Haemost.* 2010;83-89.
12. Gupta S, Siddiqi A-E-A, Soucie JM, et al. The effect of second-ary prophylaxis versus episodic treatment on the range of mo-tion of target joints in patients with haemophilia. *Br J Haematol.* 2013;161:424-433.
13. Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, Nalini P, Basu D, Biswal N, et al. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia—a success story from a resource limited country. *Haemophilia.* 2016;22(3):342 -8.
14. Tang L, Wu R, Sun J, Zhang X, Feng X, Zhang X, et al. Shortterm low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A children is beneficial to reduce bleed and improve daily activity, but there are obstacle in its execution: a multi-centre pilot study in China. *Haemophilia.* 2013;19(1):27–34.
15. Fischer K, Ljung R. Primary prophylaxis in haemophilia care: guideline update 2016. *Blood Cells Mol Dis.* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2017.03.009>
16. Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, Srivastava A, Young G, Blanchette VS. When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016; 14: 1105 – 1109.
17. DiMichele D. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. *Haemophilia.* 2002;8(3):280-7.
18. Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109: 4648–54.
19. Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M, Young G, Bidlingmaier C, Brandao LR, Ettingshausen CE, Gringeri A, Kenet G, Knofler R, Kreuz W, Kurnik K, Manner D, Santagostino E, Mannucci PM, Nowak-Gottl U. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1256–65.
20. Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R, et al. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia* 2001;7(6):544-50.
21. Fischer K, Pouw ME, Lewandowski D, Janssen MP, van den Berg HM, and van Hout BA. A modeling approach to evaluate long-term outcome of prophylactic and on demand treatment strategies for severe hemophilia A. *Haematologica* 2011;96(5):738-743.
22. Ministério da Saúde. Manual de hemofilias. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2015.
23. Delavenne X, Dargaud Y. Pharmacokinetics for haemophilia treaters: Meaning of PK parameters, interpretation pitfalls, and use in the clinic. *Thromb Res.* 2020;192:52-60.
24. Ribeiro T, Abad A, Feldman BM. Developing a new scoring scheme for the Hemophilia Joint Health Score 2.1. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019; 20;3(3):405-411.
25. Ministério da Saúde. Manual de Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2016.
26. Verbruggen, B; Novakova, I; Wessels, H; Boezeman, J; van Den Berg, M; Mauser-Bunschoten, E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost.*;73:247-51, 1995.
27. Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico de inibidor e tratamento de hemorragias em pacientes com hemofilia congênita e inibidor, 2008.

APÊNDICE 1
TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
PROFILAXIA PRIMÁRIA EM CASO DE HEMOFILIA GRAVE

Centro de Hemofilia: _____

Nome completo do paciente: _____

Data de nascimento: ____/____/____; Idade: (____) meses; Hemofilia: () A () B

Número do registro no Hemovidaweb Coagulopatias: _____

Endereço: _____

Fone (fixo e celular)/fax/e-mail: _____

Nome da mãe: _____

Nome do pai: _____

1. O que é profilaxia primária em hemofilia?

A profilaxia primária (PP) em hemofilia é o nome que se dá ao tratamento que é realizado para pacientes com hemofilia A ou B **grave** de forma profilática, isto é, independentemente de o paciente apresentar sangramento e por tempo prolongado e ininterrupto, isto é, por mais de 45 semanas ao ano. É desejável que a PP se inicie precocemente antes da segunda hemartrose.

A PP é recomendada e reconhecida pela Organização Mundial da Saúde e Federação Mundial de Hemofilia como o tratamento de eleição para a **forma grave da hemofilia A e B.**

2. Em que consiste a profilaxia primária em hemofilia?

A PP consiste na infusão de concentrado de fator VIII (para hemofilia A grave) ou fator IX (para hemofilia B grave) antes da ocorrência do sangramento. O paciente recebe a infusão do concentrado do fator 1 a 2 vezes por semana para hemofilia B e 1 a 3 vezes por semana para hemofilia A.

O esquema utilizado será de doses escalonadas, onde o paciente começa recebendo infusão do concentrado de fator 1-2 vezes por semana, podendo chegar a 3 vezes por semana no caso da hemofilia A e 2 vezes por semana na hemofilia B. Este escalonamento levará em conta a ocorrência de sangramento. Para tal, o acompanhamento médico e o preenchimento da planilha domiciliar será fundamental na definição da dose e frequência semanal.

3. Quem pode participar da profilaxia?

Poderão participar da PP os pacientes com **hemofilia A ou B, forma grave ou com atividade de fator inferior a 2%,** com idade inferior a 3 anos incompletos. Pacientes com inibidor de alto título (superior a 5 UB/mL) não poderão ser incluídos porque não respondem a infusão do concentrado do fator deficiente. A inclusão dos pacientes será feita pelo médico do Centro de Tratamento de Hemofilia (CTH). Os pacientes com hemofilia A e B grave ou com dosagem de fator menor que 2% com 3 ou mais anos, ou com antecedente de duas ou mais hemartroses devem ser incluídos no programa de profilaxia secundária. Neste caso, estes pacientes receberão o mesmo tratamento que os pacientes recebem na PP descrito neste Protocolo. Isso vale tanto para os pacientes com hemofilia A como para hemofilia B, assim como situações especiais descritas no protocolo de PP.

Para ser incluído, o paciente deve ter avaliação favorável da equipe multidisciplinar do CTH (composta pelo menos por médico e enfermeira). Ainda, será necessário treinamento para infusão do concentrado de fator de coagulação que poderá ser infundido em casa (em veia periférica ou por cateter venoso central).

4. Como será feito o acompanhamento do tratamento?

O paciente deverá ser avaliado periodicamente pela equipe do CTH para avaliar se o tratamento está adequado. Durante o tratamento de PP, o teste de dosagem do inibidor deverá ser realizado com frequência, de acordo com as recomendações vigentes do Ministério da Saúde. As consultas e orientações devem ser rigorosamente seguidas pelo paciente e responsável.

A cada visita médica, o paciente deverá trazer a ficha de uso do fator de coagulação devidamente preenchida com todas as informações solicitadas. Caso o tratamento seja realizado na casa do paciente, ele deverá retornar ao centro os frascos vazios dos concentrados de fator, assim como equipo, agulhas e seringas usadas para descarte em lixo hospitalar.

5. Quais são as vantagens da profilaxia primária?

A PP, quando seguida da forma recomendada, reduz o risco de complicações da doença que ocorrem devido aos sangramentos de repetição, principalmente da artropatia hemofílica (decorrente do sangramento repetido para dentro das juntas) que pode levar a deformidades e sequelas irreversíveis. A PP permite ao paciente a realização de atividades físicas e esportivas com menos restrição e proporciona maior permanência da criança na escola e nas demais atividades sociais.

6. O que deve ser feito para o bom andamento do tratamento?

Para que o tratamento tenha sucesso, o paciente deverá ter acompanhamento médico frequente, devendo comparecer a todas as consultas agendadas e realizar os testes solicitados. O paciente e seus familiares devem seguir rigorosamente todas as orientações dadas por seu médico e equipe multiprofissional.

É essencial a participação e envolvimento do paciente e de sua família. Em caso de qualquer dúvida, deve-se contatar o CTH.

7. Quais são os riscos da profilaxia primária para o paciente?

Os riscos da PP são os mesmos do tratamento da hemofilia sob demanda (infusão do fator após um sangramento) já oferecida aos pacientes com hemofilia. Estes são: possibilidade de desenvolvimento de inibidor, possibilidade de contaminação com agentes infecciosos transmissíveis pelos concentrados de fator de coagulação (embora não haja relato de contaminação há mais de 20 anos) e reação alérgica ao produto infundido. Ainda, devido à frequência de infusões, o paciente pode necessitar da instalação de cateter venoso central, caso o acesso de veias periféricas fique dificultado.

8. O que acontece se o responsável se recusar a fazer o tratamento?

O paciente continuará a ser atendido normalmente no CTH, independentemente da concordância ou não de participar da PP. Entretanto, o responsável deverá estar ciente de que ele(a) está recusando o tratamento mais recomendado para o tratamento da hemofilia grave, evitando que sua criança tenha complicações futuras que não ocorreriam se tivesse iniciado a PP precocemente. Ainda, o(a) responsável deve estar ciente de que a chance de participar foi ofertada a sua criança e por ele recusada, não cabendo ao Ministério da Saúde nem ao CTH ser responsabilizado pela recusa no futuro.

É importante saber que este tratamento não faz parte de um projeto de pesquisa. Ao assinar este documento, o paciente/responsável declara que:

- a. Foi devidamente orientado e compreendeu o que é PP e a qual sua função;
- b. Está ciente dos benefícios, das potenciais complicações do tratamento e de sua responsabilidade quanto à PP;
- c. Está ciente que a suspensão do tratamento pode ocorrer aos 18 anos de idade, mediante avaliação da equipe multiprofissional.

Ao assinar este documento, o paciente/responsável se compromete a:

Cumprir todas as regras do tratamento, incluindo comparecer às consultas agendadas, coletar sangue para exames,

devolver ao centro todo material das infusões domiciliares (frascos, seringas e agulhas), preencher planilha com dados de infusão domiciliar e devolvê-la ao CTH e não suspender o tratamento sem recomendação médica.

() Sim, aceito participar.

() Não, não aceito (se não, preencher o motivo da recusa)

Motivo da recusa: _____

Local e data: _____, __/__/____

Nome legível do paciente ou responsável: _____

Assinatura: _____

Testemunhas:

Nome legível e assinatura: _____

Nome legível e assinatura: _____

APÊNDICE 2
FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO INICIAL DE ENFERMAGEM

1. Identificação

Nome: _____

Data: ___/___/___

Nome do acompanhante/cuidador(a) (grau de parentesco): _____

Cadastro no Hemovida Web Coagulopatias: _____

Data nascimento: ___/___/___ Reg no CTH: _____

Hemofilia () A () B Peso: _____ Altura: _____

Paciente orientado quanto ao diagnóstico?

() SIM () NÃO () NÃO SE APLICA

Cuidador(a) orientado quanto ao diagnóstico?

() SIM () NÃO () NÃO SE APLICA

2. Acesso venoso periférico

Avaliação

	Mão		Membro superior		Antebraço		Pé	
	Dir	Esq	Dir	Esq	Dir	Esq	Dir	Esq
Péssimo								
Regular								
Bom								
Ótimo								

3. Infusão domiciliar

- Paciente/cuidador está treinado para infusão domiciliar?

() SIM

Quem está? _____

() NÃO

Quem quer ser treinado? _____

- Pode vir ao Centro pelo menos uma vez por semana?

() SIM () NÃO

4. Avaliação psicológica

- Paciente faz acompanhamento psicológico?

() SIM () NÃO () NÃO SE APLICA

- Cuidador faz acompanhamento psicológico?

() SIM () NÃO

- Necessário o encaminhamento para atendimento psicológico?

() SIM () NÃO

5. Transporte e armazenamento do fator

- Tem bolsa térmica para transporte?

() SIM () NÃO

- Tem geladeira para armazenamento do fator?

() SIM () NÃO

- A geladeira está em condições de uso (limpa e funcionando)?

() SIM () NÃO

6. Recursos da comunidade próximo à residência

- Unidade básica de saúde

() SIM () NÃO

Nome: _____

Endereço: _____

Nome do contato: _____

- Pronto Socorro

() SIM () NÃO

Nome: _____

Endereço: _____

Fone: _____

Nome do contato: _____

7. Visita domiciliar

- Foi feita visita domiciliar?

() SIM

Quem participou da visita? _____

Considerações sobre a habitação: _____

() NÃO – Por que? _____

8. Escolha do acesso venoso

- Após avaliação e discussão com grupo multidisciplinar, optou-se por acesso:

() Periférico () Central

9. Conduita

Nome: _____

Data: ____/____/____

APÊNDICE 2A

FORMULÁRIO DE ACOMPANHAMENTO DE ENFERMAGEM

Nome: _____

Registro: _____ Data: ___/___/___ Peso: _____ Altura: _____

- Condições atuais do acesso:

() Periférico () Central

- Técnica desenvolvida pelo cuidador

- Dificuldades?

() NÃO () SIM – descreva: _____

- Uso correto do material?

() SIM () NÃO – descreva: _____

- Técnica correta do procedimento?

() SIM () NÃO – descreva: _____

- Avaliação e conduta:

Nome: _____ Data: ___/___/___

APÊNDICE 3

FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO INICIAL DO SERVIÇO SOCIAL

1. Identificação

Nome: _____

Data: ___/___/_____ Nome do acompanhante/cuidador(a) (grau de parentesco): _____

Cadastro no HEMOVIDAWEB Coagulopatias: _____

Hemofilia () A () B

Fone : _____ cel: _____

2. Contexto sócio-familiar

- Pessoas que residem com o paciente (enumerar)

() pai() mãe () irmãos () avô () avó () tios

() primos () outros: especificar: _____

- Tem irmão(s) com hemofilia? () NÃO () SIM – quantos? _____

- A família tem conhecimento sobre a hemofilia? () SIM () NÃO

- A família se envolve no tratamento?

() SIM – como? _____

() NÃO – descrever: _____

- Cuidador comparece às consultas agendadas?

() SIM () NÃO – nº faltas / 6 meses e motivos: _____

- A quem recorre quando enfrenta dificuldades? _____

- Em que circunstâncias? _____

3. Meio de transporte

() próprio () ônibus () trem () metrô () outros: _____

- Possui Passe Livre? () Sim () Não

4. Moradia

- Foi feita visita domiciliar? () SIM () NÃO

Se não por que? _____

- A moradia é:

() própria () alugada () alvenaria () outros: _____

- Quantos cômodos têm a casa? _____
- Infraestrutura básica:
Água encanada: () SIM () NÃO – descreva: _____
Esgoto: () SIM () NÃO – descreva: _____
Eletricidade: () SIM () NÃO – descreva: _____
Outros: _____

5. Atitude da família / cuidador frente ao programa

- () interessada () ansiosa () dependente () agressiva () apática () proativa

6. Trabalho e renda familiar

- O paciente: () Trabalha () Estuda () não se aplica
- Renda familiar:
() 1 a 3 salários mínimos () 4 a 6 salários mínimos () Acima de 6 salários mínimos
- A família possui algum benefício social?
() Bolsa Família () BPC () Aposentadoria por invalidez () () Não
Outro(s): _____

7. Problemas identificados

8. Conduta

Nome: _____

Data: ____/____/____

APÊNDICE 3A
FORMULÁRIO DE EVOLUÇÃO DO SERVIÇO SOCIAL

Nome: _____ Registro: _____ Data: ___/___/___

- Problemas relacionados na última avaliação foram solucionados?

() SIM () NÃO – por que?

- Novos problemas foram identificados?

() NÃO () SIM – descreva:

- Avaliação e conduta

Nome: _____

Data: ___/___/___

APÊNDICE 4
FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO INICIAL DA PSICOLOGIA

• **Identificação**

Nome: _____

Data nascimento: ____/____/____ Reg: _____ Hemofilia () A () B

• **Dados familiares:**

Cuidador: () mãe () pai () outro (especificar) _____

• **Mãe:**

Nome: _____

Data nascimento: ____/____/____ Escolaridade: _____

Profissão: _____ Local trabalho: _____

Telefone: _____

• **Pai:**

Nome: _____

Data nascimento: ____/____/____ Escolaridade: _____

Profissão: _____ Local trabalho: _____

Telefone: _____

• **Religião da família:** _____

• **Situação civil dos pais:**

() Casados () Separados () Viúvo(a) () Outra: _____

• **Tem outro familiar com hemofilia?**

() NÃO () SIM – quantos / quem ? _____

• **História da mãe:**

A gravidez foi: () planejada () inesperada : como reagiu? _____

Apresentou problemas de saúde durante a gravidez?

() NÃO () SIM – qual? _____

• **Antecedentes pessoais**

• **Criança frequenta escola?**

() NÃO () SIM – série: _____ Escola: _____

Reação / adaptação: _____

• **Criança tem crescimento / desenvolvimento normal?**

() SIM () NÃO – comentar: _____

• **Criança já ficou internada?**

() NÃO () SIM – quantas vezes/por quanto tempo/motivo: _____

- **Diagnóstico / tratamento da hemofilia**

- Pais / cuidador e familiares

Com que idade foi feito o diagnóstico da hemofilia? _____

O que entenderam sobre a hemofilia e suas complicações:

- Infusão de concentrado de fator / coleta de exames

Como é a reação da criança?

() Chora () Tem medo () Tranquila () Outra

Comente: _____

Como é a reação dos pais / cuidadores?

() Tranquilos () Ansiosos () Tem medo () Colaboram () Outra

Comente:

- **História psicológica dos pais/cuidadores**

- Faz tratamento de algum distúrbio psicológico (ex: depressão, medos exagerados, crise de ansiedade...)

() NÃO () SIM – Há quanto tempo? _____

- Faz uso de algum medicamento que o deixe sonolento, cansado, irritado?

() NÃO () SIM – Qual? _____

- Faz uso de bebida alcoólica?

() NÃO () SIM – especificar tipo e quantidade:

- Faz uso de drogas?
 NÃO SIM – especificar: _____

- Algum outro familiar faz uso de bebida alcoólica ou drogas?
 NÃO SIM – especificar: _____

- Qual foi a última situação estressante pela qual passaram como pais? Foi relacionada à hemofilia? Como reagiram? O que fizeram para amenizar a dor, o sofrimento ou o estresse?

- **Perguntas relacionadas à participação no Programa de Profilaxia**

- Já ouviu falar sobre profilaxia?
 NÃO SIM – comente o que sabe e suas dúvidas:

- Tem interesse em aprender a preparar o fator e puncionar a veia do seu filho?
 SIM NÃO – por que?

- Cateter (somente para as crianças com indicação de implantação de cateter).

Já ouviu falar sobre cateter?

- NÃO SIM – comente o que sabe e suas dúvidas:

Como pais / cuidador você fala sobre o cateter que está inserido no corpo do seu filho?

- SIM NÃO

Você explica sobre a importância / necessidade do cateter?

- SIM NÃO

- Você precisa de algum esclarecimento adicional ou suporte para lidar com o tratamento profilático do seu filho?
 NÃO SIM – comente:

- **Conduta**

Nome: _____

Data: ___/___/_____

APÊNDICE 4 A

FORMULÁRIO DE EVOLUÇÃO DA PSICOLOGIA

Nome: _____

Registro: _____ Data: ____/____/____

- Problemas detectados na última avaliação foram solucionados?

() SIM () NÃO – por que?

- Novos problemas foram identificados?

() NÃO () SIM– descreva:

- Avaliação e conduta

Nome: _____

Data: ____/____/____

APÊNDICE 5
AValiação Musculo-Esquelética
 Versão 2.1 Hemophilia Joint Health Score *

Planilha de resumo da pontuação

Característica	TE	TD	CE	CD	JE	JD
Edema						
Duração do edema						
Atrofia muscular						
Alinhamento axial						
Crepitação à movimentação						
Perda de flexão						
Perda de extensão						
Instabilidade						
Dor articular						
Força						
Total das articulações						

TE (tornozelo esquerdo); TD (tornozelo direito); CE (cotovelo esquerdo);

CD (cotovelo direito); JE (joelho esquerdo); JD (joelho direito).

Score total = Soma do total das articulações + pontuação da marcha global

- Edema: 0 = sem edema; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = grave

- Duração do edema: 0 = sem edema ou < 6 meses; 1 = > 6 meses

- Atrofia muscular: 0 = nenhuma; 1 = leve; 2 = grave

- Alinhamento axial (medida somente em joelho e tornozelo): 0 = dentro dos limites normais; 2 = fora dos limites normais

- Crepitação à movimentação: 0 = nenhuma; 1 = leve; 3 = grave

- Perda de flexão: 0 = < 5; 1 = 5-10; 2 = 11-20; 3 = > 20

- Perda de extensão: 0 = < 5; 1 = 5-10; 2 = 11-20; 3 = > 20

- Instabilidade: 0 = nenhuma; 1 = significativa

- Dor articular: 0 = nenhuma dor na movimentação ativa; 1 = nenhuma dor na movimentação ativa; dor somente a suave pressão ou na palpação; 2 = dor à movimentação ativa

- Força: de acordo com a escala de Daniels & Worthingham (medida durante a Amplitude de Movimento – ADM - possível).

0 = sustenta a posição de teste contra a gravidade, com máxima resistência (grau 5)

1 = sustenta a posição de teste contra a gravidade, com resistência moderada (mas falha quando aplicada resistência máxima) (grau 4)

2 = sustenta a posição de teste contra a gravidade, com resistência mínima (grau 3+), ou contra a gravidade (grau 3)

3 = capaz de completar parcialmente a ADM contra a gravidade (grau 3-/2+), ou capaz de completar a ADM, quando a gravidade é eliminada (grau 2), ou completa parcialmente a ADM quando a gravidade é eliminada

4 = traço de contração muscular (grau 1) ou ausência de contração muscular (grau 0)

- Marcha (caminhar, subir e descer escada, correr e pular com uma perna):

0 = todas as habilidades estão nos limites da normalidade; 1 = Uma habilidade está fora dos limites da normalidade; 2 = Duas habilidades estão fora dos limites da normalidade; 3 = Três habilidades estão fora dos limites da normalidade; 4 = Nenhuma habilidade está nos limites da normalidade (caminhar, subir e descer degraus, correr e saltar)

* Fonte: <https://www.ipsg.ca>

APÊNDICE 6

FORMULÁRIO DE APROVAÇÃO DA PROFILAXIA PRIMÁRIA

(Este formulário deve ser assinado pela equipe multiprofissional e encaminhado ao Ministério da Saúde juntamente com o TER, Apêndice 1)

Identificação

Nome: _____

Data nascimento: ___/___/_____

Nome da mãe: _____

Registro: _____ Hemofilia () A () B

Inscrição Hemovida *web* Coagulopatias: _____ Cartão SUS: _____

Data de inclusão: ___/___/_____

A equipe abaixo discriminada está de acordo com a inclusão do paciente acima no programa de profilaxia primária.

Nome legível do(a) médico(a) e CRM: _____

Assinatura: _____

Nome legível do(a) enfermeiro(a): _____

Assinatura: _____

Nome legível do(a) assistente social: _____

Assinatura: _____

Nome legível do(a) psicólogo(a): _____

Assinatura: _____

Nome legível do(a) fisioterapeuta(a)/fisiatra/ortopedista: _____

Assinatura: _____

Hemograma										
Exames gerais										
Sorologia										

Determinar dose em uso:

UI (UI/kg) x/semana UI (UI/kg) x/semana

UI (UI/kg) x/semana UI (UI/kg) x/semana

Pesquisa de Inibidor:

- A quantificação de inibidor deverá ser mais frequente no caso da necessidade de tratamentos de reposição ou alteração do escalonamento.

- Incluir a quantificação de inibidor a cada 5 a 10 dias de exposição (**DE**) até o 50° DE, a cada 3 meses até o 100° **DE** e a cada 6 meses até 5 anos de idade; após 5 anos, 1x ao ano.

APÊNDICE 9

AGENDA DE SEGUIMENTO DO PROTOCOLO BRASILEIRO DE PROFILAXIA PRIMÁRIA EM CASO DE HEMOFILIA GRAVE													
Nome do Paciente:									DN:				
Centro de Hemofilia:								Registro Centro					
Médico responsável:													
TEL. Contato do Serviço/Médico:							No. registro HEMOVIDA:						
Nome da Mãe:													
Acesso periférico: Sim () Não ()													
Cateter: Sim () Não ()				Tipo de cateter:				Data implantação cateter:					
DIAS de tratamento													
	1o.	7o.	14o.	21o.	28o.	35o.	42o.	49o.	56o.		63o.	70o.	77o.
DATA:													
Visita médica /exame													
Revisão Cateter													
DOSE: UI/X semana													
PROFILAXIA													
HEMORRAGIA													
Local hemorragia													
Dias de tratamento													
DIAS de tratamento													
	84o.	91o.	98o.	105o.	112o.	119o.	126o.	133o.	140o.		147o.	154o.	161o.
DATA:													
Visita médica /exame													
Revisão Cateter													
DOSE: UI/X semana													
PROFILAXIA													
HEMORRAGIA													
Local hemorragia													
Dias de tratamento													
AGENDA DE SEGUIMENTO DO PROTOCOLO BRASILEIRO DE PROFILAXIA PRIMÁRIA EM CASO DE HEMOFILIA GRAVE													
DIAS de tratamento													
	168o.	175o.	182o.	189o.	196o.	203o.	210o.	217o.	224o.		231o.	238o.	245o.
DATA:													

Visita médica /exame													
Revisão Cateter													

DOSE: UI/X semana													
PROFILAXIA													
HEMORRAGIA													
Local hemorragia													
Dias de tratamento													

ABREVIATURAS DOS SÍTIOS DE HEMORRAGIA MAIS FREQUENTES	
JD	JOELHO DIREITO
JE	JOELHO ESQUERDO
TD	TORNOZELO DIREITO
TE	TORNOZELO ESQUERDO
CD	COTOVELO DIREITO
CE	COTOVELO ESQUERDO

APÊNDICE 11

CARTILHA PARA O PACIENTE E FAMÍLIA

1. O que é profilaxia primária em hemofilia?

A profilaxia primária em hemofilia refere-se ao tratamento de reposição com concentrado de fator VIII (para hemofilia A grave) ou IX (para hemofilia B grave) de forma frequente e de longo prazo. A PP deve ser iniciada imediatamente após ocorrência da primeira hemartrose ou hemorragia grave e antes dos 3 anos de idade.

2. Quais são as vantagens da profilaxia primária?

As principais vantagens da profilaxia primária são: (a) prevenir o desenvolvimento das complicações musculares e articulares da hemofilia, que podem levar a deformidades físicas muitas vezes definitivas; (b) reduzir outros sangramentos e (c) melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

A profilaxia primária é reconhecida e recomendada pela Organização Mundial da Saúde e Federação Mundial de Hemofilia como o tratamento de eleição para a **forma grave da hemofilia A e B.**

3. Quem pode participar da profilaxia primária?

Somente poderão participar da profilaxia primária os pacientes com **hemofilia A ou B com a forma grave da doença (aqui consideramos como graves os pacientes com dosagem de fator VIII ou IX inferior a 2%)**, com idade inferior a 3 anos incompletos. Pacientes com inibidor, que não estão respondendo ao concentrado de fator VIII ou fator IX, ou que apresentem reações alérgicas ao fator, não poderão participar, devido a contraindicação da profilaxia primária nestes pacientes.

Os pacientes com hemofilia A e B grave com mais de 3 anos e com duas ou mais hemartroses devem ser incluídos na profilaxia secundária, que segue as mesmas orientações da profilaxia primária (converse com o médico do seu centro).

Para que a criança seja incluída no tratamento de PP será necessário avaliação favorável da equipe multiprofissional do Centro de Tratamento de Hemofilia (médico, enfermeira, assistente social e psicóloga). Ainda, será necessário treinamento para infusão do concentrado de fator de coagulação que pode ser infundido em casa (em veia periférica ou por cateter venoso central).

4. Em que consiste o tratamento da profilaxia primária?

Consiste na infusão do concentrado de fator VIII (para hemofilia A grave) ou IX (para hemofilia B grave) profilaticamente, isto é, independentemente de o paciente ter tido qualquer sangramento. Inicialmente, todos os pacientes receberão o concentrado de fator VIII ou IX uma a duas vezes na semana. Esta frequência poderá ser aumentada, na dependência da frequência da ocorrência de sangramentos. Por isso, é fundamental o acompanhamento do médico do centro, especialmente nos primeiros meses após início da PP.

5. Como será feito o acompanhamento do tratamento?

O paciente em tratamento de profilaxia primária deverá ser avaliado frequentemente pela equipe multiprofissional do Centro de Tratamento de Hemofilia (CTH), em especial nos primeiros meses do início da PP. Durante a PP, alguns testes deverão ser realizados com frequência, em especial o teste de dosagem do inibidor. As consultas e orientações devem ser rigorosamente seguidas pelo paciente/responsável.

O paciente/responsável deverá preencher uma ficha de uso do concentrado de fator de coagulação mediante infusão do produto em casa. A cada visita médica, o paciente deverá trazer a ficha devidamente preenchida com todas as informações solicitadas. Caso o tratamento seja realizado na casa do paciente, ele deverá retornar ao Centro de Tratamento de Hemofilia

os frascos vazios dos concentrados de fator, assim como equipo, agulhas e seringas usadas.

6. O que deve ser feito para o sucesso do tratamento?

Para que o tratamento tenha sucesso, o paciente deverá seguir o tratamento tal como recomendado pela equipe multiprofissional, ter acompanhamento médico frequente, comparecer a todas as consultas agendadas e realizar os testes solicitados. O paciente e seus familiares devem seguir rigorosamente todas as orientações dadas por seu médico e equipe multiprofissional.

É essencial a participação e envolvimento do paciente e de sua família. Em caso de dúvida deve-se contatar o Centro de Tratamento de Hemofilia.

7. Quais são os riscos da profilaxia primária para o paciente?

Os riscos da profilaxia primária são os mesmos do tratamento sob demanda (que é a infusão do concentrado após o sangramento) já oferecido aos pacientes com hemofilia. Estes são: possibilidade de desenvolvimento de inibidor, possibilidade de contaminação com agentes infecciosos transmissíveis pelos concentrados de fator de coagulação (embora não exista relato de contaminação pelos concentrados nos últimos 20 anos) e reação alérgica ao produto infundido. Ainda, devido a frequência de infusões, o paciente pode necessitar da instalação de cateter venoso central caso o acesso de veias periféricas fique dificultado. Em caso de dúvida converse com seu médico do Centro de Tratamento de Hemofilia.



ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO PARANÁ

Centro Legislativo Presidente Aníbal Khury

Pc Nossa Senhora De Salete SN - Bairro Centro Cívico - CEP 80530911 - Curitiba - PR - <https://www.assembleia.pr.leg.br>

INFORMAÇÃO Nº 15395/2024

Informo que esta proposição foi apresentada na **Sessão Ordinária do dia 29 de abril de 2024** e foi atuada como **Projeto de Lei nº 265/2024**.

Curitiba, 29 de abril de 2024.

Camila Brunetta
Mat. 20.373



CAMILA BRUNETTA SILVA

Documento assinado eletronicamente em 29/04/2024, às 15:23, conforme Ato da Comissão Executiva nº 2201/2019.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site <https://consultas.assembleia.pr.leg.br/#/documento> informando o código verificador **15395** e o código CRC **1A7F1A4C4A1E4DC**



ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO PARANÁ

Centro Legislativo Presidente Aníbal Khury

Pc Nossa Senhora De Salete SN - Bairro Centro Cívico - CEP 80530911 - Curitiba - PR - <https://www.assembleia.pr.leg.br>

INFORMAÇÃO Nº 15402/2024

Informo que, revendo nossos registros em busca preliminar, constata-se que a presente proposição não possui similar nesta Casa.

Curitiba, 29 de abril de 2024.

Danielle Requião
Mat. 20.626



DANIELLE REQUIAO

Documento assinado eletronicamente em 29/04/2024, às 15:38, conforme Ato da Comissão Executiva nº 2201/2019.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site <https://consultas.assembleia.pr.leg.br/#/documento> informando o código verificador **15402** e o código CRC **1B7C1F4D4C1B5CB**



ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO PARANÁ

Centro Legislativo Presidente Aníbal Khury

Pc Nossa Senhora De Salete SN - Bairro Centro Cívico - CEP 80530911 - Curitiba - PR - <https://www.assembleia.pr.leg.br>

DESPACHO - DL Nº 9756/2024

Ciente;

Encaminhe-se à Comissão de Constituição e Justiça.

Dylliardi Alessi
Diretor Legislativo



DYLLIARDI ALESSI

Documento assinado eletronicamente em 30/04/2024, às 09:47, conforme Ato da Comissão Executiva nº 2201/2019.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site <https://consultas.assembleia.pr.leg.br/#/documento> informando o código verificador **9756** e o código CRC **1D7B1A4C4E8F0AD**



ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO PARANÁ

Centro Legislativo Presidente Aníbal Khury

Pc Nossa Senhora De Salete SN - Bairro Centro Cívico - CEP 80530911 - Curitiba - PR - <https://www.assembleia.pr.leg.br>

PARECER DE COMISSÃO Nº 811/2024

PARECER AO PROJETO DE LEI Nº 265/2024.

PL Nº 265/2024

AUTORIA: DEPUTADA MARIA VICTORIA

Institui o Dia de Informação e Pesquisa sobre a Hemofilia a ser realizado anualmente em 17 de abril.

—
—
—

PREÂMBULO

—

O presente Projeto de Lei, de autoria da Deputada Maria Victoria, autuado sob o nº 265/2024, tem por objetivo instituir o Dia de Informação e Pesquisa sobre a Hemofilia a ser realizado anualmente em 17 de abril.

Na justificativa, a autora ressalta que a evolução do diagnóstico e do tratamento da hemofilia é consenso científico, e destaca a importância da promoção de campanhas de conscientização sobre essa doença.

FUNDAMENTAÇÃO

—

Inicialmente, destaque-se que o art. 41 do RIALEP atesta as competências da presente Comissão que, em suma, se concretiza em emitir parecer quanto à constitucionalidade, legalidade, juridicidade, adequação regimental e caráter



ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO PARANÁ

Centro Legislativo Presidente Aníbal Khury

Pc Nossa Senhora De Salete SN - Bairro Centro Cívico - CEP 80530911 - Curitiba - PR - <https://www.assembleia.pr.leg.br>

estrutural das proposições.

Mencionada a competência desta Comissão para a emissão de pareceres técnicos sobre as proposições, passa-se a analisar os demais elementos necessários.

Quanto à competência para a propositura de Projetos, verifica-se que o Projeto encontra amparo no art. 162, inciso I, §1º do RIALEP, que garante a sua iniciativa a qualquer Deputado Estadual. Seguindo a mesma orientação, a Constituição do Estado do Paraná, em seu artigo 65 estabelece regra assemelhada que inclusive delineou a acima citada.

Da leitura do Projeto de Lei em questão, verifica-se que o autor objetiva instituir

o Dia de Informação e Pesquisa sobre a Hemofilia a ser realizado anualmente em 17 de abril, com atividades voltadas a fomentar informações sobre o diagnóstico e tratamento; disseminar informações especialmente sobre a hemofilia grave, classificada entre as doenças raras; estimular a capacitação multidisciplinar e a pesquisa sobre o tema e buscar avanços científicos no diagnóstico e no tratamento.

Quanto a competência legislativa, cumpre abordar que a Constituição Federal, em seu artigo 24, inciso XII, estabelece que cabe à União, Estados e Municípios legislar, concorrentemente, no que diz respeito à defesa da saúde.

Art. 24. Compete à União, aos Estados e ao Distrito Federal legislar concorrentemente sobre:

XII – previdência social, proteção e defesa da saúde;

Na mesma esteira, o mesmo Codex estabelece que direito a saúde é direito fundamental, e o Estado deve garantir, mediante políticas sociais e econômicas, a promoção da saúde. Vejamos:

Art.196. A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.



ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO PARANÁ

Centro Legislativo Presidente Aníbal Khury

Pc Nossa Senhora De Salete SN - Bairro Centro Cívico - CEP 80530911 - Curitiba - PR - <https://www.assembleia.pr.leg.br>

Neste mesmo contexto, conforme abaixo se denota, o objeto da proposição se amolda aos artigos 165 da Constituição do Estado do Paraná:

Art. 165. O Estado, em ação conjunta e integrada com a União, Municípios e a sociedade, tem o dever de assegurar os direitos relativos à saúde, à alimentação, à educação, ao lazer, à profissionalização, à capacitação para o trabalho, à cultura e de cuidar da proteção especial da família, da mulher, da criança, do adolescente, do idoso e do índio.

Também neste sentido o disposto no artigo 167, cuja redação dita que a saúde deve ser estabelecida pelo poder público através de sua promoção, proteção e recuperação:

Art. 167. A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à prevenção, redução e eliminação de doenças e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços de saúde para a sua promoção, proteção e recuperação.

Parágrafo único. Ao Estado, como integrante do sistema único de saúde, compete implementar ações destinadas a cumprir as atribuições referidas no art. 200 da Constituição Federal.

Registro, que sobre o tema doenças raras, vige no Estado do Paraná: a Lei nº 18.596, de 22 de outubro de 2015, que institui a Política de Tratamento de Doenças Raras no Estado; a Lei nº 18.646, de 10 de dezembro de 2015, que institui o Dia e a Semana Estadual de Informação e Pesquisa sobre Doenças Raras, e cria o Fevereiro Lilás; Lei nº 21.240, de 16 de setembro de 2022, que dispõe sobre a notificação compulsória dos casos suspeitos e/ou confirmados de pessoas com doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde do Estado do Paraná.

Inclusive, relevante consignar que o Estado do Paraná é pioneiro no País na criação de um sistema web Notificação de Síndromes e Doenças Raras do Paraná – SIDORA, que permite ampliar e aperfeiçoar as ações voltadas aos cidadãos paranaenses diagnosticados. O cadastro estadual, compila um banco de dados com informações importantes para o atendimento e tratamento multiprofissional, facilitando o acesso da população com doenças raras a informações sobre tratamentos. Ainda, os cadastrados no SIDORA têm uma carteirinha com QR Code para que em situações de emergência profissionais de saúde tenham acesso rápido às informações destes pacientes.



ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO PARANÁ

Centro Legislativo Presidente Aníbal Khury

Pc Nossa Senhora De Salete SN - Bairro Centro Cívico - CEP 80530911 - Curitiba - PR - <https://www.assembleia.pr.leg.br>

CONCLUSÃO

Diante do exposto, opina-se pela **APROVAÇÃO** do presente Projeto de Lei, tendo em vista sua **CONSTITUCIONALIDADE** e **LEGALIDADE**.

Curitiba, 29 de outubro de 2024.

DEPUTADO TIAGO AMARAL

Presidente

DEPUTADO LUIZ CLAUDIO ROMANELLI

Relator



DEPUTADO LUIZ CLAUDIO ROMANELLI

Documento assinado eletronicamente em 29/10/2024, às 15:14, conforme Ato da Comissão Executiva nº 2201/2019.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site <https://consultas.assembleia.pr.leg.br/#/documento> informando o código verificador **811** e o código CRC **1C7C3C0F2A2D5AB**



ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO PARANÁ

Centro Legislativo Presidente Aníbal Khury

Pc Nossa Senhora De Salete SN - Bairro Centro Cívico - CEP 80530911 - Curitiba - PR - <https://www.assembleia.pr.leg.br>

INFORMAÇÃO Nº 18331/2024

Informo que o Projeto de Lei nº 265/2024, de autoria da Deputada Maria Victória, recebeu parecer favorável na Comissão de Constituição e Justiça. O parecer foi aprovado na reunião do dia 5 de novembro de 2024.

O projeto está em condições de prosseguir seu trâmite.

Curitiba, 6 de novembro de 2024.

Maria Henrique de Paula
Mat. 40.668



MARIA HENRIQUE

Documento assinado eletronicamente em 06/11/2024, às 14:58, conforme Ato da Comissão Executiva nº 2201/2019.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site <https://consultas.assembleia.pr.leg.br/#/documento> informando o código verificador **18331** e o código CRC **1A7E3C0C9F1C5BF**



ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO PARANÁ

Centro Legislativo Presidente Aníbal Khury

Pc Nossa Senhora De Salete SN - Bairro Centro Cívico - CEP 80530911 - Curitiba - PR - <https://www.assembleia.pr.leg.br>

DESPACHO - DL Nº 11360/2024

Ciente;

Encaminhe-se à Comissão de Saúde Pública.

Dylliardi Alessi
Diretor Legislativo



DYLLIARDI ALESSI

Documento assinado eletronicamente em 06/11/2024, às 18:37, conforme Ato da Comissão Executiva nº 2201/2019.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site <https://consultas.assembleia.pr.leg.br/#/documento> informando o código verificador **11360** e o código CRC **1A7D3A0A9D1D5AB**



ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO PARANÁ

Centro Legislativo Presidente Aníbal Khury

Pc Nossa Senhora De Salete SN - Bairro Centro Cívico - CEP 80530911 - Curitiba - PR - <https://www.assembleia.pr.leg.br>

PARECER DE COMISSÃO Nº 1006/2024

Comissão de Saúde Pública

Projeto de Lei 265/2024

O Projeto de Lei 265/2024 de autoria da Excelentíssima Deputada Maria Victória institui o dia de informação e pesquisa sobre a homofilia a ser realizado anualmente em 17 de abril.

Regimentalmente, a análise desta proposição pela Comissão de Saúde Pública é adequada.

Pela dimensão de mérito, considerando que o projeto é pertinente e de repercussão positiva para a sociedade, merece ser aprovado e tramitar nas demais etapas do processo legislativo.

Apresento parecer pela aprovação.

Curitiba, 25 de novembro de 2024.

Deputado Tercílio Turini

Presidente

Deputado Arilson Chiorato

Relator



DEPUTADO ARILSON CHIORATO

Documento assinado eletronicamente em 26/11/2024, às 19:21, conforme Ato da Comissão Executiva nº 2201/2019.



ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO PARANÁ

Centro Legislativo Presidente Aníbal Khury

Pc Nossa Senhora De Salete SN - Bairro Centro Cívico - CEP 80530911 - Curitiba - PR - <https://www.assembleia.pr.leg.br>



A autenticidade do documento pode ser conferida no site
<https://consultas.assembleia.pr.leg.br/#/documento> informando o código verificador **1006** e o
código CRC **1C7D3F2C6E5D9CE**



ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO PARANÁ

Centro Legislativo Presidente Aníbal Khury

Pc Nossa Senhora De Salete SN - Bairro Centro Cívico - CEP 80530911 - Curitiba - PR - <https://www.assembleia.pr.leg.br>

INFORMAÇÃO Nº 18643/2024

Informo que o Projeto de Lei nº 265/2024, de autoria da Deputada Maria Victória, recebeu parecer favorável na Comissão de Saúde Pública. O parecer foi aprovado na reunião do dia 25 de novembro de 2024.

O projeto recebeu pareceres das Comissões a seguir indicadas e está em condições de prosseguir seu trâmite.

Comissões com pareceres **favoráveis**:

- Comissão de Constituição e Justiça; e
- Comissão de Saúde Pública.

Curitiba, 27 de novembro de 2024.

Maria Henrique de Paula
Mat. 40.668



MARIA HENRIQUE

Documento assinado eletronicamente em 27/11/2024, às 08:47, conforme Ato da Comissão Executiva nº 2201/2019.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site <https://consultas.assembleia.pr.leg.br/#/documento> informando o código verificador **18643** e o código CRC **1F7C3E2E7D0A8BB**



ASSEMBLEIA LEGISLATIVA DO PARANÁ

Centro Legislativo Presidente Aníbal Khury

Pc Nossa Senhora De Salete SN - Bairro Centro Cívico - CEP 80530911 - Curitiba - PR - <https://www.assembleia.pr.leg.br>

DESPACHO - DL Nº 11550/2024

Ciente;

Encaminhe-se à Diretoria de Assistência ao Plenário.

Dylliardi Alessi
Diretor Legislativo



DYLLIARDI ALESSI

Documento assinado eletronicamente em 27/11/2024, às 09:30, conforme Ato da Comissão Executiva nº 2201/2019.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site
<https://consultas.assembleia.pr.leg.br/#/documento> informando o código verificador **11550** e o código CRC **1A7A3F2A7E0B8DE**