

§ 2º Na data da solicitação o CNES do estabelecimento de saúde deverá estar atualizado, devendo constar o tipo de leito "51 - UTI II Adulto - Covid-19" ou "52 - UTI II Pediátrica - Covid-19", com o número total de leitos de UTI existentes, que deve ser igual ou maior do que o quantitativo solicitado.

Art. 3º As solicitações de autorização, em caráter excepcional e temporário, de leitos UTI II Adulto - Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) Covid-19 (código 26.12) e UTI II Pediátrica - Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) Covid-19 (código 26.13), para atendimento exclusivo de pacientes com SRAG/COVID-19, devem considerar os critérios epidemiológicos e a rede assistencial disponível, devendo os leitos estar prontos para serem utilizados em estabelecimento hospitalar que presta serviços ao SUS.

Art. 4º A autorização dos leitos de UTI Covid-19 está condicionada à avaliação técnica, emitida pela Coordenação-Geral de Atenção Hospitalar e Domiciliar - CGAHD/DAHU/SAES/MS, observado o disposto no art. 2º.

Parágrafo único. A autorização passará a vigor a partir da publicação de Portaria específica.

Art. 5º As autorizações de que trata esta Portaria serão mantidas:

I - enquanto perdurar a Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN), decorrente da epidemia da COVID-19, declarada nos termos da Portaria GM/MS nº 188, de 3 de fevereiro de 2020; ou

II - até que o respectivo Gestor do SUS solicite o fim da autorização de leitos de Unidade de Terapia Intensiva - UTI Adulto e Pediátrico - Covid-19.

Art. 6º Os entes federativos Estaduais, Distrital e Municipais que tiverem os leitos autorizados na forma desta Portaria deverão:

I - notificar os casos internados no SIVEP Gripe, na data da admissão do paciente;

II - alimentar o Sistema de Informação Hospitalar - SIH/SUS; e

III - alimentar, de forma regular, o e-SUS Notifica - módulo internações.

Parágrafo único. O não cumprimento do estabelecido neste artigo poderá ensejar o cancelamento da autorização.

Art. 7º Esta Portaria não se aplica a leitos convencionais de UTI adulto e pediátrico estabelecidos na Portaria de Consolidação nº 3, de 28 de setembro de 2017.

§ 1º Para que os leitos de que trata o caput sejam autorizados em caráter excepcional e temporário como leitos UTI Covid-19, será necessária a solicitação de desabilitação, pelo respectivo Gestor do SUS, por meio de Ofício, a ser encaminhado ao endereço eletrônico eletrônico: cghd@saude.gov.br, devendo dele constar:

I - a identificação do estabelecimento e quantitativo de leitos de UTI adulto ou pediátrico convencional, a serem desabilitados; e

II - a data do término da autorização como leito UTI Covid-19, sendo facultado ao respectivo gestor do SUS solicitar ao Ministério da Saúde, antes da data do término da autorização, o retorno dos referidos leitos à sua classificação anterior de leitos convencionais de UTI adulto e pediátrico previstos na Portaria de Consolidação nº 3, de 2017.

§ 2º O início da autorização de que trata o § 1º corresponderá à data de publicação da portaria específica, quando os leitos autorizados passarão a observar o disposto nesta Portaria.

§ 3º Para fins do disposto no § 1º, é vedada a desabilitação da totalidade dos leitos de UTI adulto e pediátrico convencionais, por estabelecimento.

§ 4º Os valores relativos à desabilitação dos leitos de UTI convencional serão deduzidos do respectivo Teto MAC enquanto perdurarem as autorizações em caráter excepcional e temporário desses leitos como UTI-COVID-19.

§ 5º Os respectivos valores dos leitos convencionais serão automaticamente reintegrados ao Teto MAC uma vez encerradas as autorizações dos leitos UTI-Covid-19 nos termos do § 4º.

Art. 8º O custeio dos leitos de UTI Covid-19 autorizados considerará o valor do procedimento 08.02.01.029-6 - Diária de UTI-II Adulto Covid-19 e 08.02.01.030-0 - Diária de UTI-II pediátrica Covid-19, conforme definido na Portaria SAES/MS nº 237, de 18 de março de 2020.

Art. 9º As solicitações de autorização de leitos de UTI Covid-19 inseridas no SAIPS até o dia 20 de cada mês serão analisadas pela área técnica e, caso cumpram todo o disposto nesta Portaria, autorizadas ainda no mês da solicitação.

Parágrafo único. As solicitações posteriores ao dia 20 de cada mês serão analisadas pela área técnica e, caso cumpram todo o disposto nesta Portaria, autorizadas no mês subsequente à da solicitação.

Art. 10. O descumprimento do disposto nesta Portaria ensejará a devolução dos recursos nos termos das normas aplicáveis.

Art. 11. O recurso orçamentário, objeto desta Portaria, correrá por conta do orçamento do Ministério da Saúde, devendo onerar o Programa de Trabalho: 10.302.5018 8585 6500 - Atenção à Saúde da População para Procedimentos em Média e Alta Complexidade - Nacional (Crédito Extraordinário -Covid-19).

Art. 12. Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 13. Fica revogada a Portaria GM/MS nº 373, de 2 de março de 2021, publicada no DOU nº 40-A, edição extra, de 2 de março de 2021, Seção 1.

MARCELO ANTÔNIO CARTAXO QUEIROGA LOPES

DESPACHO Nº 143, DE 27 DE ABRIL DE 2021

Processo nº 25000.003110/2011-15

Interessado: Sociedade Portuguesa de Beneficência de Niterói. CNPJ nº 30.104.947/0001-03.

Assunto: Recurso Administrativo contra decisão de indeferimento de concessão de CEBAS com fundamento no Decreto nº 2.536, de 1998.

Decisão: À vista do que consta dos autos, adoto como razões de decidir os fundamentos de mérito e de fato apresentados na NOTA TÉCNICA Nº 247/2021-CGGER/DCEBAS/SAES/MS (0020127632), bem como as razões de direito expostas pela Consultoria Jurídica, nos termos do PARECER REFERENCIAL nº 00003/2021/CONJUR-MS/CGU/AGU (0020127250), e respectivo Despacho de aprovação nº 00612/2021/CONJUR-MS/CGU/AGU (0020127317), e NEGO PROVIMENTO ao recurso administrativo interposto pela Entidade em epígrafe.

MARCELO ANTÔNIO CARTAXO QUEIROGA LOPES
Ministro

SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE

CONSULTA PÚBLICA Nº 1, DE 23 DE ABRIL DE 2021

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE, torna pública, nos termos do artigo 34, inciso II, c/c 59 do Decreto nº 4.176, de 28 de março de 2002, minuta de Portaria, que Aprova o Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Indivíduos com Hemofilia A e Inibidor (0017647402), conforme texto que encontra-se disponível ao endereço eletrônico <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-social>. A relevância da matéria recomenda a sua ampla divulgação a fim de que todos possam contribuir para o seu aperfeiçoamento.

Eventuais sugestões poderão ser encaminhadas ao Ministério da Saúde no prazo de até 15 (dias) dias a contar da data de publicação desta Consulta Pública, exclusivamente para o endereço eletrônico cphemo.sangue@saude.gov.br, com especificação do número desta Consulta Pública e/ou do nome do documento no título da mensagem.

Somente serão avaliadas as contribuições que sejam fundamentadas, inclusive com material científico que dê suporte às proposições. Deve ocorrer, quando possível, o envio da documentação de referência científica e, quando não for possível, o envio do endereço eletrônico da citada referência científica para verificação na internet.

A Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS) coordenará a avaliação das proposições apresentadas e a elaboração de Portaria com a versão final consolidada do Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Indivíduos com Hemofilia A e Inibidor, para fins de posterior aprovação e publicação, com vigência em todo o território nacional.

SERGIO YOSHIMASA OKANE

PORTARIA Nº 465, DE 20 DE ABRIL DE 2021

Desabilita o Instituto Policlínica Pato Branco como Serviço de Cirurgia Vascular e Procedimentos Endovasculares Extracardíacos e Habilita o Instituto de Saúde São Lucas de Pato Branco - ISSAL, como Unidade de Assistência em Alta e Média Complexidade Cardiovascular com Serviço de Cirurgia Vascular e Procedimentos Endovasculares Extracardíacos, do Município de Pato Branco (PR).

O Secretário de Atenção Especializada à Saúde, no uso de suas atribuições, Considerando o Anexo XXXI - Política Nacional de Atenção Cardiovascular de Alta Complexidade - da Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que consolida as normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde;

Considerando a Portaria nº 210/SAS/MS, de 15 de junho de 2004, que define as Unidades de Assistência em Alta Complexidade Cardiovascular e os Centros de Referência em Alta Complexidade Cardiovascular e suas aptidões e qualidades;

Considerando a Portaria nº 1.846/SAS/MS, de 21 de novembro de 2018, que critérios para habilitação de hospital como Centro de Referência em Alta Complexidade Cardiovascular no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS);

Considerando a manifestação favorável da Secretaria de Estado de Saúde do Paraná e a aprovação pela CIB/PR nº 19 de 25 de janeiro de 2021;

Considerando a avaliação da Coordenação-Geral de Atenção Especializada do Departamento de Atenção Especializada e Temática da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde - CGAE/DAET/SAES/MS, constante do NUP-SEI 25000.036165/2021-83, resolve:

Art. 1º Fica desabilitado, como Serviço de Cirurgia Vascular e Procedimentos Endovasculares Extracardíacos, o estabelecimento de saúde a seguir descrito:

RAZÃO SOCIAL/NOME FANTASIA/MUNICÍPIO/UF	CNES	CNPJ	TIPO DE HABILITAÇÃO (CÓDIGO DO CNES)	TIPO DE HABILITAÇÃO (DESCRIÇÃO)
INSTITUTO POLICLÍNICA PATO BRANCO/PATO BRANCO/PR	6270980	12.651.010/0001-76	08.05 08.06	SERVIÇO DE CIRURGIA VASCULAR E SERVIÇO DE CIRURGIA VASCULAR COM PROCEDIMENTOS ENDOVASCULARES EXTRACARDÍACOS.

Art. 2º Ficam excluídos os códigos de habilitação 15.05 - Serviço de Cirurgia Vascular e 15.06 - Serviço de Cirurgia Vascular com Procedimentos Endovasculares Extracardíacos do Instituto Policlínica Pato Branco.

Art. 3º Fica habilitado, como Unidade de Alta Complexidade Cardiovascular com Serviço de Cirurgia Vascular e Procedimentos Endovasculares Extracardíacos, o estabelecimento de saúde a seguir descrito:

RAZÃO SOCIAL/NOME FANTASIA/MUNICÍPIO/UF	CNES	CNPJ	TIPO DE HABILITAÇÃO	CÓDIGO DA HABILITAÇÃO
INSTITUTO DE SAÚDE SÃO LUCAS DE PATO BRANCO - ISSAL / PATO BRANCO/PR	0017884	08.092.615/0001-05	08.01 08.06	UNIDADE DE ALTA COMPLEXIDADE CARDIOVASCULAR SERVIÇO DE CIRURGIA VASCULAR COM PROCEDIMENTOS ENDOVASCULARES EXTRACARDÍACOS.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, com efeitos operacionais nos Sistemas de Informações do SUS para a competência seguinte à da sua publicação.

SERGIO YOSHIMASA OKANE

PORTARIA Nº 475, DE 22 DE ABRIL DE 2021

Inclui medicamento na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

O Secretário de Atenção Especializada à Saúde, no uso de suas atribuições, Considerando a Portaria nº 49/SCTIE/MS, de 22 outubro de 2019, que torna pública a decisão de incorporar o infliximabe e o vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, limitados ao custo do tratamento com infliximabe conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e de não incorporar o adalimumabe e o golimumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS;

Considerando a Portaria Conjunta nº 6/SAES/SCTIE, de 26 de março de 2020, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa; e

Considerando a avaliação da Coordenação-Geral do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, constante no NUP-SEI 25000.047048/2021-45, resolve:

Art.1º Fica incluído, no grupo 06 - Medicamentos, subgrupo 04 - Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, na forma de organização 32 - Imunossuppressores seletivos da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, o medicamento a seguir descrito.

Procedimento:	06.04.32.016-7 VEDOLIZUMABE 300 mg PÓ LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL
Origem	
Instrumento de Registro	06 - APAC (Proc. Principal)
Modalidade	01 - Ambulatorial
Complexidade	AC - Alta Complexidade





Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
Gabinete

CONSULTA PÚBLICA Nº 1, DE 23 DE ABRIL DE 2021

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE, torna pública, nos termos do artigo 34, inciso II, c/c 59 do Decreto nº 4.176, de 28 de março de 2002, minuta de Portaria que Aprova o Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Indivíduos com Hemofilia A e Inibidor, conforme texto que encontra-se disponível ao endereço eletrônico <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/participacao-social>. A relevância da matéria recomenda a sua ampla divulgação a fim de que todos possam contribuir para o seu aperfeiçoamento.

Eventuais sugestões poderão ser encaminhadas ao Ministério da Saúde no prazo de até 15 (dias) dias a contar da data de publicação desta Consulta Pública, exclusivamente para o endereço eletrônico cphemo.sangue@saude.gov.br, com especificação do número desta Consulta Pública e/ou do nome do documento no título da mensagem.

Somente serão avaliadas as contribuições que sejam fundamentadas, inclusive com material científico que dê suporte às proposições. Deve ocorrer, quando possível, o envio da documentação de referência científica e, quando não for possível, o envio do endereço eletrônico da citada referência científica para verificação na internet.

A Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS) coordenará a avaliação das proposições apresentadas e a elaboração de Portaria com a versão final consolidada do Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Indivíduos com Hemofilia A e Inibidor, para fins de posterior aprovação e publicação, com vigência em todo o território nacional.

SERGIO YOSHIMASA OKANE

MINUTA de PORTARIA

Redefine o Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Indivíduos com Hemofilia A e Inibidor.

O Secretário de Atenção Especializada à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando o Decreto 3.990, de 30 de outubro de 2001, que regulamenta o art. 26 da Lei no 10.205, de 21 de março de 2001, e conforme redação do Decreto 5.045, de 8 de abril de 2004, que transfere à Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde a competência de normatizar a área de hemoterapia e hematologia, bem como gerir a Política Nacional de Sangue, Componentes e Hemoderivados; e

Considerando que a necessidade de atualizações pontuais no protocolo de uso de indução de imunotolerância para pacientes com hemofilia A e inibidor, adequando-o às inovações do tratamento da doença, resolve:

Art. 1º Fica redefinido o Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Indivíduos com Hemofilia A e Inibidor, na forma do Anexo dessa Portaria.

§ 1º O Protocolo citado no *caput* contém orientações relacionadas ao procedimento para indução de imunotolerância em pacientes com hemofilia A que tenham desenvolvido inibidor persistente contra fator VIII, que interfere com a profilaxia e/ou tratamento sob demanda de eventos hemorrágicos com o concentrado de fator VIII e que demandam tratamento com agentes *bypassing*.

§ 2º Os critérios de inclusão no Protocolo, bem como as orientações de acompanhamento dos pacientes, são de caráter nacional e devem ser utilizados pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento e quanto aos procedimentos preconizados para indução de imunotolerância para pacientes com hemofilia A e inibidor, conforme Termo de Esclarecimento e Responsabilidade.

Art. 3º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 478/SAS/MS, de 16 de junho de 2014, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 114, de 17 de junho de 2014, Seção 1, página 70.

SERGIO YOSHIMASA OKANE

ANEXO

OBS: A PRESENTE PUBLICAÇÃO SUBSTITUI A O PROTOCOLO DA PORTARIA Nº 478/SAS/MS, DE 16 DE JUNHO DE 2014.

PROTOCOLO DE USO DE INDUÇÃO DE IMUNOTOLERÂNCIA PARA INDIVÍDUOS COM HEMOFILIA A E INIBIDOR

Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados
Departamento de Atenção Especializada e Temática
Secretaria de Atenção à Saúde
Ministério da Saúde
2020

1. INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma doença hemorrágica, de herança genética ligada ao cromossomo X. Ela se caracteriza pela deficiência do fator VIII (hemofilia A) ou do fator IX (hemofilia B) da coagulação. As hemofilias A e B ocorrem em cerca de 1:10.000 e 1:50.000 nascimentos de crianças do sexo masculino, respectivamente, não apresentando variação étnica (Peyvandi et al, 2016). Do ponto de vista clínico, as hemofilias A e B são semelhantes. O diagnóstico diferencial entre as hemofilias é realizado por exames laboratoriais de dosagens específicas da atividade de fator VIII e de fator IX. As hemofilias são classificadas 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 > 0,05 a 0,40 UI/mL), de 1% a 5% (ou 0,01 a 0,05 UI/mL) e inferior a 1% (ou < 0,01 UI/mL), respectivamente (Blanchete et al, 2014).

A magnitude das manifestações hemorrágicas nas hemofilias é variável, conforme a gravidade do caso. As hemorragias podem ocorrer sob a forma de hematúria, epistaxe, melena/hematêmese, ou se apresentarem como hematomas, sangramentos retroperitoneais e intra-articulares (hemartroses), sendo esta, uma das manifestações mais características das formas graves da doença. Nestes pacientes, as primeiras hemartroses geralmente ocorrem entre o 1º e 2º anos de vida, época de início da deambulação. As hemartroses afetam mais frequentemente as articulações do joelho, tornozelo, cotovelo, ombro e coxo-femoral. Em longo prazo, as hemartroses de repetição estão associadas às seqüelas motoras, às contraturas e a deficiência física permanente (Peyvandi et al, 2016).

A prevenção ou o tratamento das hemartroses e outros episódios hemorrágicos na hemofilia demandam a infusão intravenosa do fator de coagulação deficiente de origem plasmática ou recombinante. A referida infusão pode ser realizada em ambiente hospitalar, ambulatorial ou domiciliar.

Uma das complicações temíveis em pacientes com hemofilia refere-se ao desenvolvimento de inibidores, que são anticorpos da classe IgG direcionados contra os fatores VIII e IX infundidos (aloanticorpos). Neste caso, os pacientes acometidos passam a não responder a infusão do fator deficiente e apresentam episódios hemorrágicos de difícil controle (Ljung et al, 2019).

Os inibidores se desenvolvem mais freqüentemente em pacientes com hemofilia grave e após as primeiras infusões de fator, em geral até o 50º dia de infusão. Os fatores de risco sabidamente associados ao desenvolvimento de inibidores são o tipo da hemofilia (mais comum na hemofilia A), tipo de mutação (mais comum nas inversões, mutações sem sentido e grandes defeitos moleculares) intensidade do uso do concentrado de fator deficiente e a história familiar de inibidor (Schwaab et al, 1995; Gouw et al, 2007; Goodeve & Peake, 2003). Outros potenciais fatores de risco são a classificação HLA, raça, o tipo de produto utilizado no tratamento e vacinação (Kreuz et al, 2001; Peyvandi et al, 2016). Entre 20%-35% dos pacientes com hemofilia A e 1%-5% dos pacientes com hemofilia B desenvolvem inibidores durante a vida (UK Haemophilia Centre Doctors' Organization; 2004).

A presença do inibidor é titulada através do método Bethesda e, por definição, uma unidade Bethesda (UB) corresponde à quantidade de anticorpos circulantes capazes de inativar 50% do F VIII ou F IX existente em 1 mL de plasma normal. Os inibidores podem ser classificados segundo o título de anticorpos circulantes e a resposta antigênica. De acordo com recomendação do *Factor VIII and Factor IX Subcommittee da International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*, deve-se considerar de baixa resposta os inibidores que mantêm níveis persistentemente < 5 UB/mL, apesar de constante estímulo com o fator deficiente (Blanchete et al, 2014). O termo inibidor de alta resposta deve ser utilizado para aqueles casos em que a atividade inibitória seja > 5 UB/mL, em qualquer momento da existência do inibidor. Esta classificação é importante, pois determina a adoção de condutas diferentes no tratamento dos pacientes com inibidores (Collins et al, 2013; Collins et al, 2017).

O único tratamento capaz de erradicar os inibidores é a imunotolerância, que consiste na infusão diária ou em dias alternados do concentrado de fator deficiente, na tentativa de desensibilizar o paciente (Aledort et al 2000; Berntop et al, 2006). Este tratamento pode durar de semanas a anos, podendo ser bastante oneroso (Colowick et al, 2000; Di Minno et al, 2010). De acordo com estudos de vários grupos, a imunotolerância é capaz de erradicar os inibidores na hemofilia A em 60% a 80% dos casos tratados (DiMichele et al, 2007). Após a erradicação do inibidor, o paciente pode retomar o tratamento com o fator deficiente (Collins et al, 2013; Collins et al, 2017). Diversos protocolos de imunotolerância já foram propostos, com diferentes esquemas e doses (Brackmann et al, 1996; Oldenburg et al, 1999; Mauser-Bunschoten et al, 1995). Não há, entretanto, até o presente, um esquema ótimo que seja universalmente recomendado.

A maior parte das informações existentes sobre a resposta a imunotolerância e os fatores preditivos de resposta advém da análise retrospectiva de registros de pacientes com inibidor que se submeteram a imunotolerância. Dentre estes, destacam-se os registros *Immune Tolerance Study Group, The North American Immune Tolerance Registry, the International Immune Tolerance Study e o German Immune Tolerance Registry* (Kroner, 1999; Mariani et al, 2001; Lenk, 2000; DiMichele et al, 2009).

Com relação à eficácia do tratamento de indução de imunotolerância, os principais preditores de resposta são a presença de título de inibidor inferior a 10 UB/mL ao início da imunotolerância e o pico histórico máximo de inibidor <200 UB/mL. Com relação à idade e ao intervalo de tempo decorrido entre o diagnóstico do inibidor e o início da IT, os resultados são mais conflitantes (Coppola et al, 2010). O tipo de mutação também parece estar associado a resposta a imunotolerância (Coppola et al 2009).

Com relação à dose de fator VIII, uma metanálise de dois registros demonstrou que altas taxas de sucesso (67% - 96%) ocorreram independentemente da dose utilizada para pacientes de bom prognóstico, estes definidos como pacientes que apresentaram pico histórico de inibidor inferior a 200 UB/mL e título pré-imunotolerância <10 UB/mL (Paisley et al, 2003). Por outro lado, pacientes com título histórico acima de 200 UB/ mL e/ou pré-imunotolerância >20 UB/ mL tiveram melhor resultado quando tratados com dose diária de fator VIII superior a 200 UI/kg (Paisley & Wight, 2003). Estes resultados forneceram dados para o primeiro estudo randomizado de imunotolerância (The International Immune Tolerance Study), cujo objetivo foi identificar a dose mais adequada (se 50 UI/kg 3 vezes por semana ou 200 UI/kg/dia de concentrado de fator VIII) em indivíduos classificados como de bom prognóstico (idade inferior a 8 anos, início de imunotolerância antes de 24 meses do diagnóstico de inibidor, título de inibidor pré-imunotolerância inferior a 10 UB/mL e pico histórico entre 5 UB/mL e 200 UB/mL) (Hay et al, 2010; DiMichelle & Hay, 2006; DiMichelle & Hay, 2012). O estudo foi suspenso em 2009 devido a um número cumulativamente maior de hemorragias no grupo de baixa dose. Com relação à eficácia da imunotolerância, até a suspensão do estudo (n = 116; n estimado de 150 pacientes) não houve diferença nos dois braços de tratamento. Entretanto, o tempo médio para negatização do título de inibidor e teste de recuperação de fator VIII normal foi aproximadamente 50% menor em pacientes que receberam a dose maior (Hay et al, 2010; DiMichelle & Hay, 2006; DiMichelle & Hay, 2012).

O objetivo deste documento é propor uma versão revisada do protocolo de imunotolerância para pacientes com hemofilia A e inibidor. A primeira versão foi redigida em novembro de 2011, com revisão em maio de 2013 e agosto de 2015. Assim, esta é a terceira revisão do protocolo original.

2. OBJETIVO

Induzir tolerância ao fator VIII em pacientes com hemofilia A que tenham desenvolvido aloanticorpos persistentes (inibidores) contra o fator VIII, de forma a interferir com a profilaxia e/ou tratamento sob demanda de eventos hemorrágicos.

3. PACIENTES

3.1. Critérios de inclusão do paciente

- Paciente com hemofilia A congênita
- Apresentar inibidor persistente, de alto título ou alta resposta, contra o fator VIII, isto é, caracterizado por duas dosagens consecutivas (com intervalo entre 2-4 semanas) acima de 0,6 UB/mL e demandando uso de agentes *bypassing* (concentrado de complexo protrombínico ativado ou fator VII ativado recombinante) para controle dos eventos hemorrágicos.

Observação:

a. Idealmente, recomenda-se que o protocolo seja iniciado no momento em que o paciente apresentar quantificação de inibidor < 10 UB/mL. Portanto, nos pacientes com título >10 UB/mL, sugere-se aguardar um período de até 3 meses sem exposição ao fator VIII para regressão dos níveis de inibidor. Se após este período não houver regressão do título abaixo de 10 UB/mL deve-se considerar início de imunotolerância. Esta decisão deve ser individualizada e deverá levar em conta a idade, o tempo de inibidor, o histórico de uso de agentes *bypassing* e a história hemorrágica do paciente.

b. Aproximadamente 20% dos pacientes podem apresentar resposta anamnésica ao fator VIII com o uso de concentrado de complexo protrombínico ativado, uma vez que estes produtos contêm pequenas quantidades de fator VIII. Nestes pacientes, recomenda-se quando possível, evitar o uso destes produtos e tratar os eventos hemorrágicos com concentrado de fator VII ativado recombinante por até 3 meses (se houver boa resposta ao mesmo) antes do início da imunotolerância, com o objetivo de reduzir os níveis de inibidor abaixo de 10 UB/mL

- Avaliação favorável da equipe multidisciplinar do Centro de Tratamento de Hemofilia (CTH) e existência de condição de armazenamento adequado e infusão do concentrado de fator de coagulação (em veia periférica ou manipulação de catéter venoso central) (Anexo 1).

- Assinatura de termo 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 devolver ao CTH até no máximo a cada 2 meses.

Observação:

Devido à complexidade dos pacientes e do seu tratamento, o manejo dos pacientes com hemofilia e inibidor e o tratamento de imunotolerância devem ser realizados exclusivamente nos centros de tratamento de hemofilia (CTH) de maior complexidade e por equipe experiente.

Previamente à inclusão, os pacientes devem ser submetidos a hemograma, pesquisa e titulação de inibidor, uréia e creatinina, transaminases, fosfatase alcalina, gamaglutamil transpeptidase, tempo de protrombina, albumina, globulinas e exame de urina rotina.

Os resultados das sorologias para HIV, HTLV, hepatites B e C devem ter sido realizados em data máxima de 12 meses antes da data de inclusão.

3.2. Critérios de inclusão do Centro de Tratamento de Hemofilia

- O CTH deve ter equipe multidisciplinar experiente no tratamento de pacientes com inibidor e tratamento de imunotolerância, minimamente constituída por médico hematologista ou hemato-pediatra, enfermeiro e assistente social;
- O CTH deve contar com infra-estrutura (própria ou conveniada) e pessoal treinado (inclusive cirurgia pediátrico ou vascular com habilidade) para implante de catéter venoso central quando necessário e cuidados para com o mesmo, caso seja necessário;
- É da responsabilidade do CTH proporcionar a realização de exames rotineiros de coagulação, além de dosagem de fator VIII, teste de triagem e titulação do inibidor pelo método de Bethesda modificado, teste de recuperação de fator VIII e vida média do fator VIII (Anexo 4). As amostras para realização destes testes poderão ser enviadas a um laboratório conveniado sob a responsabilidade do Gestor local na garantia das condições éticas e de boas práticas laboratoriais.
- É de responsabilidade do CTH registrar todos os eventos hemorrágicos do paciente, assim como todas as infusões de concentrado de fator utilizadas pelo paciente no Sistema Hemovidaweb Coagulopatias de acordo com informações contidas no Anexo 3 (Planilha de infusão domiciliar) ou similar.

- O tratamento de imunotolerância somente poderá ser iniciado após a liberação da órgão responsável do Ministério da Saúde após a solicitação de inclusão do paciente, que é de responsabilidade do CTH e deverá ser realizada pelo profissional médico. Para que o paciente seja incluído o CTH deverá fornecer as informações necessárias solicitadas pelo órgão.

- O CTH poderá dispensar os concentrados de fator VIII, assim como os agentes de *bypassing* (para os pacientes que tiverem indicação de uso – vide item 5), para uso domiciliar para no máximo 60 dias, mediante prestação de contas dos frascos utilizados (preenchimento das planilhas relacionadas e devolução de frascos e de material perfuro-cortante).

4. INDUÇÃO DE IMUNOTOLERÂNCIA

4.1. Esquemas

A indução de imunotolerância poderá empregar diferentes doses com as indicações a seguir.

4.1.1. *Esquema de baixas doses: 50 UI/Kg/dia, 3 vezes por semana.*

É indicado como esquema-padrão para início da imunotolerância em todos os pacientes que preencherem os critérios de inclusão.

4.1.2. *Esquema de altas doses: 100 UI/kg por dia, diariamente.*

É indicado mediante ausência de declínio do título de inibidor em pelo menos 20% (após atingido o pico máximo desde início da imunotolerância) em cada período de 6 meses após início da imunotolerância com esquema de baixas doses.

Para tal, o médico deverá acompanhar as dosagens seriadas de inibidor de cada paciente, preferencialmente plotando-os em planilha e realizando gráficos para acompanhamento dos níveis para avaliação da resposta ao tratamento.

4.2. Produto

A imunotolerância deverá, sempre que possível, ser realizada com o concentrado de fator VIII com o qual o paciente desenvolveu inibidor, seja este de origem plasmática ou recombinante. (Importante: vide observação complementar sobre mudança de tipo de concentrado durante acompanhamento no item 7.2).

5. ACOMPANHAMENTO

É recomendado que o paciente seja avaliado pelo menos quinzenalmente pelo médico no primeiro mês de tratamento, a seguir mensalmente até o sexto mês e depois a cada 2 meses até que o inibidor atinja 5 UB/mL. A partir de então, o paciente deverá ser avaliado mensalmente até a suspensão da imunotolerância (Anexo 5). Caso o tratamento seja realizado em nível domiciliar, o paciente deverá retornar, ao CTH, os frascos dos concentrados de fator vazios, assim como equipo, agulhas e seringas com o preenchimento devido da ficha de infusão domiciliar (Anexo 3) ou similar.

A quantificação do inibidor deverá ser realizada mensalmente nos primeiros 6 meses e a seguir a cada 2 meses até atingir 5 UB/mL, quando a quantificação deverá ser realizada mensalmente (Anexo 5).

Para cada paciente, recomenda-se gerar uma curva de monitoramento da titulação do inibidor a cada 1-2 meses. Isso auxiliará a visualização dos níveis de inibidor e orientará a indicação de migração para esquemas de altas doses ou definição de falha. A identificação e anotação da titulação do pico máximo do inibidor após o início da imunotolerância com respectiva data é fundamental para auxiliar o monitoramento da resposta a imunotolerância.

Outros testes poderão ser necessários de acordo com evolução do paciente e a avaliação médica.

Será caracterizado como abandono de tratamento o não-comparecimento do paciente ao centro de hemofilia para infusão do fator por duas ou mais sessões consecutivas ou a não-infusão domiciliar pelo mesmo período.

6. INTERCORRÊNCIAS HEMORRÁGICAS E PROFILAXIA COM AGENTES *BYPASSING*

6.1. Intercorrências hemorrágicas

As intercorrências hemorrágicas deverão ser tratadas por meio de:

- Infusão de doses elevadas (até duas vezes) do concentrado de fator VIII (o mesmo utilizado para imunotolerância), quando título de inibidor atingir titulação inferior a 5 UB/ml e o paciente apresentar boa resposta;

- Infusão de concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado ou fator VII ativado recombinante enquanto inibidor > 5 UB/mL de acordo com a resposta do paciente ao controle do quadro hemorrágico nas doses preconizadas no *Manual de diagnóstico e tratamento de inibidor em pacientes com hemofilia congênita*, Ministério da Saúde, 2020.

- É imprescindível que todos os episódios hemorrágicos sejam devidamente documentados em planilhas próprias (Anexo 3 – Planilha de infusão domiciliar ou similar) pelo paciente ou responsáveis e posteriormente registrados no Sistema Hemovidaweb Coagulopatias.

6.2. Profilaxia com agentes *bypassing*

A profilaxia com agentes *bypassing* (concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado ou fator VII ativado recombinante) é recomendada para pacientes com alta tendência hemorrágica ao início da imunotolerância, até que o paciente atinja titulação de inibidor inferior a 5 UB/mL.

O tipo de agente *bypassing* a ser utilizado deverá considerar principalmente a resposta do paciente ao produto. Entretanto, mediante boa resposta do paciente ao concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado este deve ser preferencialmente utilizado devido a sua vida-média mais longa. A dose preconizada deste produto é de 75 IU/kg 3 vezes por semana ou em dias alternados. Uma vez que o tratamento de imunotolerância foi iniciado, o uso do complexo protrombínico parcialmente ativado é permitido, mesmo nos pacientes que apresentam histórico de resposta anamnésica com uso prévio.

Alternativamente, o concentrado de fator VII ativado recombinante pode ser utilizado, em doses de 90 mcg/kg inicialmente 3 vezes na semana, podendo ser aumentado para 5 a 7 vezes na semana. Quando o paciente atingir a titulação de 5 UB/mL e/ou mediante redução das hemorragias, o uso profilático de agentes *bypassing* deverá ser suspenso.

7. CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE DESFECHO CLÍNICO

7.1. Sucesso total

- Negativação do título de inibidor pelo método de Bethesda modificado, isto é titulação do inibidor inferior a 0,6 UB/mL por pelo menos duas vezes consecutivas (com período mínimo de 2 meses entre cada dosagem) e
- Teste de recuperação normal de fator VIII (Anexo 4), isto é ³ 66% dos valores esperados e
- Vida média normal do fator VIII, isto é ³ 6 horas (avaliado após período de 72 horas de *wash-out* de fator VIII) (Anexo 4) e
- Ausência de resposta anamnésica à exposição ao fator VIII.

7.2. Sucesso parcial

- Título de inibidor superior a 0,6 UB/mL e inferior a 2 UB/mL pelo método de Bethesda modificado e/ou
- Teste de recuperação de fator VIII inferior a 66% dos valores esperados e/ou
- Vida média do fator VIII inferior a 6 horas (avaliado após período de 72 horas de *wash-out* de fator VIII);
- Com resposta clínica a infusão de fator VIII;
- Ausência de elevação dos títulos de inibidor acima de 5 UB/ml em um período de 6 meses se paciente em tratamento sob demanda ou por 12 meses se em tratamento profilático.

7.3. Falha terapêutica

- Manutenção dos níveis de inibidor acima de 500 UB/mL por 6-9 meses após início do esquema de altas doses.
- Ausência de critério para sucesso total ou parcial após 33 meses de tratamento.

8. CRITÉRIOS PARA MUDANÇA DE ESTRATÉGIA E SUSPENSÃO DA IMUNOTOLERÂNCIA

8.1. Critérios para suspensão do tratamento

A suspensão da imunotolerância deverá ocorrer mediante ausência de resposta após 33 meses de tratamento ou se o paciente apresentar níveis de inibidor acima de 500 UB/mL por 6-9 meses após início do esquema de altas doses.

8.2. Troca de tipo de concentrado de fator VIII

Para pacientes em tratamento de imunotolerância com concentrado de fator VIII recombinante, pode-se considerar mudança do produto para concentrado de fator VIII de origem plasmática nos casos de ausência de declínio do título de inibidor em pelo menos 20% (após atingido o pico máximo desde início da imunotolerância) no período de 6 meses após início da imunotolerância.

8.3. Redução de dose após sucesso total

A redução de dose após sucesso total deverá ser realizada somente para pacientes que se encontram em tratamento de imunotolerância com regime de baixas doses. Neste caso, mediante a negativação do título de inibidor pelo método de Bethesda modificado, definido através da titulação do inibidor inferior a 0,6 UB/mL por pelo menos duas vezes consecutivas (com período mínimo de 2 meses entre cada dosagem), deve-se programar a dosagem de fator VIII 48 horas após a infusão de 50 UI/kg de peso do concentrado do fator VIII em uso. Se este valor for superior a 1%, deve-se reduzir imediatamente a dose do concentrado de fator VIII de 50 UI/kg 3 vezes na semana para 25 UI/kg 3 vezes por semana (dose profilática) com o produto em uso para imunotolerância. Durante os 3 meses seguintes, o paciente deverá receber o mesmo produto que foi utilizado na imunotolerância. Dentro deste período de 3 meses, o médico deverá providenciar os testes de recuperação e vida média do fator VIII, que são imprescindíveis para a definição de sucesso.

Para os pacientes que estiverem em uso do esquema de altas doses para imunotolerância (isto é, 100 UI/kg por dia), a redução da dose não deverá ser feita até que a meia-vida do fator VIII seja > 6 horas. Para estes pacientes, a redução da dose deverá ser feita de forma gradativa.

Após o período de 3 meses, e mediante sucesso total (Tópico 6.1), os pacientes deverão iniciar profilaxia indefinida com concentrado de fator VIII 25 UI/kg/dia 3 vezes por semana, idealmente com o tipo de produto (seja este FVIII plasmático ou FVIII recombinante) com o qual o paciente realizou o tratamento de imunotolerância. O esquema de profilaxia deverá ser realizado de acordo com o protocolo vigente para profilaxia do Ministério da Saúde.

Pacientes que apresentam critérios de remissão parcial, com resposta clínica ao fator VIII que, no entanto, não atingiram todos os critérios de farmacocinética ao fator VIII, ou mesmo apresentam inibidores de baixo título ao fator VIII (título < 2 UB/mL), devem ser reavaliados do ponto de vista clínico, de forma a manter um esquema profilático com fator VIII, com ajuste de dose de forma racional para garantir a prevenção dos episódios hemorrágicos espontâneos. Nos casos de persistência de inibidor de baixo título, sugere-se repetir a quantificação deste pelo ensaio de Bethesda modificado, utilizando o método cromogênico para a dosagem do fator VIII nas diversas diluições, uma vez que este método parece ter maior sensibilidade e especificidade nessas situações.

O tratamento de imunotolerância deve ser revisto periodicamente (no máximo a cada 2 meses) pelo médico do CTH que acompanha o paciente e, quando necessário discutido com médico com experiência em imunotolerância.

O médico do CTH deve acompanhar o paciente clinicamente, a evolução da titulação de inibidor, vida média e recuperação do fator VIII através de gráficos e análises de resposta continuada tal como descrito neste protocolo e anexos.

9. MONITORAMENTO DE RECIDIVA DO INIBIDOR

Devido a potencial recidiva de inibidores contra o fator VIII após o tratamento de imunotolerância, recomenda-se realizar a titulação do inibidor pelo método de Bethesda mensalmente nos primeiros 6 meses e, a seguir, a cada 2 meses durante 1 ano. Após 1 ano, recomenda-se realizar a dosagem de inibidor pelo menos a cada 6 meses.

Se houver recidiva do inibidor, recomenda-se monitorar a resposta hemostática ao fator VIII infundido. Mediante perda da resposta ao fator VIII deve-se avaliar a necessidade do uso de agentes de *bypassing*. Uma avaliação individualizada deverá ser realizada para considerar a reintrodução do tratamento de imunotolerância no caso de recidivas precoces e/ou de inibidores de baixo título, ou do uso de emicizumabe. Qualquer uma das duas situações – reintrodução do tratamento de imunotolerância ou uso de emicizumabe – demandará solicitação formal à área responsável do Ministério da Saúde e sua respectiva aprovação.

Os critérios para se realizar novo tratamento de imunotolerância ou usar emicizumabe são: recidiva de inibidor persistente e em altos títulos (isto é, acima de 5 UB/mL confirmado em duas dosagens consecutivas pelo método Bethesda modificado, com intervalo de 2-4 semanas), após o paciente ter atingido resposta parcial ou completa por pelo menos 6 meses.

10. CONDUTA MEDIANTE FALHA TERAPÊUTICA

Mediante a ocorrência de falha terapêutica à imunotolerância, isto é, mediante ausência de resposta à imunotolerância após 33 meses de tratamento ou se o paciente apresentar níveis de inibidor acima de 500 UB/mL por 6-9 meses após início do esquema de altas doses, deve-se indicar o uso do emicizumabe.

1. PROFISSIONAL MÉDICO

Aprovado () não aprovado () Data: __/__/_____.

Observações:

Nome legível e assinatura do(s) profissional(is) médico(s) que avaliou(aram) o paciente

2. PROFISSIONAL DE ENFERMAGEM

Aprovado () não aprovado () Data: __/__/_____.

Observações:

Nome legível e assinatura do(s) profissional(is) de enfermagem que avaliou(aram) o paciente

3. PROFISSIONAL DE ASSISTÊNCIA SOCIAL

Aprovado () não aprovado () Data: __/__/_____.

Observações:

Nome legível e assinatura do(s) profissional(is) de assistência social que avaliou(aram) o paciente

4. PROFISSIONAL DE PSICOLOGIA

Aprovado () não aprovado () Data: __/__/_____.

Observações:

Nome legível e assinatura do(s) profissional(is) de psicologia que avaliou(aram) o paciente

5. DECISÃO FINAL

Aprovado () não aprovado () Data: __/__/_____.

Observações:

Anexo 2 do ANEXO

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA TRATAMENTO DE IMUNOTOLERÂNCIA EM PACIENTES COM HEMOFILIA A

Obs.: Este Termo deverá ser preenchido, datado, assinado e anexado no Sistema HemovidaWeb Coagulopatias no momento da solicitação da inclusão no tratamento de imunotolerância. O paciente não poderá iniciar o tratamento SEM a anuência da área responsável do Ministério da Saúde.

Nome completo do paciente:

Data de nascimento:

Idade:

Número do registro no hemovidaweb Coagulopatias:

Nome do Centro de Hemofilia onde o paciente está cadastrado:

Endereço:

Fone/fax/e-mail:

Nome da mãe:

Nome do pai:

1. O que é imunotolerância?

A imunotolerância é um tratamento de “dessensibilização” do inibidor que se desenvolveu contra o fator VIII infundido. Ele é realizado para pacientes com hemofilia A congênita que desenvolveram inibidores (anticorpos) contra o fator VIII. A imunotolerância que está sendo oferecida a você/seu filho consiste na infusão frequente de fator VIII, isto é, de 3 a 7 dias por semana por vários meses com a intenção de curar o inibidor. A cura do inibidor pode ocorrer em até 80% dos pacientes tratados.

2. O que é inibidor?

Os inibidores são anticorpos (proteínas) que são produzidos pelo paciente com hemofilia contra o fator VIII infundido. É uma complicação da hemofilia e pode acontecer em até 35% dos pacientes com hemofilia A, sendo mais freqüente em pacientes com hemofilia A grave.

Os pacientes que desenvolvem inibidor passam a não responder bem a infusão de fator VIII e, neste caso o sangramento dura mais tempo. Em alguns casos, as hemorragias não melhoram com a infusão de fator VIII e o paciente precisa usar concentrado de complexo protrombínico ativado e/ou fator VII ativado recombinante para tratá-las. É para estes pacientes que a imunotolerância está indicada.

3. Quem pode participar da imunotolerância?

Poderão participar da imunotolerância os pacientes com hemofilia A que apresentam inibidor persistente e que necessitam usar concentrado de complexo protrombínico ativado e/ou fator VII ativado recombinante para tratar as hemorragias. A inclusão dos pacientes será feita por uma equipe de médicos dos centros de hemofilia.

Assim como acontece na aplicação da dose domiciliar, haverá necessidade de avaliação favorável da equipe multidisciplinar do centro de hemofilia (pelo menos pelo profissional médico e de enfermagem). E será também necessário treinamento para infusão do concentrado de fator VIII que pode ser infundido em casa (em veia periférica ou por catéter venoso central) durante o tratamento de imunotolerância.

4. Como será feito o acompanhamento do tratamento?

O paciente deverá ser avaliado periodicamente pelo médico até a suspensão da imunotolerância (que pode durar até cerca de 3 anos). Durante o tratamento de imunotolerância, o teste de dosagem do inibidor será realizado com freqüência no centro de hemofilia, de acordo com orientação médica. As consultas, orientações e coletas de sangue para exames devem ser rigorosamente seguidas pelo paciente.

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.

5. Quais são as possibilidades de resultados do tratamento?

- Cálculo da atividade de fator residual: o valor nominal de FVIII de cada diluição (mistura 2) deverá ser dividido pelo valor de FVIII encontrado no plasma controle (mistura 1) e multiplicado por 100.
- A atividade residual de FVIII *versus* a diluição é plotada em papel mono – log em uma escala aritmética (ver Apêndice 1).

Por definição, **uma unidade Bethesda** corresponde à quantidade de inibidor capaz de neutralizar 50% da atividade de fator VIII plasmático, após incubação por 2 horas a 37°C. A atividade residual de 100% é o mesmo que 0% de unidades Bethesda, sendo possível obter um gráfico que tenha correlação entre atividade de fator VIII residual e o título de inibidor (Figura 2). É importante notar que o título de inibidor deverá ser plotado em um gráfico quando a atividade de fator residual estiver entre 25% e 75%.

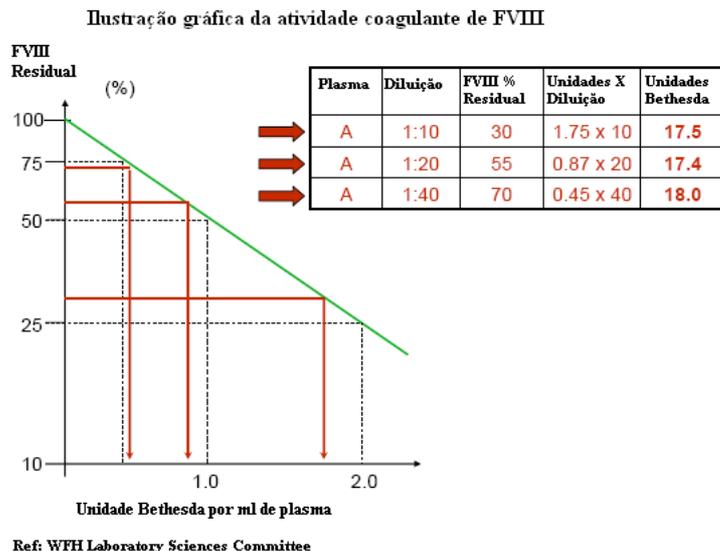


Figura 2. Exemplo 1 do cálculo da atividade residual do fator VIII.

Os pontos são plotados em um gráfico log - linear com 100%, 50% e 25% de atividade residual, correspondendo a 0, 1 e 2 Unidades Bethesda, respectivamente. No exemplo anterior o plasma A é testado nas diluições 1:10, 1:20 e 1:40. O título final é obtido multiplicando-se o valor obtido pelo fator de diluição correspondente. Notar que as amostras evidenciaram unidades semelhantes de inibidor nas diversas diluições. Este resultado é o mais frequentemente encontrado. No entanto, como a cinética de reação dos anticorpos pode ser variável, títulos muito diferentes de inibidores podem ser obtidos numa mesma amostra em diluições diferentes (Figura 3). O exemplo a seguir demonstra esse cenário.

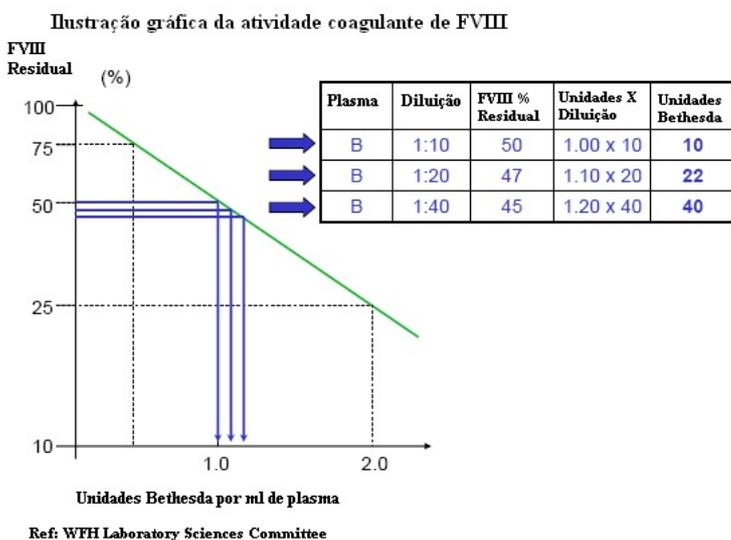


Figura 3. Exemplo 2 do cálculo da atividade residual do fator VIII.

Em casos como este o resultado deve ser baseado na menor titulação, ou seja, 1:10. **Valores menores que 0,6 UB/mL de plasma são considerados negativos.** No entanto, é importante que se estabeleça o valor de referência negativo em cada laboratório, através da determinação plasmática de inibidor de FVIII:C em um número representativo de indivíduos normais.

Observação sobre os volumes usados nas reações:

Vários fatores influenciam o volume a ser usado nas reações descritas acima, entre eles, o método (manual x automatizado), volume de plasma disponível (adulto x criança), dentre outros. Desta forma, o volume deve ser definido em cada laboratório, devendo ser respeitada a proporção volume a volume. Em geral, volumes na ordem de 0,2 mL a 1 mL são adequados para os testes.

Para maior detalhamento dos métodos de quantificação de inibidor deve-se consultar o *Manual de diagnóstico laboratorial das coagulopatias hereditárias e plaquetopatias*, Ministério da Saúde 2016 e *Manual de diagnóstico e tratamento de inibidor em pacientes com hemofilia congênita*, Ministério da Saúde, 2020, disponíveis em <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes>.

2. Testes de recuperação *in vivo* do fator VIII e vida-média do fator VIII

Para o acompanhamento de resposta ao tratamento de IT estes dois testes são fundamentais, uma vez que os anticorpos circulantes não-inibitórios podem estar presentes ainda que a quantificação do inibidor esteja negativa, isto é, menor que 0,6 UB/mL. Estes inibidores podem reduzir a recuperação do FVIII no plasma e encurtar a vida-média do FVIII.

O teste de recuperação *in vivo* expressa a relação ou a porcentagem da atividade máxima do FVIII observada no plasma após a infusão de concentrado de fator VIII exógeno por Kg de peso do paciente. O cálculo da expectativa do nível de FVIII: C é baseado na observação da capacidade de 1UI de FVIII infundido por Kg do peso corpóreo, prover 0.02 UI/mL de FVIII:C na circulação. Portanto, o princípio do teste envolve a comparação do valor teórico do FVIII administrado com o valor esperado da recuperação deste fator no plasma do paciente. O teste de recuperação *in vivo* pode ser baseado na atividade de FVIII considerando o peso corpóreo (relação - IVR), ou no volume plasmático (%). O cálculo baseado no peso corpóreo tem mostrado preferência nos estudos de farmacocinética para teste de recuperação.

A vida-média refere-se ao tempo dispendido para que um medicamento reduza sua atividade em 50%, sendo este tempo dependente do medicamento administrado e da resposta individual.

Para o teste de recuperação *in vivo* e a vida-média do FVIII é necessário a determinação da atividade do FVIII:C em três etapas e em sete tempos distintos:

- (1) Coleta FVIII:C e quantificação de inibidor antes da administração de fator,
- (2) Coletas aos 15 minutos, 30 minutos e 60 minutos após a administração do fator para o cálculo do teste de recuperação do fator VIII.
- (3) Coleta 3 horas, 6 horas e 24 horas após a administração do fator, para o cálculo da vida-média do fator VIII.

Para garantir a qualidade dos resultados e não permitir que os mesmos sejam subestimados, alterando assim toda a análise, é recomendável que o teste de FVIII:C seja determinado através de uma curva de calibração produzida com amostra padrão comercial conhecida como calibrador, em que o valor do FVIII:C é conhecido e preciso. Esta curva de calibração deverá ser validada para utilização apenas quando houver resultados de controle comercial normal e patológico dentro dos valores esperados (coeficiente de variação < 10% em relação à média esperada).

2.1. Recomendações para realização dos testes recuperação de fator VIII e meia vida de fator VIII na avaliação de imunotolerância

Para a realização do teste de recuperação de FVIII e meia vida de FVIII na avaliação de IT, algumas questões devem ser consideradas antes da coleta das amostras:

- Considerar que para o teste de recuperação e meia-vida do FVIII, deverá ser programado a coleta de amostras em sete tempos distintos, incluindo uma amostra com 24 horas após a infusão do fator, ou seja, no dia seguinte.
- O paciente deverá ter pelo menos dois resultados de quantificação de inibidor de FVIII negativos (< 0,6 UB/mL), com pelo menos 30 dias de intervalo entre cada teste.
- O paciente não deverá ter recebido concentrado de FVIII ou qualquer outro produto que contenha FVIII por pelo menos 72 horas antes da realização dos testes (período de *wash-out*)
- No dia da realização do teste de recuperação e meia vida, uma amostra de sangue deverá ser coletada para a determinação do FVIII:C e da quantificação de inibidor de FVIII antes da infusão do concentrado de fator VIII.
- Para os testes de recuperação e vida-média do FVIII a dose de infusão recomendada é de 50 UI/Kg

2.2. Cálculo do Teste de recuperação do fator administrado:

Para o cálculo do teste de recuperação do fator administrado são necessários os seguintes dados: (1) o valor da dose total administrada em UI, (2) o peso do paciente no dia da realização do teste em Kg e o (3) resultado da determinação do FVIII:C antes da infusão e aos 15, 30 e 60 minutos após a infusão em UI/dL.

O cálculo poderá ser expresso por duas maneiras, (a) Relação IVR ou (b) Porcentagem de recuperação (%). Para o cálculo considerar o maior valor de FVIII:C entre os tempos (15 min, 30 min e 60 min após administração do concentrado de fator VIII).

1. **Relação IVR**

$$IVR (IU dL^{-1} \text{ por IU Kg}^{-1}) = FVIII:C (\%) \times \text{peso (Kg)} / \text{dose total FVIII administrada (UI)}$$

2. **Porcentagem (%)**

$$\text{Recuperação (\%)} = FVIII:C (\%) \times 0.45 (dL Kg^{-1}) \times \text{peso (Kg)} \times 100 / \text{dose total FVIII (UI)}$$

Obs: a constante 0.45 dL Kg⁻¹ corresponde ao percentual estimado de volume plasmático.

2.3. Cálculo da vida-média de Fator VIII (T1/2)

A vida-média pode ser calculada a partir de um gráfico de concentração plasmática do fator (%) versus o tempo (t).

Uma das alternativas para este cálculo é selecionar uma concentração aleatória e verificar o tempo que leva para que esta concentração diminua pela metade. No entanto, dada a diferença metabólica de cada indivíduo, a forma mais fidedigna para se obter este resultado é através de uma análise gráfica, considerando a constante de velocidade de eliminação (K_{el}).

A constante de velocidade de eliminação é a taxa de fármaco removido por unidade de tempo, e é expressa por fração decimal em unidades de tempo invertida (ex. 0,01 min.⁻¹).

A constante de velocidade de eliminação pode ser calculada a partir da inclinação da linha formada sobre gráfico semi-logarítmico de concentração plasmática versus o tempo, e expressa em unidade de tempo.

A fórmula para obtenção da vida-média de uma proteína é:

$$T_{1/2} = 0,693 / K_{el}$$

$$(K_{el}) = (\text{neperiano da concentração inicial} - \text{neperiano da concentração final}) / (\text{tempo final-tempo inicial})$$

$$(0,693) = \text{Logaritmo natural de 2 (constante)}$$

Referências

1. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. Haemophilia. 2007 Jul;13 Suppl 1:1-22.
2. Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S; International Prophylaxis Study Group Pharmacokinetics Expert Working Group. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. Haemophilia. 2011 Jan;17(1):2-10.
3. Shapiro AD, Korth-Bradley J, Poon MC. Use of pharmacokinetics in the coagulation factor treatment of patients with haemophilia. Haemophilia. 2005 Nov;11(6):571-82.

ANEXO 5

FICHA DE INCLUSÃO E ACOMPANHAMENTO DE IMUNOTOLERÂNCIA EM PACIENTES COM HEMOFILIA A

Paciente:		Data de nascimento:		cadastro Hemovida web Coagulopatias:	
Gravidade da hemofilia: () grave ou <1%; () moderada ou de 1-5%; () leve ou >5%-40%				Centro de Hemofilia:	
Nome do médico responsável:		Nome da Mãe:		Tel. Contato/e-mail:	
Peso/altura/IMC na inclusão:		Acesso periférico: Sim () Não ()		Cateter: Sim () Não ()	
				Tipo de cateter:	

Histórico	resultado	data								
FVIII:C ao diagnóstico:		Título do 1º inibidor:		Pico histórico máximo:			Data de inclusão na IT:			
Título inibidor à inclusão na imunotolerância:				Mutação F8 (se conhecida)						
Dia Sequencial do Protocolo	Aval. de inclusão	Semana Zero	1a. Sem	2a.Sem	3a.Sem	4a.Sem	5a.Sem	6a.Sem	7a.Sem	8a.Sem
DATA:										
Visita médica /exame	X	X	X	X		X		X		X
Peso (Kg)										
DOSE: UI/Kg X semana										
Dose aplicada (UI/ X/sem)										
Produto (nome comercial)										
HEMORRAGIA (descrever*)										
Local hemorragia										
Produto utilizado										
Dias de tratamento										
Coagulação										
FVIII:C	X									
Pesquisa de Inibidor										
Quantificação de Inibidor	X	X	X	X		X		X		X
Hemograma										
Hemoglobina	X	X				X				X
Hematócrito	X									
Plaquetas	X									
Outros										

*Esta planilha deve ser alimentada até a suspensão da IT, devendo, assim, ter continuidade após a 9ª semana até suspensão da IT.



Documento assinado eletronicamente por **Sergio Yoshimasa Okane, Secretário(a) de Atenção Especializada à Saúde**, em 28/04/2021, às 09:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0020191786** e o código CRC **484C480D**.