



Ministério da Saúde  
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde  
Gabinete

### CONSULTA PÚBLICA Nº 3, DE 09 DE SETEMBRO DE 2021

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE, torna pública, nos termos do decreto nº 9.191, de 1º de novembro de 2017, minuta do Manual de diagnóstico e tratamento de inibidores em pacientes com hemofilia congênita, 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](mailto: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 da versão final consolidada do Manual de diagnóstico e tratamento de inibidores em pacientes com hemofilia congênita, para fins de posterior aprovação e publicação, com vigência em todo o território nacional.

SERGIO YOSHIMASA OKANE

MINUTA

MANUAL DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE INIBIDOR EM PACIENTES COM HEMOFILIA CONGÊNITA  
Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados  
Departamento de Atenção Especializada e Temática  
Secretaria de Atenção especializada à Saúde  
Ministério da Saúde  
2021

MANUAL DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE INIBIDOR EM PACIENTES COM HEMOFILIA CONGÊNITA

COORDENAÇÃO

Rodolfo Duarte Firmino

Fabiano Romanholo Ferreira

Maira Batista Botelho

ELABORAÇÃO

Alessandra Prezotti

Margareth Castro Ozelo

Suely Meireles Rezende

REVISÃO TÉCNICA

Vivian Franco

Suely Meireles Rezende

OBS.: A PRESENTE PUBLICAÇÃO SUBSTITUIÇÃO O MANUAL EM 2015

## 1. INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma doença hemorrágica, caracterizada pela deficiência dos fatores VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) da coagulação por causa adquirida ou congênita (hereditária). A forma adquirida, mais rara, decorre da produção de autoanticorpos devido a doenças autoimunes, câncer, gravidez, ou, mais frequentemente, de origem idiopática. A forma congênita, objeto deste Manual, é uma doença genética, de herança recessiva ligada ao sexo, resultante de mutações nos genes que codificam os fatores VIII ou IX da coagulação, ambos localizados no braço longo do cromossomo X.

A incidência das hemofilias A e B nos diversos grupos étnicos é de aproximadamente 1:10.000 e 1:50.000 nascimentos masculinos, respectivamente. Assim, a hemofilia A responde por 75% a 80% e a hemofilia B por 20% a 25% dos casos. Na maioria dos casos, a hemofilia é transmitida ao filho por mãe portadora, que é, geralmente, assintomática. Porém, em aproximadamente 30% dos casos, a hemofilia decorre de mutação *de novo*, isto é, que ocorre na ausência de casos em outros membros familiares.

Clinicamente, as hemofilias A e B são semelhantes, sendo a suspeita levantada pelo alargamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e confirmada através da dosagem da atividade dos fatores VIII e IX da coagulação. O TTPa é corrigido parcial ou totalmente ao se realizar o teste de mistura. A classificação da hemofilia baseia-se na atividade coagulante (C) residual endógena do fator deficiente, sendo o nível normal definido como 1 UI/ml ou 100%, variando de 0,5 a 1,5 UI/ml ou 50% a 150%. Segundo consenso da *International Society of Thrombosis and Haemostasis*, recomenda-se classificar a hemofilia como grave, moderada e leve caso a atividade coagulante endógena do fator seja < 0,01 UI/ml ou < 1%, 0,01 a 0,05 UI/mL ou 1% a 5% e > 0,05 a < 0,40 IU/ml ou > 5% a < 40%, respectivamente.

A magnitude das manifestações hemorrágicas nas hemofilias varia conforme a gravidade do caso. Assim, em pacientes com as formas graves da doença, as primeiras hemorragias geralmente ocorrem antes do segundo ano de vida. As hemorragias ocorrem principalmente sob forma de hematomas e hemartroses, sendo estas as manifestações mais características da doença. As hemorragias podem, ainda, ocorrer sob forma de hematúria, epistaxe, melena/hematêmese, assim como sangramentos internos para cavidade abdominal, torácica e retroperitoneal, além de hemorragia intracraniana. As hemartroses afetam mais frequentemente as articulações do joelho, tornozelo e cotovelo. Em longo prazo, as hemartroses de repetição estão associadas à artropatia hemofílica, tendo como consequências sequelas motoras, atrofia muscular e deficiência física.

A hemofilia não tem cura e a base do seu tratamento é a infusão endovenosa do concentrado do fator deficiente (tratamento de reposição), que pode ser de origem plasmática ou recombinante, podendo ser administrado de forma profilática ou sob demanda. Nos locais onde o tratamento profilático para pacientes com hemofilia grave tornou-se disponível, a principal complicação da terapia refere-se ao desenvolvimento de inibidores, que são anticorpos policlonais da classe IgG direcionados contra os fatores VIII e IX infundidos (aloanticorpos). A presença dos inibidores afeta a função coagulante do fator deficiente e o tratamento de reposição passa a ser ineficaz. Conforme valor do título do inibidor, os pacientes requerem uso de concentrados de fator conhecidos como “*bypassing*” para o controle dos episódios hemorrágicos, que representa um tratamento de maior custo e menor eficiência.

Este Manual abordará o diagnóstico e o tratamento de pacientes com hemofilia congênita e inibidor.

## 2. EPIDEMIOLOGIA DOS INIBIDORES EM HEMOFILIA

O risco cumulativo de inibidores varia de 20% a 30% entre os pacientes com hemofilia A e de 1% a 5% entre pacientes com hemofilia B. A prevalência de inibidor entre todos os pacientes com hemofilia A é de 5% a 7%, e entre os pacientes com hemofilia A grave é de 12% a 13%. Os inibidores se desenvolvem mais frequentemente após as primeiras infusões do fator deficiente, em geral até 150 dias de exposição (DE) ao concentrado de fator. DE referem-se aos dias nos quais o paciente recebeu uma ou mais doses de concentrado de fator. O risco cumulativo para o desenvolvimento de inibidores nos primeiros 150 DE é de 20%-30%, sendo que destes, 50% desenvolvem inibidores até 20 DE, 95% até 50 DE e mais de 99% até 150 DE.

O risco de se adquirir inibidor é determinado por fatores genéticos e não genéticos (ambientais). Dentre os fatores genéticos, destaca-se o tipo da mutação associada à hemofilia. Na hemofilia A, o risco de desenvolvimento de inibidores é maior em pacientes com inversões (em particular a do intron 22), mutações sem sentido (*nonsense*) e grandes deleções (> 200 pares de bases). Estas mutações encontram-se particularmente associadas à hemofilia A grave. A identificação do defeito genético associado à hemofilia A pode prever o risco do desenvolvimento de um inibidor em cerca de 20% dos casos.

Alguns tipos de mutação encontrados na hemofilia A leve estão particularmente associados ao desenvolvimento de inibidor, em particular as mutações com sentido trocado (*missense*) nas regiões genéticas que codificam os domínios A1-A2 (entre os resíduos 482-501) e na junção C1-C2 do fator VIII. Estas mutações estão associadas a risco aumentado de inibidor em até 50%, possivelmente ocasionado por mudança conformacional da proteína do fator VIII. As mutações que se encontram mais comumente associadas ao desenvolvimento de inibidor em hemofilia A leve/moderada são Arg593Cys, Arg2150His e Trp2229Cys. Neste caso, o inibidor pode aparecer somente após cirurgias ou em outras situações que requerem intensa exposição ao fator VIII, ou na idade adulta devido à baixa exposição destes pacientes ao fator VIII durante a vida.

Na hemofilia B, embora o desenvolvimento de inibidores ocorra raramente, o risco também se associa à presença de alguns tipos de mutação, particularmente grandes deleções do gene do fator IX. Estas deleções estão relacionadas à ocorrência de reações anafiláticas após a infusão de produtos contendo fator IX. Na hemofilia B grave, a realização da genotipagem logo após o diagnóstico sempre que possível ajuda na identificação dos casos com maior risco de desenvolver reações alérgicas graves. Como alternativa, recomenda-se que todos os casos de hemofilia B grave recebam a administração das primeiras 20 doses (ou 20 DE) em ambiente capaz de prestar a devida assistência diante de quadro de reação alérgica, uma vez que esse risco será maior nesse período.

Outros determinantes genéticos, tais como história familiar de inibidores e raça, são fatores relacionados ao risco de desenvolvimento de inibidor. O risco entre irmãos pode chegar a 50% após o aparecimento de inibidor em um membro da família. Tem sido relatada maior prevalência de inibidores em indivíduos de cor preta. Mutações em outros genes, tal como no gene da IL-10 e polimorfismos de HLA de classe II, parecem se associar ao desenvolvimento de inibidores em hemofilia A.

Vários fatores não genéticos têm sido associados ao desenvolvimento de inibidores, dentre eles, a origem do concentrado de fator VIII (se recombinante ou plasmático), uso intensivo do concentrado superior a 5 dias consecutivos e início precoce (antes dos 6 meses de idade) do tratamento de reposição.

## 3. CLASSIFICAÇÃO DOS INIBIDORES

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* deve-se considerar de baixa resposta os inibidores que mantêm níveis persistentemente  $\leq 5$  UB (Unidades Bethesda) por mL, apesar de constante estímulo

com infusão do concentrado de fator deficiente. Estes pacientes podem manter a resposta aos concentrados de fator VIII ou IX, requerendo, por vezes, doses de fator superiores aos habituais.

Inibidores de baixa resposta podem ser transitórios, em especial se associados a quadros infecciosos ou inflamatórios, achados frequentes em crianças. Estes inibidores parecem não ter relevância clínica, recomendando-se o acompanhamento destes pacientes e manutenção do tratamento padrão enquanto houver resposta clínica.

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**. Isto ocorre porque o título do inibidor pode baixar na ausência de estimulação antigênica, isto é, na ausência da exposição ao fator deficiente. Entretanto, uma vez ocorrendo nova exposição, o paciente pode responder elevando o título novamente (reação anamnésica). Esta reação começa dentro de 2 a 3 dias, com pico em 7 a 21 dias, podendo persistir por anos na ausência de re-exposição. Os inibidores de alta resposta respondem por 70% a 80% de todos os inibidores em hemofilia A.

Embora a escolha de 5 UB/ml como ponto de corte seja arbitrária, a experiência clínica sugere que pacientes com inibidores  $> 5$  UB/ml são completamente refratários à infusão do fator deficiente (fator VIII ou IX), necessitando de agentes “*bypassing*” para controle das hemorragias. Assim, esta classificação é importante, pois determina a adoção de condutas diferenciadas no tratamento de hemorragias nos pacientes com inibidores (vide sessões 5 e 8).

#### 4. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DOS INIBIDORES

Alguns dados clínicos devem levantar suspeita sobre o desenvolvimento de inibidor ao fator infundido, tais como:

- redução da resposta ou eficiência ao concentrado de fator administrado;
- ocorrência de episódios hemorrágicos de difícil controle e
- aumento do consumo de concentrado de fator.

Em pacientes com hemofilia grave, a presença de inibidores não aumenta a chance de sangramento, no entanto o controle dos sangramentos é menos eficaz e difícil. Por outro lado, na hemofilia leve/moderada, o inibidor pode neutralizar o fator VIII endógeno, convertendo o fenótipo do paciente para grave. As manifestações clínicas em pacientes com hemofilia leve/moderada que desenvolveram inibidor seguem um padrão semelhante ao da hemofilia adquirida, isto é, com predomínio de sangramento mucocutâneo, gastrointestinal e urogenital. É importante ressaltar ainda que, em crianças, estes sinais e sintomas podem ser menos evidentes, o que exige do médico uma maior perspicácia para o diagnóstico.

Pacientes recentemente diagnosticados com hemofilia B com história familiar de inibidor ou defeito genético predisponente ao desenvolvimento de inibidor (se conhecido) devem receber as primeiras 10-20 infusões de concentrado de fator IX em ambiente hospitalar ou clínica preparada para atendimento de urgência, devido à possibilidade de desenvolvimento de reação alérgica grave nestes casos.

A avaliação da quantificação de inibidores em pacientes com hemofilia deve ser realizada nas seguintes situações:

- A cada 5 DE após o início das infusões até o 20º DE; a cada 10 DE entre o 21º DE e 50º DE; a cada 6-12 meses a partir de 150º DE;

- Previamente a cirurgias ou procedimentos invasivos;
- Em qualquer ocasião, naqueles pacientes que passaram a não responder à terapia de reposição ou que apresentam aumento da frequência e/ou gravidade de sangramentos;
- Em pacientes que tenham recebido infusão contínua ou tratamento intensivo ( $> 50$  UI/kg/dia) com fator deficiente por mais de 5 dias consecutivos. Nestes casos, recomenda-se testar o inibidor a partir do 5º dia, monitorando a resposta clínica. Se houver suspeita, ou o paciente não atingir o alvo desejado, a avaliação deve ser repetida.

Ao detectar a presença de inibidor pela primeira vez, a avaliação da quantificação do inibidor deverá ser confirmada em uma segunda amostra.

#### 5. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DOS INIBIDORES

A avaliação da presença de inibidor deve ser feita através da quantificação pelo teste de *Bethesda* modificado. O teste de triagem ou de mistura não substitui o exame de quantificação. Detalhamento sobre as técnicas e orientações sobre os cuidados pré-analíticos estão descritos no *Manual de Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias (Ministério da Saúde, 2016)*, disponível na Biblioteca Virtual em Saúde (<https://bvs.saude.gov.br>).

#### 6. TRATAMENTO DE PACIENTES COM HEMOFILIA E INIBIDOR

O tratamento de pacientes com hemofilia e inibidor envolve dois pilares: (1) a erradicação do inibidor através do tratamento de indução de imunotolerância (IT) que envolve a dessensibilização imune com utilização de infusões frequentes de FVIII e (2) o tratamento do sangramento ativo e/ou sua prevenção.

##### 6.1. Tratamento de Indução de Imunotolerância

O tratamento de indução de IT é o tratamento de eleição para pacientes com hemofilia A que desenvolveram inibidores contra o FVIII da coagulação e que, por isso, passaram a não responder a este tratamento e a demandar uso de agentes *bypassing*. Assim, a IT deve ser sempre o primeiro tratamento a ser ofertado a estes pacientes.

A IT refere-se à exposição regular, frequente e prolongada do paciente ao fator de coagulação deficiente contra o qual ele desenvolveu inibidor com o objetivo de induzir tolerância e cessar a produção de anticorpos anti-FVIII. A IT deve ser oferecida a todos os pacientes com hemofilia A com inibidor persistente com a intenção de erradicar o inibidor e restaurar a resposta ao fator deficiente. Quando bem-sucedida, os pacientes podem voltar a usar os concentrados de fatores deficientes.

Possíveis mecanismos pelos quais a tolerância é induzida por IT incluem inibição das células B de memória e indução de anergia de células T, anticorpos anti-idiotípicos, ou supressão de células T.

##### 6.1.1. Em hemofilia A grave

A IT tem sua principal indicação em pacientes com hemofilia A com inibidor persistente contra fator VIII que necessitem do uso de agentes *bypassing*. Estes pacientes devem ser incluídos em programa de IT o mais precocemente possível. De acordo com estudos de diferentes grupos, a IT é capaz de erradicar os inibidores na hemofilia A em 60% a 80% dos casos tratados. Após a

erradicação do inibidor, o paciente pode retomar o tratamento com o concentrado de fator FVIII, seja em esquema profilático ou sob demanda.

Mediante o diagnóstico de inibidor em paciente com hemofilia A, a primeira consideração a fazer antes de indicar IT é avaliar se o inibidor é de alta (> 5 UB/mL) ou baixa resposta (< 5 UB/mL, mesmo quando exposto ao fator VIII). Estes correspondem, em geral, a aproximadamente 25% dos casos, alguns dos quais serão transitórios, desaparecendo dentro de 6 meses. Para os pacientes com inibidor de baixa resposta persistente, o tratamento com concentrado de fator VIII em altas doses pode ser usado com sucesso para a prevenção e tratamento de hemorragias. Caso a resposta a este tratamento seja inadequada, ou o paciente passe a apresentar inibidor de alta resposta, a IT deve ser considerada.

Para pacientes com título de inibidor acima de 5 UB/ml, a IT deve ser iniciada o mais precocemente possível.

Além do nível pré-IT abaixo de 10 UB/mL, outros preditores de sucesso da IT em pacientes com inibidores são: idade jovem, pico histórico de inibidor inferior a 200 UB/ml, pico máximo após início da IT inferior a 100 UB/ml, intervalo menor de 5 anos entre o desenvolvimento do inibidor e início da IT e mutação no gene do fator VIII de baixo risco (pequenas inserções, pequenas deleções e mutações com troca de sentido). Baseado nestes preditores, os pacientes com hemofilia A e inibidor são classificados em “bom prognóstico” e “mau prognóstico” em relação à resposta a IT (Tabela 1). Ainda que o paciente seja classificado como de “mau prognóstico” a IT pode ser bem-sucedida, porém com menor chance de sucesso que nos pacientes de “bom prognóstico”.

**Tabela 1. Classificação dos fatores preditores de sucesso da imunotolerância em pacientes com hemofilia A e inibidor.**

Parâmetro	Bom prognóstico
Idade ao início da IT (em anos)	< 8
Pico histórico (em UB/mL)	< 200
Título de inibidor pré-IT (em UB/mL)	< 10
Tempo até o título cair abaixo de 10 UB/mL (em meses)	< 24

IT, imunotolerância; UB, unidades Bethesda

O desfecho da IT é definido por grupos de consenso de estudiosos como sucesso completo, parcial e falha, de acordo com parâmetros laboratoriais, que incluem a quantificação do inibidor e dados de farmacocinética do fator VIII. Em termos gerais, a tolerância é demonstrada quando um inibidor ao fator VIII não é mais detectado (ensaio de Bethesda negativo) e existe resposta farmacocinética normal à infusão de concentrado de fator VIII. Uma recuperação do nível sérico de fator VIII acima de 66% do previsto, meia-vida acima de 6 horas e ausência de inibidor caracterizam tolerância completa (sucesso completo).

Nos estudos mais recentes, a tolerância/sucesso parcial é definida como um título de inibidor negativo e a capacidade para utilizar o fator VIII para prevenir e controlar um evento hemorrágico, apesar da recuperação abaixo de 66% e/ou meia-vida abaixo de 6 horas. Falha de tolerância manifesta-se como ausência de redução dos episódios de sangramento, falha de queda do título do inibidor em pelo menos 20% ao longo de um período de 3 a 6 meses, ou um título do inibidor acima de 5 UB/mL após 3 anos de IT. É importante ressaltar que nos casos submetidos à IT, que mantêm o título de inibidor < 5 UB/ml, apesar da exposição ao fator VIII, onde a utilização de concentrado de fator VIII, mesmo em doses altas, é suficiente para o controle ou prevenção dos eventos hemorrágicos (não havendo a necessidade de uso de agentes *bypassing*), podem ser considerados como pacientes com resposta clínica ao uso do fator VIII. Nesses casos, o uso de concentrado de fator VIII não deve ser interrompido, recomendando-se apenas o ajuste da dose para uma resposta clínica eficaz na prevenção dos sangramentos (profilaxia). Recomenda-se que esses pacientes continuem sendo monitorados quanto aos títulos de inibidor, pois apresentam maior risco de recaída com elevação dos títulos de inibidor > 5UB/ml quando o uso de agentes *bypassing* pode se tornar necessário.

A IT para pacientes com hemofilia A grave foi implementada no Brasil como política pública em 2011. O Ministério da Saúde organiza e divulga as diretrizes para o tratamento de inibidores contra o fator VIII com o uso da IT no Brasil. Para inclusão dos pacientes neste protocolo de tratamento, os médicos tratadores devem seguir as orientações da versão mais recente do *Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Pacientes com Hemofilia A e Inibidor*, disponibilizado nos veículos de comunicação do Ministério da Saúde e na Biblioteca Virtual em Saúde (<http://bvsm.s.saude.gov.br>)

#### 6.1.2. Em hemofilia A moderada e leve

Os inibidores ocorrem menos comumente em pessoas com hemofilia A moderada e leve do que naqueles com hemofilia A grave, e o benefício da IT é menos evidente nestes pacientes. Nesta população, dois estudos demonstraram baixo índice de sucesso à IT.

O comportamento do inibidor nesses pacientes, sobretudo nos pacientes com hemofilia A leve, pode ser semelhante ao que se observa nos casos de inibidores adquiridos ao fator VIII (hemofilia adquirida). Portanto, em alguns casos de pacientes com hemofilia A moderada ou leve que desenvolvem inibidor ocasionando um fenótipo grave (nível sérico de fator VIII < 1%), muitas vezes a IT recomendada envolve a administração de concentrado de fator VIII associado ao uso de imunossupressão.

#### 6.1.3. Em hemofilia B

Dada a menor prevalência de hemofilia B e menor risco de desenvolvimento de inibidores neste grupo, a literatura é escassa sobre diretrizes para erradicação de inibidores em pacientes com hemofilia B.

A IT deve ser considerada naqueles pacientes com inibidor de título elevado ou resposta clínica inadequada ao concentrado de fator IX, requerendo o uso de agentes *bypassing*. Em geral, a IT na hemofilia B é menos eficaz, com uma taxa de sucesso de aproximadamente 30%. Além disso, está associada a um risco elevado de eventos adversos, incluindo reações alérgicas em aproximadamente 70% e síndrome nefrótica em 20% dos pacientes.

Os protocolos descritos na literatura em geral associam uma fase de dessensibilização, para os casos com antecedente de reação alérgica ao fator IX, e a utilização de esquemas de imunossupressão. Mesmo nesses casos, a taxa de resposta ainda é considerada limitada, com alta taxa de recaída.

#### 6.2. Tratamento do sangramento ativo e prevenção de sangramento associado a cirurgia ou procedimento invasivo em pacientes com hemofilia e inibidor

A escolha do tratamento deve ser baseada no título do inibidor, na resposta clínica prévia ao produto, no local e natureza do sangramento.

Pacientes com inibidores de baixa resposta podem ser tratados com o fator deficiente em doses elevadas para neutralizar o inibidor e controlar o sangramento. Pacientes com inibidores de alta resposta, mas que apresentem baixos títulos em situações de sangramento com risco de morte, poderão utilizar o fator deficiente até que a resposta anamnésica ocorra, geralmente entre 3-5 dias. Nesse caso é importante o monitoramento com dosagens do nível sérico do fator, para garantir que o objetivo do tratamento está sendo atingido.

O tratamento do sangramento ativo e/ou sua prevenção em pacientes com hemofilia e presença de inibidor de alta resposta se faz com a utilização de agentes *bypassing*, que são o concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa) e o concentrado de fator VII recombinante ativado (FVIIa-r). Os produtos, descritos a seguir, podem ser empregados para estas finalidades nos pacientes com hemofilia A ou B na presença de inibidor.

#### 6.2.1. Concentrado de fator VIII e IX

Pacientes com títulos de inibidores persistentemente baixos (< 2 UB/ml) responderão à infusão de doses aumentadas de concentrado de fator VIII ou IX. Pacientes com título de inibidor > 2 UB/ml e < 5 UB/ml podem apresentar resposta a altas doses de concentrado de fator VIII ou IX.

A dose sugerida é calculada levando-se em conta o nível de inibidor. Pacientes com inibidores de alta resposta, isto é, que apresentam títulos de inibidores > 5 UB/ml são refratários à infusão de altas doses de fator VIII ou IX, não se recomendando, assim, a utilização destes produtos. A dose de concentrado de fator VIII ou IX a ser utilizada é de 50 a 100 UI/kg em *bolus* (ou 2-3 vezes a dose usual do paciente). O objetivo é elevar o nível de fator VIII ou IX a 30 - 50 UI/ml.

É importante ressaltar que no caso de pacientes com hemofilia B que apresentem reação alérgica ao fator IX, os concentrados de fator IX, ou qualquer produto que contenha fator IX em sua composição devem ser evitados.

#### 6.2.2. Concentrado de complexo protrombínico ativado

O concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa) é denominado agente "*bypassing*" pelo fato de "agir adiante", fazendo um "*bypass*", ou seja, uma "ponte" através do "defeito" gerado pelo inibidor sobre o fator VIII ou IX.

O CCPa sofre algum grau de ativação durante sua industrialização e contém os fatores dependentes da vitamina K, ou seja, os fatores II, IX e X, além dos fatores VII e X ativados. Por se tratar de um produto derivado do plasma humano, é possível que possua traços de fator VIII. Por essa razão pode ser observada, em cerca de 20% a 30% dos pacientes com hemofilia A, resposta anamnésica ao fator VIII, com elevação do título dos inibidores, mesmo sem a utilização de concentrados de fator VIII.

Em diversos estudos prospectivos e retrospectivos, o CCPa teve eficácia de 75%-95% no tratamento de hemorragias de gravidade variada. A eficácia do CCPa foi de 81,3% no tratamento de hemartroses de joelhos, tornozelos e cotovelos, tal como revelado no estudo FENOC.

Embora seja bastante eficaz no controle das hemorragias, o CCPa apresenta alguns pontos negativos: (i) não existe um teste laboratorial capaz de monitorar sua resposta clínica; (ii) uma vez que as proteases ativadas, responsáveis por seu efeito hemostático, são de curta duração, a hemostasia inicial pode ser seguida de sangramento entre as doses, o que pode dificultar a manutenção da hemostasia; (iii) seu uso associa-se a um risco aumentado de tromboembolismo venoso, infarto do miocárdio e coagulação intravascular disseminada, quando utilizado em doses superiores à dose diária recomendada de 200 UI/kg. Embora o risco absoluto de trombose pareça ser raro (4 a 8 eventos por 10<sup>5</sup> infusões), este aumenta quando o produto é utilizado em pacientes idosos, com cardiopatia isquêmica ou hepatopatia pré-existente, assim como em casos de trauma e/ou cirurgia. O uso simultâneo de antifibrinolíticos (ácido tranexâmico ou ácido épsilon aminocaproico) com CCPa **NÃO É RECOMENDADO** devido ao aumento do risco de trombose com esta associação.

A dose recomendada de CCPa é de 75 a 100 UI/kg/dose, a cada 12 a 24 horas. **A dose diária máxima de CCPa não deve ultrapassar 200 UI/kg/dia**. Dependendo da gravidade do quadro hemorrágico, a dose máxima diária, ou seja, 200 UI/kg, pode ser dividida em 3 doses, ou até 66 UI/kg a cada 8 horas.

Como ainda não existem testes capazes de monitorar a eficácia terapêutica do CCPa, a avaliação clínica periódica do paciente (a cada 8 a 12 horas) torna-se imperativa para o acompanhamento da resposta ao esquema terapêutico utilizado. A diminuição da dor é o primeiro indicador (embora subjetivo), seguido da melhora da função do órgão/membro.

As principais características do CCPa estão resumidas na Tabela 2.

#### 6.2.3. Fator VII ativado recombinante

O fator VII ativado recombinante (FVIIa-r) é produzido através de tecnologia recombinante de DNA em culturas de células renais de crias de *hamster*. Durante o processo de purificação, o FVII é ativado. Uma vez que o FVIIa requer fator tecidual para sua atuação, o FVIIa-r promove a coagulação nos sítios de hemostasia, minimizando o risco de coagulação sistêmica.

O FVIIa-r mostrou-se eficaz em 62%-92% dos episódios hemorrágicos em pacientes com hemofilia e inibidor de acordo com diferentes estudos. A dose padrão recomendada pelo fabricante é de 90 µg/kg ou 4,5 KUI/kg, em *bolus*, endovenosa (infusão de 2 - 5 minutos), podendo ser aumentada até 120 µg/kg ou 6,0 KUI/kg. Sua administração pode ser feita a cada 2, 3, 4, 6, 8 ou 12 horas. Em geral, ao iniciar o tratamento, a administração do FVIIa-r deve ser a cada 2 a 3 horas, seguida de um espaçamento da dose para cada 4, 6, 8 e 12 horas, na dependência da gravidade do evento hemorrágico e da resposta do paciente. A meia-vida curta do FVIIa-r exige uma avaliação periódica do paciente (a cada 2-6 horas) para que se prescreva o intervalo das próximas doses. Estudos anteriores evidenciaram que o uso de **dose única** até 270 µg/kg ou 13,5 KUI/kg, não apresenta risco ao paciente, estando indicada para o tratamento de sangramentos de gravidade leve a moderada.

O FVIIa-r mostrou ter uma boa segurança, mas casos de infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico isquêmico, coagulação intravascular disseminada e outras tromboemboloses foram associadas ao seu uso. Estes eventos são raros, ocorrendo numa frequência de 2,5 a 8,0 eventos por 10<sup>5</sup> infusões. Fatores de risco concomitantes como idade avançada, diabetes mellitus, obesidade, câncer, sedentarismo, doença cardiovascular aterosclerótica e uso simultâneo de CCPa estavam presentes em 80% dos casos de trombose relatados.

Ainda não há exames complementares que permitam monitorizar a eficácia terapêutica do FVIIa-r, o que requer avaliações periódicas da resposta clínica do paciente. Ao contrário do CCP e CCPa, acredita-se que seja seguro o uso concomitante de FVIIa-r com agentes antifibrinolíticos (ácido tranexâmico ou ácido épsilon aminocaproico) e que isto poderia aumentar a sua eficácia nos

casos de cirurgias e sangramentos cutâneo-mucosos. Entretanto, deve haver cautela sobre o uso desta associação em pacientes com os fatores de risco descritos, nos quais há maior probabilidade de ocorrência de trombose.

As principais características do FVIIa-r estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 2. Principais características dos agentes *bypassing* utilizados para tratamento de hemorragia em pacientes com hemofilia e inibidor

Características	Concentrado de fator VII ativado recombinante (FVIIa-r)	Concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa)
Componentes	FVIIa	FII, FIX, FX, FVIIa, FXa
Mecanismo de ação	Ativa fator X na superfície plaquetária	Atua no FXa e FII
Meia-vida	2 a 3 horas	8 a 12 horas
Volume de infusão*	5 mL	Aproximadamente 90 mL
Dose e periodicidade	90-120 microgramas/kg a cada 2-3 horas (ou 270 microgramas/kg 1 vez)	75 a 100 UI/kg a cada 12 a 24 horas (dose máxima diária 200 UI/kg/dia, que pode ser dividida a cada 8 horas)
Eficácia	Aproximadamente 80%	Aproximadamente 80%

\*Baseado em pessoa de 50 kg recebendo 5mg de concentrado de FVII ativado recombinante ou 4000 UI de concentrado de complexo protrombínico ativado

## 7. TRATAMENTO DOS EPISÓDIOS HEMORRÁGICOS EM PACIENTES COM HEMOFILIA A COM INIBIDOR

O tratamento de pacientes com hemofilia que desenvolvem inibidores contra os fatores VIII ou IX da coagulação constitui um dos maiores desafios no tratamento desta doença, tanto do ponto de vista médico quanto fármaco-econômico, devido aos altos custos sociais e econômicos relacionados ao controle desta condição, além do impacto negativo na qualidade de vida do paciente.

Sangramentos em pacientes com hemofilia e inibidor podem evoluir com maior gravidade se não tratados prontamente. Estes pacientes devem ser tratados em centros capacitados para o seu atendimento, com médicos treinados e laboratórios especializados. Em casos de dúvidas, os médicos que atendem estes pacientes devem, sempre que possível, consultar colegas experientes, ainda que de outros estados. Esta iniciativa estimula a troca de experiências e evita condutas iatrogênicas ou negligentes em casos complicados e em situações de sangramentos graves ou cirurgias de emergência.

Na decisão do tratamento dos episódios hemorrágicos nos pacientes com hemofilia e inibidor deve ser avaliado:

- Gravidade do sangramento;
- Título recente e histórico de inibidor;
- Resposta anamnésica e
- Conhecimento da resposta clínica do paciente aos diferentes produtos.

Para orientar o tratamento dos eventos hemorrágicos em pacientes com hemofilia e inibidor, é importante que se classifique a gravidade do sangramento (Tabela 3).

Tabela 3. Características dos sangramentos em hemofilia

Gravidade	Característica	Exemplos
Sangramento leve	sinais e sintomas evidentes de hemorragia, embora a presença desta não comprometa a realização das atividades rotineiras	epistaxe, sangramento de partes moles e cortes superficiais, gengivorragia e sangramento associado à extração dentária sem repercussão hemodinâmica
Sangramento moderado	hemorragia que dificulta a realização de atividades rotineiras	hemartroses agudas, hematúria e hematomas musculares*
Sangramento grave	hemorragia que implique em risco de morte, de perda de um membro ou órgão ou de uma função importante do corpo	sangramento de sistema nervoso central, tóraco-abdominal, retroperitônio ou gastrointestinal; hemorragia intra-ocular; sangramento de região cervical e de assoalho de língua; trauma grave; hemartroses de grande porte; hematomas de grupos musculares extensos** e qualquer outro sangramento com repercussão hemodinâmica

\*exceto de íleo-psoas ou de grupos musculares se associado à síndrome compartimental; \*\*de íleo-psoas ou de grupos musculares associados à síndrome compartimental, tais como antebraço, panturrilha e pescoço.

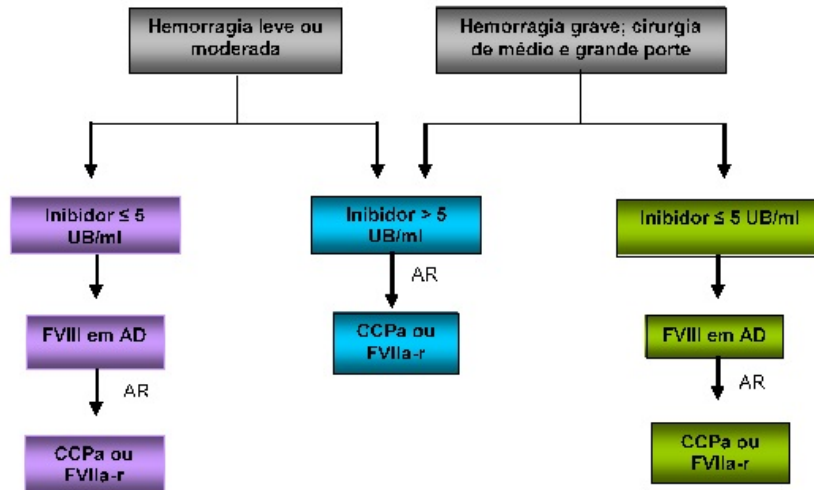
### 7.1. Tratamento das hemorragias de leve a moderada intensidade na hemofilia A

#### 7.1.1. Em pacientes com hemofilia A e inibidores de baixa resposta

Doses dobradas de concentrado de fator VIII podem ser eficazes, embora doses ainda mais altas possam ser necessárias. A resposta a este tratamento pode ser facilmente monitorada com teste de atividade de fator VIII 1 hora após a infusão. O tempo de tratamento é, em geral, de 1 a 3 dias. Se não houver resposta clínica à infusão de altas doses de fator VIII, evidenciado por sangramento

persistente, manutenção ou piora da dor/disfunção do órgão comprometido ou, ainda, atividade de fator VIII inferior à desejada (30% a 40%), recomenda-se tratar o paciente com agentes *bypassing*, de acordo com o fluxograma 1.

Fluxograma 1. Tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores



Abreviações: **UB**, unidades Bethesda; **FVIII em AD**, fator VIII em altas doses; **AR**, ausência de resposta; **CCP**, concentrado de complexo protrombínico; **CCPa**, concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado; **FVIIa-r**, fator VII ativado recombinante

Obs:

1. Se não houver resposta a FVIII em AD, isto é, havendo sangramento persistente ou uma elevação dos títulos de inibidores, deve-se mudar o tratamento tal como sugerido para hemorragia grave com inibidor > 5 UB/ml.

2. Naqueles centros onde não há condição de se avaliar a evolução do tratamento com atividade de fator VIII e titulação de inibidores, a orientação anterior de tratamento com fator VIII fica comprometida.

#### 7.1.2. Em pacientes com hemofilia A e inibidores de alta resposta

As hemorragias de leve a moderada intensidade em pacientes com inibidor de alta resposta devem ser tratadas com CCPa ou FVIIa-r, tal como descrito no Fluxograma 1.

#### 7.2. Tratamento das hemorragias de grave intensidade na hemofilia A

##### 7.2.1. Em pacientes com hemofilia A e inibidores de baixa resposta

O tratamento com altas doses de concentrado de fator VIII deve ser inicialmente usado, utilizando-se um dos seguintes esquemas:

a) dobrar a dose de concentrado de fator VIII utilizado ou

b) utilizar dose inicial de 100 UI/kg de concentrado de fator VIII ou dose inicial igual à dose neutralizante + incrementante com uma manutenção de 50 a 100 UI/kg a cada 12 horas, ou, mais raramente, a cada 8 horas. Reavaliar e mudar de esquema se necessário.

Dose neutralizante = título de inibidor (UB/ml) x volume plasmático (ml)

Volume plasmático aproximado é de 40ml/kg

Dose incrementante = 30 a 100 UI/kg dependendo da gravidade do sangramento

c) Uma outra opção é utilizar infusão contínua (consultar Manual de Hemofilias, Ministério da Saúde, 2015), iniciando com 5 UI/kg/hora, podendo chegar a 10 UI/kg/hora de concentrado de fator VIII, seguido de uma dose em bolo inicial de 50 a 100UI/kg.

Recomenda-se manter níveis de atividade de fator VIII acima de 50% nos primeiros dias e, após, 30% a 40% quando a hemorragia estiver sob controle.

Se não houver resposta às altas doses de concentrado de fator VIII, evidenciado por sangramento persistente ou elevação dos títulos de inibidores, deve-se mudar o tratamento, tal como descrito no fluxograma 2, para hemorragia grave com inibidor > 5 UB/ml.

##### 7.2.2. Em pacientes com hemofilia A e inibidores de alta resposta

Os principais produtos utilizados nesta situação e suas respectivas doses são:

- CCPa: máximo de 200 UI/kg/dia dividido em 2 ou 3 doses pelo tempo que se julgar necessário para controlar a hemorragia;

- FVIIa-r: 90 µg/kg ou 4,5 KUI/kg em bolo a cada 2-3 horas nas primeiras 24 horas. A seguir, deve-se prolongar os intervalos para cada 3, 4, 6 ou 8 horas pelo tempo que se julgar necessário para controlar a hemorragia.

Em pacientes com sangramentos que não respondem às medidas acima, pode-se discutir o uso sequencial de CCPa e FVIIa-r. Este uso tem sido relatado em casos isolados, embora sua eficácia não tenha sido ainda testada em estudos controlados. Talvez por mecanismos de ação distintos, ainda não totalmente esclarecidos, o efeito do CCPa e FVIIa-r pode ser sinérgico. Entretanto, esta associação deve ser usada com cautela devido ao risco aumentado de trombose e coagulação intravascular disseminada (CIVD).

CCPa e FVIIa-r apresentaram eficácia similar no tratamento de hemartroses, podendo ocorrer variabilidade na resposta aos produtos no mesmo indivíduo. A observação clínica mostra que pacientes que não respondem ao CCPa podem responder a FVIIa-r e vice-versa e que a resposta pode variar de tempos em tempos.

### 7.3. Tratamento das diversas condições hemorrágicas em pacientes com hemofilia a e inibidores de alta resposta

O tratamento do paciente com hemofilia congênita e inibidores é bastante complexo e deve ser individualizado. Vale ainda ressaltar as questões que são críticas relacionadas à condução dos episódios hemorrágicos nessa situação: (i) tratamento precoce, portanto o acesso ao tratamento adequado deve ser facilitado e prontamente administrado; (ii) individualização do tratamento, ou seja levar em consideração a resposta clínica individual a cada produto, histórico e título atual do inibidor e tipo e gravidade de evento hemorrágico são pontos fundamentais na escolha do tratamento adequado; (iii) avaliação da resposta clínica ao tratamento instituído frequente, uma vez que a resposta pode variar e nem sempre é previsível.

Uma tentativa de padronização mínima é sugerida abaixo para as hemorragias mais comuns em pacientes com hemofilia. Lembrar que exames de ecografia e/ ou tomografia ao diagnóstico, assim como a realização destes exames para acompanhamento da evolução do quadro são de suma importância em casos de hematomas musculares, intracavitários e hemorragia de sistema nervoso central.

#### a) Hemartrose de leve ou moderada intensidade

CCPa 75 a 100 UI/kg, 1 a 3 doses de acordo com evolução

FVIIa-r 90 µg/kg, 1 a 3 doses com 2 a 3 horas de intervalo ou 180 a 270 µg/kg dose única, dependendo do sangramento

#### b) Hemartroses de grave intensidade

CCPa 75 a 100 UI/kg a cada 12 ou 24 horas de intervalo por 3 a 5 dias, com reavaliação em 24 horas se a resposta não for adequada.

FVIIa-r 90µg/kg a cada 2 a 3 horas de intervalo até a melhora dos sintomas clínicos (média de 3 doses). Se houver necessidade de mais doses, o intervalo entre as doses pode ser espaçado.

#### c) Hematomas musculares de leve gravidade

CCPa 50 a 75 UI/kg, 1 dose

FVIIa-r 90 µg/kg 1 a 3 doses com 2 a 4 horas de intervalo

d) Hematomas musculares de moderada ou grave intensidade (exclui hematoma de íleo-psoas, panturrilha, pescoço e antebraço)

CCPa 75 a 100 UI/kg a cada 12 ou 24 horas de intervalo por 3 a 5 dias

FVIIa-r 90 µg/kg a cada 2 horas (3 doses), cada 3 horas (3 doses), cada 4 horas e após 6 horas de intervalo por 3 a 5 dias.

#### e) Hematoma de íleo-psoas, panturrilha, retroperitônio, pescoço e antebraço

CCPa 75 a 100 UI/kg a cada 12 horas por 3 dias e após a cada 24 horas até completar 7 a 14 dias de reposição.

FVIIa-r 90 µg/kg a cada 2 horas (6 doses), 3 horas (6 a 12 doses), 4 horas (6 a 12 doses) e após a cada 6 horas de intervalo por 10 a 14 dias de reposição.

#### f) Hemorragia de Sistema Nervoso Central

Semelhante ao esquema de reposição de cirurgias de médio e grande porte

CCPa 100 UI/kg a cada 12 horas por 3 a 5 dias, após 75 UI/kg a cada 12 horas por mais 3 dias e após 75 a 100 UI/kg 1 vez por dia até completar 10 a 14 dias de reposição.

FVIIa-r 90 µg/kg a cada 2 horas (12 a 24 doses), 3 horas (8 doses), 4 horas (6 a 12 doses) e após a cada 6 horas de intervalo por 10 a 14 dias de reposição.

#### g) Hematúria

Deve ser **sempre** tratada com hidratação vigorosa por 1 a 3 dias, medida que pode coibir a hemorragia em alguns casos. Quando é necessária a reposição com concentrado de fator, deve-se, antes da dose de reposição, administrar soro fisiológico 0,9% endovenoso.

CCPa 75 a 100 UI/kg 1 vez ao dia por 1 a 3 dias

FVIIa-r 90 µg/kg 1 a 3 doses, com 2 a 4 horas de intervalo

### 7.4. CIRURGIAS

As recomendações variam conforme a complexidade dos procedimentos e a resposta individual do paciente (conforme discutido anteriormente).

a) Cirurgias de pequeno porte. Nos casos de pequenas cirurgias, tais como extração dentária, em pacientes com inibidor de baixa resposta, pode-se utilizar concentrado de fator VIII em altas doses tal como descrito previamente. Nos pacientes com inibidor de alta resposta deve-se utilizar CCPa ou FVIIa-r. No caso de sangramento mucoso, antifibrinolíticos por via oral podem ser administrados com intervalo superior a 8 a 12 horas após a infusão de CCPa. O antifibrinolítico tópico pode ser também utilizado em procedimentos cirúrgicos orais na forma de bochecho ou aplicação do comprimido triturado (pasta) na ferida.

b) Cirurgias de médio e grande porte. As cirurgias de médio e grande porte são tratadas de forma semelhante às hemorragias graves. Se o título de inibidor é de baixa resposta, o fator VIII em altas doses deve ser preferencialmente utilizado.

CCPa e FVIIa-r oferecem uma hemostasia efetiva em 80% a 90% dos pacientes com inibidor de alta resposta, submetidos a cirurgia de médio e grande portes, quando utilizados de forma semelhante ao tratamento para hemorragias graves.

- CCPa 100 UI/kg a cada 12 horas por 3 a 5 dias, após 75 UI/kg a cada 12 horas por mais 3 dias e após 75 a 100 UI/kg 1 vez por dia até completar 10 a 14 dias de reposição. A dose do CCPa não deve ultrapassar 200 U/kg/ dia.

- FVIIa-r 120 µg/kg seguida de 90 µg/kg a cada 2 horas (12 a 24 doses), 3 horas (8 doses), 4 horas (6 a 12 doses) e após a cada 6 horas de intervalo por 10 a 14 dias de reposição; o espaçamento das doses deve ocorrer o mais breve possível com a avaliação contínua do paciente, antes da próxima infusão.

Como não existe exame laboratorial para monitorar a terapia com agentes *bypassing*, pode-se utilizar como alternativa o monitoramento do nível de hemoglobina e a perda de sangue. Os testes de avaliação global da hemostasia, como geração de trombina e tromboelastografia (TEG ou ROTEM) podem ser usados para monitorar a resposta e são utilizados por alguns especialistas na programação e condução desses casos. No entanto, não há uma padronização para essa finalidade e os resultados são controversos.



A indicação de cirurgias eletivas de médio e grande portes deve ser feita com cautela, avaliando principalmente a resposta prévia do paciente aos agentes *bypassing* disponíveis. O procedimento deverá ser sempre realizado em serviço assistencial que possua equipe multiprofissional com experiência no tratamento de pacientes com hemofilia e inibidor. O serviço deve, ainda, contar com suporte laboratorial adequado e equipe cirúrgica experiente. Um termo de consentimento informado deve ser assinado pelo paciente ou o responsável previamente ao procedimento.

## 8. TRATAMENTO DE EPISÓDIOS HEMORRÁGICOS EM PACIENTES COM HEMOFILIA B E INIBIDORES

A opção de tratamento nestes pacientes dependerá da gravidade do sangramento e da presença de histórico de reação alérgica ao fator IX. As reações alérgicas podem se apresentar como urticária, angioedema, broncoespasmo, hipotensão e anafilaxia. Estas reações podem aparecer no mesmo momento do aparecimento do inibidor ou após infusões de concentrado de fator IX.

### 8.1. Pacientes com hemofilia B sem história de reações alérgicas ao fator IX

Pacientes com inibidores de baixo título podem responder à infusão de concentrado de fator IX. Nos sangramentos leves a moderados, a dose inicial recomendada é de 100-200 UI/kg seguido de 50-100 UI/kg a cada 12 ou 24 horas até o controle da hemorragia (em geral, 1 a 3 dias). Se a resposta for inadequada, o tratamento deve ser trocado para CCPa ou FVIIa-r.

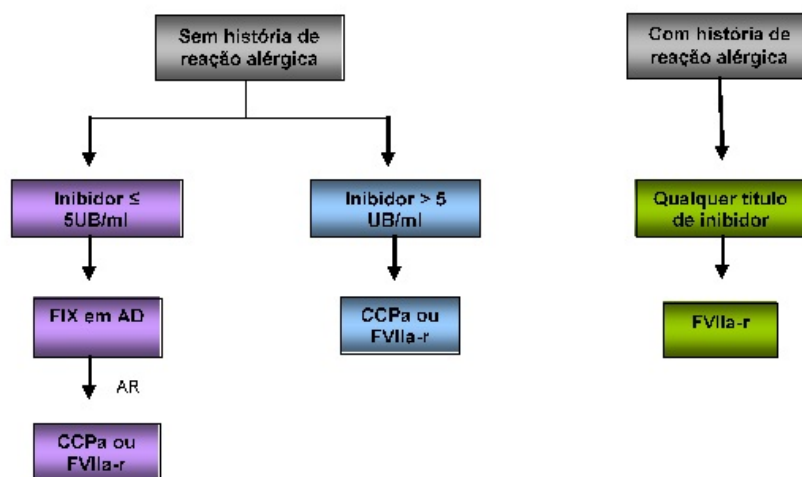
Sangramentos graves em pacientes com inibidor de alta resposta devem ser tratados com CCPa ou FVIIa-r com doses semelhantes às citadas para tratamento de hemorragias na hemofilia A com inibidor de fator VIII (Fluxograma 3).

O risco de resposta anamnésica ou aumento dos títulos de inibidores e anafilaxia devem ser lembrados quando o CCPa for utilizado para o tratamento destes pacientes, uma vez que esse produto possui fator IX em sua composição.

### 8.2. Pacientes com hemofilia B e história de reação alérgica

Devido à possibilidade de recorrência de reações alérgicas após a administração de concentrados contendo fator IX, o FVIIa-r é recomendado como tratamento de escolha neste grupo de pacientes (Fluxograma 2). As doses de FVIIa-r são semelhantes às aquelas utilizadas para o tratamento de hemorragia em pacientes com hemofilia A e inibidores.

Fluxograma 2. Tratamento de pacientes com hemofilia B e inibidores



Abreviações: **UB**, unidades Bethesda; **FIX em AD**, fator IX em altas doses; **AR**, ausência de resposta; **CCP**, concentrado de complexo protrombínico; **CCPa**, concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado; **FVIIa-r**, fator VII ativado recombinante

## 9. PROFILAXIA INTERMITENTE EM PACIENTES COM HEMOFILIA E INIBIDOR

A profilaxia intermitente com agentes *bypassing* refere-se ao uso destes agentes por tempo limitado (3 a 12 meses) após a ocorrência de um sangramento grave (por exemplo, sangramento de sistema nervoso central), de articulação-alvo ou por curto período no início da IT.

A profilaxia com agentes *bypassing* para os pacientes com inibidor de alta resposta não apresenta a mesma eficácia que a profilaxia realizada com os concentrados de fator, nos pacientes com hemofilia sem inibidor. As taxas de redução de sangramento com a profilaxia variam de 59% a 79%, sendo, portanto, inferiores ao observado em pacientes com hemofilia sem inibidor. Dessa maneira, as indicações de profilaxia em pacientes com inibidores devem ser discutidas individualmente. Além disso, a profilaxia intermitente apresenta um custo extremamente elevado e a sua indicação deve ser individualizada.

A profilaxia intermitente com FVIIa-r ou CCPa está indicada na fase inicial da IT naqueles pacientes que apresentam fenótipo hemorrágico, enquanto o título do inibidor estiver maior que 5UB/ml. Uma vez que os pacientes atinjam este nível de inibidor, a profilaxia deve ser imediatamente suspensa.

Outra indicação para profilaxia intermitente é para os pacientes que falharam a IT e estão apresentando sangramentos recorrentes. A dose da profilaxia com o CCPa é de 50 a 85 UI/kg 3x/semana ou em dias alternados, e a dose da profilaxia com FVIIa-r é de 90 µg/kg em dias alternados ou até diariamente, conforme avaliação individual.

É importante ressaltar que todo paciente com hemofilia A e inibidor de alta resposta que demande uso de agentes *bypassing* para o tratamento dos eventos hemorrágicos deve ser considerado candidato para realização de IT.

independentemente da idade, caso a mesma ainda não tenha sido realizada.

## 10. PROFILAXIA SECUNDÁRIA DE LONGA DURAÇÃO EM PACIENTES COM HEMOFILIA E INIBIDOR

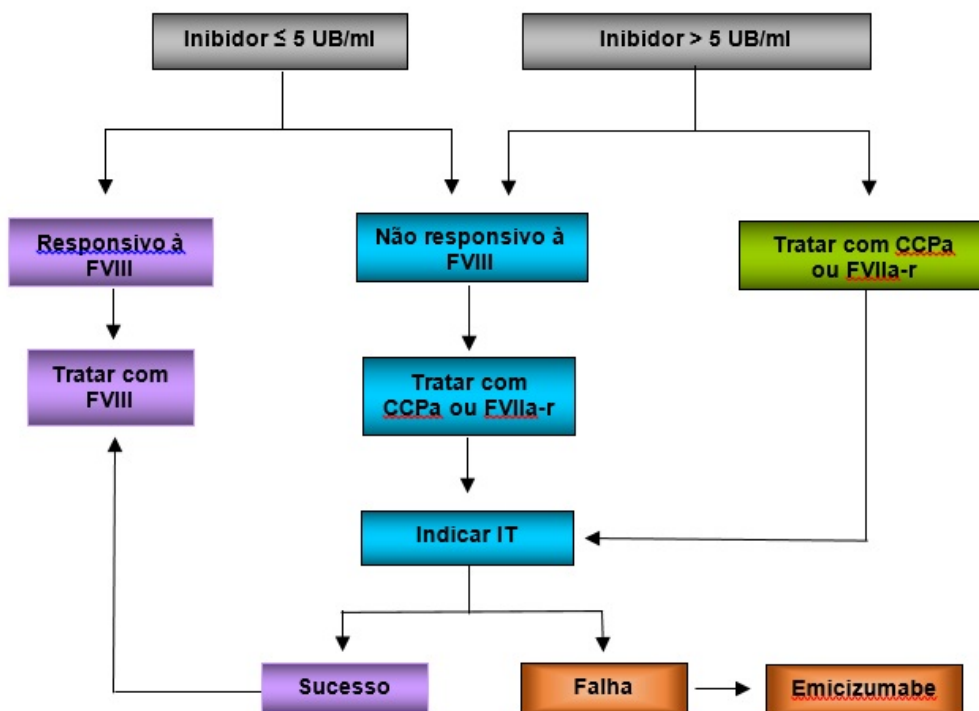
Embora a profilaxia secundária de longa duração em pacientes com hemofilia sem inibidor seja a recomendação padrão-ouro para o tratamento das hemofilias graves, o mesmo não ocorre com pacientes com hemofilia que desenvolveram inibidor.

Em estudos com pacientes com hemofilia e inibidor, os agentes *bypassing* foram capazes de reduzir a frequência de hemorragias e melhorar os parâmetros de qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, os pacientes continuaram a ter sangramento em uma frequência significativa e bastante superior quando comparado ao tratamento de pessoas com hemofilia A ou B sem inibidor em profilaxia. Aliado a esta baixa eficácia, o custo do tratamento é bastante elevado, o que leva a um custo-benefício contraindicativo.

Ressalta-se, novamente, que todo paciente com hemofilia A e inibidor de alto título/alta resposta que demande uso de agentes *bypassing* para o tratamento dos eventos hemorrágicos deve ser considerado candidato para realização de IT, independentemente da idade, caso a mesma ainda não tenha sido realizada (Fluxograma 3).

**Para os pacientes com hemofilia A e inibidor de alto título/alta resposta que falharam a IT, o emicizumabe será o tratamento de escolha (Fluoxograma 3).** Seu uso deverá seguir orientação do *Protocolo de Uso de Tratamento de Indivíduos com Hemofilia A e Inibidores ao Fator VIII Refratários ao Tratamento de Imunotolerância*, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, disponibilizado nos veículos de comunicação do Ministério da Saúde e na Biblioteca Virtual em Saúde (<http://bvsm.s.saude.gov.br>).

Fluxograma 3. Manejo dos inibidores nos pacientes com hemofilia A



Abreviações: **UB**, unidades Bethesda; **FVIII**, fator VIII; **CCPa**, concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado; **FVIIa-r**, fator VII ativado recombinante; **IT**, imunotolerância

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abshire T, Kenet G. Recombinant factor VIIa: a review of efficacy, dosing regime and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or factor IX inhibitor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2004; 2: 899-909.
2. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J and Berntorp E. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109: 546-51.
3. Astermark J, Rocino A, Von Depka M, Van Den Berg H M, Gringeri A, Mantovani L G, Morado M, Garrido R P, Schiavoni M, Villar A and Windyga J. Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13: 38-45.
4. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, Blanchette VS, Collins PW, Dimichele D, Escuriola C, Hay CRM, Hoots WK, Leissinger CA, Negrier C, Oldenburg J, Peerlinck K, Reding MT and Hart C. Inhibitor treatment in haemophiliacs A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl. 6), 1–7.
5. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, d'Oiron R, Goulet V, Guillet, B, Heritier V, Milien V, Rothschild C, Roussel Robert V, Vinciguerra C. & Goudemand J; FranceCoagNetwork. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood* 2014; 124:3398–408.
6. Carpenter SL, Khair K, Gringeri A, Valentino LA. Prophylactic bypassing agent use before and during immune tolerance induction in patients with haemophilia A and inhibitors to FVIII. *Haemophilia* 2018;24:570-7. doi: 10.1111/hae.13534.
7. Castaman G, Fijnvandraat K. Molecular and clinical predictors of inhibitor risk and its prevention and treatment in mild hemophilia A. *Blood* 2014; 9:124:2333-6.
8. Chai-Adisaksopha C, Nevitt SJ, Simpson ML, Janbain M, Konkle BA. Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 25:9:CD011441. doi: 10.1002/14651858.CD011441.pub2.

9. Collins P, Palmer B, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M & Hay CR; UK Haemophilia Centre Doc-tors' Organization. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe hemophilia A, 2000-2011. *Blood* 2014; 124, 3389–97.
10. 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.
11. Cormier M, Batty P, Tarrant J, Lillicrap D. Advances in knowledge of inhibitor formation in severe haemophilia A. *Br J Haematol.* 2020;189:39-53. doi: 10.1111/bjh.16377.
12. Delignat S, Rayes J, Russick J, Kaveri SV, Lacroix-Desmazes S; ABIRISK consortium. Inhibitor Formation in Congenital Hemophilia A: an Immunological Perspective. *Semin Thromb Hemost.* 2018; 44:517-30. doi: 10.1055/s-0038-1657777.
13. Ehrlich HJ, Henzl MJ and Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002; 8: 83-90.
14. Garagiola I, Palla R, Peyvandi F. Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Thromb Res.* 2018;168:20-27. doi: 10.1016/j.thromres.2018.05.027.
15. Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, de Kleijn P, Bedford M, Batorova A, Blatný J, Jansone K; European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD). European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 27;13:66. doi: 10.1186/s13023-018-0800.
16. Girolami A, Luzzato G, Varvarikis C, Pellati D, Sartori R, Girolami B. Main clinical manifestations of a bleeding diathesis: an often disregarded aspect of medical and surgical history taking. *Haemophilia* 2005; 11: 193-202.
17. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E, Chambost H, Kurnik K, Liesner R, Petrini P, Platokouki H, Altisent C, Oldenburg J, Nolan B, Garrido RP, Mancuso ME, Rafowicz A, Williams M, Clausen N, Middelburg RA, Ljung R, van der Bom JG; PedNet and Research of Determinants of INhibitor development (RODIN) Study Group. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood.* 2013 16;121:4046-55.
18. Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, Astermark J, de Groot PG, Margaglione M, Thompson AR, van Heerde W, Boekhorst J, Miller CH, le Cessie S, van der Bom JG. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2012 Mar 22;119:2922-34.
19. Gouw SC, van der Bom JG and van den Berg HM, for the CANAL Study group. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood.* 2007; 109: 4648-54.
20. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, Ettinghausen CE, Tedgard U and van den Berg HM, for the CANAL Study group. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood.* 2007; 109: 4693-97.
21. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid A R, Claeysens-Donadel S, van Geet C, Kenet G, Mĕakiperanaa A, Molinari AC, Muntean W, Kobelt R, Rivard G, Santagostino E, Thomas A & van den Berg H.M.; PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *New England Journal of Medicine* 2013; 368, 231–9.
22. Hay CRM, Baglin TP, Collins PW, Hill FG, Keeling DM. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKCHDO). *British Journal of Haematol* 2000; 111: 78-90.
23. Hay CRM, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The Diagnosis and Management of Factor VIII and IX Inhibitors: A Guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation (UKHCDO). *British Journal of Haematology* 2006; 133 (6), 591–605.
24. Jardim LL, Chaves DG, Rezende SM. Development of inhibitors in hemophilia A: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 26;4:752-60. doi: 10.1002/rth2.12335.
25. Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. *Blood.* 2014 27;124:3365-72.
26. Kitchen S, McCraw A. Diagnosis of Haemophilia and other bleeding disorders – A Laboratory Manual. Prepared for The World Federation of Hemophilia Laboratory Sciences Committee. 2000.
27. Leissinger CA, Singleton T, Kruse-Jarres R. How I use bypassing therapy for prophylaxis in patients with hemophilia A and inhibitors. *Blood.* 2015 9;126(2):153-9.
28. Lloyd Jones M, Wight J, Paisley S, Knight C. Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9: 464-520.
29. Ljung RCR. How I manage patients with inherited haemophilia A and B and factor inhibitors. *Br J Haematol.* 2018 Feb;180:501-10. doi: 10.1111/bjh.15053.
30. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: A review. *Haemophilia.* 2018;24:186-197. doi: 10.1111/hae.13424.
31. Oldenburg J, El-Maarri O and Schwaab. Inhibitor development in correlation to factor VIII genotypes. *Haemophilia* 2002, 8 (Suppl. 2), 23-29.
32. Peyvandi, F., Mannucci, P.M., Garagiola, I., El-Beshlawy, A., Elalfy, M., Ramanan, V., Eshghi, P., Hanagavadi, S., Varadarajan, R., Karimi, M., Manglani, M.V., Ross, C., Young, G., Seth, T., Apte, S., Nayak, D.M., Santagostino, E., Man-cuso, M.E., Sandoval Gonzalez, A.C., Mahlangu, J.N., Bonanad Boix, S., Cerqueira, M., Ewing, N.P., Male, C., Owaidah, T., Soto Arellano, V., Kobrinsky, N.L., Majumdar, S., Perez Garrido, R., Sachdeva, A., Simpson, M., Thomas, M., Zanon, E., Antmen, B., Kavakli, K., Manco-Johnson, M.J., Martinez, M., Marzouka, E., Mazzucconi, M.G., Neme, D., Palomo Bravo, A., Paredes Aguilera, R., Prezotti, A., Schmitt, K., Wicklund, B.M., Zulfikar, B. & Rosendaal, F.R. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *New England Journal of Medicine* 2016; 374, 2054–64.
33. Peyvandi F, Ettinghausen CE, Goudemand J, Jiménez-Yuste V, Santagostino E, Makris M. New findings on inhibitor development: from registries to clinical studies. *Haemophilia.* 2017; 23 Suppl 1:4-13. doi: 10.1111/hae.13137.
34. Rezende SM, Rodrigues SH, Brito KN, da Silva DL, Santo ML, Simões BJ, Genovez G, Melo HT, Araújo JP, Barca DA; HEMOVIDAweb Coagulopatias Study Group. Evaluation of a web-based registry of inherited bleeding disorders: a descriptive study of the Brazilian experience with HEMOVIDAweb Coagulopatias. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 10;12:27. doi: 10.1186/s13023-016-0560-6.
35. Roberts HR, Monroe DM, White GC. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood* 2004; 104: 3858-64.

36. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, Baldacci E, Ferretti A, Riccardi F, Tagliaferri A. Inhibitors in Hemophilia B. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44:578-89. doi: 10.1055/s-0038-1660817.

37. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, 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;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046.

38. Strandberg K, Astermark J. The role of the laboratory in diagnosis and management of inhibitory antibodies in haemophilia. *Haemophilia*. 2018;24 Suppl 6:9-14. doi: 10.1111/hae.13474.

39. Tjonnfjord GE. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) treatment during surgery in patients with inhibitors to FVIII/IX; the updated Norwegian experience. *Haemophilia* 2004; 10 (suppl 2): 41-5.

40. Verbruggen B, Giles A, Samis J, Verbeek K, Mensink E, Novakova I. The type of factor VIII deficient plasma used influences the performance of the Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII inhibitors. *Thromb Haemost*. 2001; 86: 1435-9.

41. 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*. 1995; 73: 247-51.

42. White GC, Rosendaal F, Aledort L M, Lusher J M, Rothschild C, Ingerslev J, on behalf of the Factor VIII and Factor IX Subcommittee. Scientific and Standardization Committee Communication: Definitions in Hemophilia. On behalf of the Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, 2000.

#### ANEXO 1

Quadro 1. Lista de produtos adquiridos pelo Ministério da Saúde para o tratamento de pacientes com hemofilia e inibidor\*

Medicamento	Apresentação
Concentrado de fator VIII	Frascos de 250 UI, 500UI e 1000UI
Concentrado de fator IX	Frascos de 250 UI, 500 UI e 1000UI
CCPa	Frascos de 500 UI, 1000 UI e 2500UI
Concentrado de FVIIa-r	Frasco-ampola de 50 KUI** (1 mg), 100 KUI (2 mg) e 200 KUI (4 mg)
Ácido tranexâmico	Comprimidos de 250 mg
Emicizumabe	Frasco-ampolas de 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) e 150 mg em 1,0 mL (150 mg por mL)

\*Referente ao ano de 2020. \*\* 1 KUI equivale a 1000 UI.

Abreviações: **UI**, unidades internacionais; **CCP**, concentrado de complexo protrombínico; **CCPa**, concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado; **FVIIa-r**, fator VII ativado recombinante;

#### ANEXO 2

#### FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE FATOR VII ATIVADO RECOMBINANTE (VIA SISTEMA HEMOVIDA WEB COAGULOPATIAS)

#### IDENTIFICAÇÃO

Centro do Tratamento:

Código do Paciente:

Nome do Paciente:

Data de Nascimento: / /                      Peso:

#### CONDIÇÃO CLÍNICA

1. Hemofilia congênita

Tipo A ( )    Tipo B ( )

Inibidor: Alta Resposta ( ); Baixa Resposta ( ); Título do Inibidor: ( ) ; Data: / /

Está em imunotolerância? Sim ( )    Não ( )

Reação Alérgica ao Concentrado de Fator: Sim ( )    Não ( )

Caso a resposta seja positiva, qual o concentrado de fator (tipo, nome comercial) está associado à reação alérgica?

Descreva a manifestação clínica da reação alérgica:

2. Deficiência congênita de fator VII Nível de FVII:C

História de hemorragia? Sim ( ) Não ( ). Qual?

3. Outras doenças hemorrágicas: qual?

Descreva o quadro clínico que motivou a solicitação do concentrado de rFVIIa, citando também os tratamentos instituídos:

Dose, intervalo e duração do tratamento previsto

( ) KUI ( ) mcg ( ) de ( ) horas por ( ) dias;

( ) KUI ( ) mcg ( ) de ( ) horas por ( ) dias;

( ) KUI ( ) mcg ( ) de ( ) horas por ( ) dias;

( ) KUI ( ) mcg ( ) de ( ) horas por ( ) dias.

Quantitativo total solicitado:

O preenchimento de todos os campos é imprescindível e agilizará a liberação do produto.

Médico Solicitante:	
Local e Data	Assinatura e Carimbo do Profissional:
Autorização de Liberação do Fator rVIIa	Quantidade
	Autorizado por:
	Data:

ANEXO 3  
FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE EMICIZUMABE  
(VIA SISTEMA HEMOVIDA WEB COAGULOPATIAS)

IDENTIFICAÇÃO

Centro de Tratamento:

Código do Paciente:

Nome do Paciente:

Data de Nascimento:

Peso:

Data do peso:

CONDIÇÃO CLÍNICA

1. Hemofilia A congênita e tratamento de imunotolerância

Leve ( ) Moderada ( ) Grave ( )

Realizou imunotolerância? Sim ( ) Não ( )

Data de início da imunotolerância

Data de término da imunotolerância

2. Dados sobre falha à imunotolerância ou recidiva do inibidor

2.1. Se falha à imunotolerância: Sim ( ) Não ( )

Último título do Inibidor:

( ) UB/mL

Data:

Em uso de:

rFVIIa ( )

CCPa ( )

FVIII ( )

2.2. Se recidiva do inibidor: Sim ( ) Não ( )

Primeiro título de inibidor acima de 0,6 UB/mL após sucesso total: ( ) UB/mL Data:

Último título do Inibidor: ( ) UB/mL Data:

Em uso de: rFVIIa ( ) CCPa ( ) FVIII ( )

### 3. Uso do emicizumabe

Dose e intervalo do tratamento

( ) mg - a cada ( ) 1 semana ; ( ) 2 semanas

O preenchimento de todos os campos é imprescindível e agilizará a liberação do produto.

Médico Solicitante:	
Local e Data	Assinatura e Carimbo do Profissional:
Autorização de Liberação do Fator Emicizumab	Quantidade
	Autorizado por:
	Data:



Documento assinado eletronicamente por **Sergio Yoshimasa Okane, Secretário(a) de Atenção Especializada à Saúde**, em 14/09/2021, às 14:26, 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](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0022660833** e o código CRC **85B56AA4**.