



Brasília, DF | Fevereiro de 2026

Relatório de Recomendação

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

Protocolo de Uso

emicizumabe para tratamento de crianças de 0 a 6 anos com hemofilia A sem inibidores do fator VIII da coagulação sanguínea

2026 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e da Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E

DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

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

Relatório Preliminar

Marco Legal

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

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

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

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE).

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por dezessete membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da SCTIE – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS, Conselho Nacional de Saúde – CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde – CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB, Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats e organização da sociedade civil, constituída há mais de 2 (dois) anos e atuante na área da respectiva especialidade ou patologia. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

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

Apresentação

A proposta de elaboração do Protocolo de Uso do emicizumabe para tratamento de crianças de 0 a 6 anos com hemofilia A sem inibidores do fator VIII da coagulação sanguínea é uma demanda proveniente da Portaria SCTIE/MS nº 94 de 26 de dezembro de 2025, que incorporou ao SUS, o emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT presentes na 148ª Reunião da Conitec, realizada no dia 6 de fevereiro de 2026, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

ANEXO

PROTOCOLO DE USO

EMICIZUMABE PARA TRATAMENTO DE CRIANÇAS DE 0 A 6 ANOS COM HEMOFILIA A SEM INIBIDORES DO FATOR VIII DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

1. INTRODUÇÃO

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

A prevenção das hemartroses e de outros episódios hemorrágicos observados em indivíduos com hemofilia é realizada por meio da **profilaxia**, que consiste na reposição contínua e regular do fator de coagulação. Essa intervenção deve ser iniciada na ausência de doença articular documentada, **antes do sangramento articular** e antes dos **3 anos de idade**.

A implementação da profilaxia na população pediátrica representa um desafio relevante, especialmente devido à dificuldade de acesso venoso, que constitui um importante obstáculo para o início precoce do tratamento, além de impactar negativamente a adesão. A baixa adesão terapêutica pode resultar em episódios hemorrágicos graves, com repercussões sobre o desenvolvimento neuropsicomotor da criança e prejuízo significativo à qualidade de vida do paciente e de sua família.

A principal complicação do tratamento da hemofilia A é o desenvolvimento de inibidores, que são aloanticorpos direcionados contra o fator VIII infundido durante o tratamento de reposição. A incidência cumulativa de inibidor é de 20% a 35%, sendo mais incidente em pacientes com a forma grave da doença. Uma vez presentes, os inibidores interferem na resposta aos sangramentos, levando à ineficiência dos concentrados de fator VIII ^{2,3}.

Em vários países, o uso do medicamento emicizumabe é aprovado para profilaxia de hemorragias em pacientes com hemofilia A congênita com e sem inibidor^{4,5,6}. No Brasil, o medicamento é aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para profilaxia em

adultos e crianças com hemofilia A com ou sem inibidores do fator de coagulação VIII. A profilaxia com **emicizumabe** possibilita o início precoce do cuidado profilático, com melhor adesão ao tratamento, favorecendo o crescimento e desenvolvimento adequados, além de proporcionar melhora da qualidade de vida das crianças com hemofilia.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios e procedimentos de uso do emicizumabe para o tratamento profilático de crianças com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem inibidores do fator de coagulação VIII e até 6 anos de idade no início do tratamento. O público-alvo deste Protocolo são profissionais da saúde envolvidos no cuidado integral desses indivíduos, no âmbito da atenção primária e da atenção especializada à saúde, bem como, gestores da saúde, com vistas a subsidiar as decisões clínicas e otimizar a qualidade do cuidado ofertado a esses pacientes.

2. METODOLOGIA

A elaboração deste Protocolo foi realizada a partir de consenso de especialistas, que apesar de não seguir um processo de revisão formal das evidências disponíveis, se baseia no conhecimento coletivo de profissionais com ampla experiência clínica e científica. Além disso, todas as discussões e recomendações realizadas foram embasadas por evidências científicas.

Para tal, a Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET) da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) do Ministério da Saúde solicitou a participação de profissionais hematologistas e hematopediatras com experiência no tratamento da Hemofilia A, incluindo representantes do Ministério da Saúde e de hemocentros no Brasil e considerou o Relatório de Recomendação nº 1062/2025, referente à incorporação do emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS). Entre os meses de fevereiro e setembro de 2025, a CGSH/DAET organizou encontros virtuais por videoconferência com especialistas para revisão do protocolo. Os especialistas discutiram as orientações, até a obtenção de um consenso. Detalhes adicionais são apresentados no **Apêndice 1**. O histórico de alterações encontra-se descrito no **Apêndice 2**.

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

– D66 Deficiência hereditária do fator VIII

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da hemofilia A sem inibidor é feito pela combinação de história clínica de sangramentos pessoal ou familiar, exames laboratoriais de coagulação (tempo de tromboplastina parcial ativada – TTPa) e pela dosagem do fator VIII, confirmando níveis reduzidos, grave e moderado com fenótipo grave (até 2,0%) e sem evidência de anticorpos neutralizantes.

4.1. Diagnóstico clínico

História clínica e familiar – O processo começa pela investigação dos episódios hemorrágicos, como sangramentos espontâneos ou após traumas mínimos, além da análise de antecedentes familiares de hemofilia ou de sangramentos recorrentes.

4.2. Diagnóstico laboratorial

Exames iniciais de coagulação incluem o tempo de protrombina (TP) que costuma estar normal, enquanto o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) aparece prolongado, sugerindo alteração na via intrínseca da coagulação.

A dosagem específica do fator VIII deve ser realizada. Valores reduzidos confirmam o diagnóstico de hemofilia A e permitem classificar a gravidade da doença, conforme o percentual de atividade encontrada. A hemofilia é leve quando o nível de fator é de 5% a 40% (ou maior que 0,05 a 0,40 UI/mL), moderada de 1% a 5% (ou de 0,01 a 0,05 UI/mL) e grave quando o nível de fator é inferior a 1% (ou menor que 0,01 UI/mL).

O teste laboratorial capaz de identificar a presença de inibidores é conhecido como “Teste de Bethesda modificado” ou “quantificação de inibidores”, que determina os títulos de anticorpos inibitórios no plasma do paciente. O resultado é liberado em Unidades Bethesda (UB/mL). Valores até 0,6 UB/mL são considerados negativos e exclui a presença de inibidor. Detalhes adicionais sobre a realização e interpretação deste ensaio podem ser encontrados no Manual de Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias.

Em alguns casos, pode-se recorrer à análise genética para identificar mutações no gene F8, especialmente em famílias com histórico da doença ou para aconselhamento genético. Exames de imagem também podem ser solicitados para avaliar complicações hemorrágicas, como hemartroses ou hematomas profundos.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos nesse Protocolo todos os pacientes de 0 a 6 anos completos (6 anos, 11 meses e 29 dias) ao início do tratamento, com diagnóstico confirmado de hemofilia A congênita, sem anticorpos inibidores do fator VIII e com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%.

Devem ser observados os seguintes critérios adicionais para todos os pacientes:

- O paciente deve ser cadastrado no Sistema Hemovida Web Coagulopatias (HWC) de registro de pacientes com doenças hemorrágicas hereditárias do Ministério da Saúde;
- Assinatura de termo de esclarecimento e responsabilidade pelo paciente ou seu responsável (**Apêndice A**).
- Compromisso do paciente, pais ou responsáveis a registrar todas as infusões em planilha específica ou similar/diário de infusão (**Apêndice B**) e apresentá-la ao Centro de Tratamento de Hemofilia (CTH), assim como a devolução dos frascos do medicamento para garantia do descarte adequado.

Nota: A Nota Técnica nº 94/2025-CGSH/DAET/SAES/MS traz orientações adicionais acerca da disponibilização do emicizumabe para essa população.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao emicizumabe deverão ser excluídos ao uso do medicamento.

7. TRATAMENTO

O emicizumabe é um anticorpo tipo imunoglobulina (Ig) G4 monoclonal humanizado com estrutura de dupla especificidade (anticorpo biespecífico). É produzido por tecnologia de ácido nucleico recombinante, em células de ovário de hamster chinês (do inglês, *chinese hamster ovary cells*, células CHO). O medicamento tem a capacidade de ligar o fator IX ativado (IXa) ao fator X, restaurando a função deficiente do fator VIII ativado, necessária para a hemostasia⁵. O modo de ação e regulação do emicizumabe é muito diferente do fator de coagulação VIII. Além de ser capaz de se ligar aos fatores de coagulação IXa e X, o emicizumabe é capaz de se ligar ao zimogênio do fator IX e ao fator X ativado. Além disso, como anticorpo biespecífico, o emicizumabe não é regulado pelos mecanismos de ativação e inativação que regulam a atividade do fator de coagulação VIII^{6,7,8}.

A eficácia do emicizumabe para profilaxia de rotina em pacientes com hemofilia A, com ou sem inibidores, foi avaliada em vários estudos clínicos (três estudos que incluíram adultos e adolescentes - HAVEN 1, HAVEN 3 e HAVEN 4 e dois estudos pediátricos - HAVEN 2 e 7)^{9,10,11,12}. Os resultados desses estudos indicaram que o uso do emicizumabe reduziu a quase zero os sangramentos nos participantes. Assim, em comparação com a profilaxia habitual e com os agentes *bypassing*, a principal vantagem do emicizumabe é a sua alta efetividade na redução dos eventos hemorrágicos nos pacientes com hemofilia A com e sem inibidores. Além disso, a via de administração subcutânea a cada 1 semana, 2 semanas ou 4 semanas, facilita o uso domiciliar do medicamento e elimina as potenciais complicações da administração por via intravenosa. Os esquemas de tratamento recomendados resultam em níveis estáveis e prolongados do medicamento, com uma meia-vida descrita de, aproximadamente, 30 dias. Assim, o emicizumabe persiste na circulação muitos meses após a última dose.

Apesar dos resultados revelados pelos estudos pivotais, hemorragias podem ocorrer durante o uso profilático do emicizumabe e em cirurgias de grande porte, requerendo o uso de tratamento hemostático adicional com concentrado de fator VIII de coagulação ou agentes *bypassing*^{9,10,11,12}.

Com relação aos eventos adversos, durante os estudos pivotais, foram relatados casos de microangiopatia trombótica e tromboembolismo venoso quando o emicizumabe foi usado de forma concomitante ao CCPa em doses superiores a 100 UI/kg/24 horas. Por isso, o CCPa não deve ser utilizado concomitantemente com o emicizumabe, exceto em casos estritamente necessários como, por exemplo, devido à ausência de resposta ao fator VII de coagulação ativado recombinante ou inexistência deste.

A farmacovigilância para se avaliar potenciais complicações do emicizumabe, incluindo a ocorrência de anticorpos antimedamentos, em diferentes populações e ao longo do tempo, é fundamental.

7.1. Avaliação clínica e laboratorial prévia à terapia com emicizumabe

Devido às especificidades do uso de emicizumabe, a avaliação clínica e laboratorial prévia à terapia com este medicamento deverá contemplar:

- Revisão do histórico médico concernente à hemofilia e suas complicações;
- Revisão de qualquer outro histórico médico – clínico e laboratorial – relevante;
- Revisão de qualquer histórico pessoal ou familiar que sugira risco aumentado de microangiopatia trombótica ou outros eventos tromboembólicos;
- Título do inibidor (teste de Bethesda modificado) – conforme Manual de Hemofilia e Protocolo de Uso dos fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave vigentes.

7.2. Recomendações para antes do início do uso do emicizumabe

Os pacientes que estejam no programa de profilaxia ou sob demanda com fator VIII de coagulação recombinante deverão utilizar o medicamento dispensado e concluir o tratamento vigente. A profilaxia deve ser interrompida, pelo menos, 24 horas antes de iniciar o tratamento com emicizumabe. O paciente pode permanecer com quantitativo referente a 2 doses do fator VIII de coagulação, em seu domicílio, para uso emergencial, em casos de hemorragias.

Antes do início do tratamento com emicizumabe, cada paciente deve receber um plano de tratamento individualizado para possíveis episódios hemorrágicos (Apêndice C), incluindo os contatos do CTH ou do serviço de emergência para casos de urgência durante o uso do medicamento. O setor de farmácia do CTH poderá dispensar, juntamente com o emicizumabe, uma (1) a duas (2) doses de fator VIII de coagulação recombinante (20 UI/kg a 50 UI/kg), que deverá ser utilizado por infusão intravenosa, caso o paciente apresente hemorragia persistente.

A equipe do CTH deve avaliar se todas as orientações necessárias para o início do tratamento com emicizumabe, foram fornecidas aos pacientes (Apêndice D).

7.3. Orientações para inclusão do paciente no sistema informatizado

O Sistema HWC foi parametrizado para organizar a inclusão, exclusão, acompanhamento dos pacientes e a prescrição do emicizumabe. O médico deverá solicitar a inclusão do paciente para uso do emicizumabe, por meio do preenchimento do formulário específico disponível no Sistema. A solicitação deverá incluir o *upload* do laudo laboratorial, do nível de atividade do fator VIII, da quantificação de inibidor e das sorologias (hepatite B, hepatite C e HIV), conforme orienta o Manual de Hemofilia e Protocolo de Uso dos fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave vigentes.

Em seguida, o CTH deverá incluir o termo de esclarecimento e responsabilidade quanto ao uso de emicizumabe (Apêndice A) no sistema HWC. Este documento deverá ser completamente preenchido, assinado e armazenado no CTH. Somente após esse processo, o paciente estará apto a receber o medicamento.

Salienta-se que o sistema HWC permitirá a inclusão de um único arquivo. Logo, o solicitante deverá reunir os documentos necessários em um único arquivo: termo de esclarecimento e responsabilidade (Apêndice A), laudo do exame de dosagem de atividade do fator VIII e quantificação do inibidor, de acordo com os parâmetros estabelecidos no sistema HWC.

7.4. Início do tratamento com emicizumabe

Durante as primeiras quatro (4) semanas de tratamento com emicizumabe, recomenda-se vigilância quanto à ocorrência de sangramentos, considerando que o início da ação do medicamento leva alguns dias. Caso ocorra episódio hemorrágico nesse período ou durante o uso contínuo do emicizumabe, deve-se iniciar a conduta prevista para o tratamento de episódios hemorrágicos durante o uso do emicizumabe (Apêndice C).

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

O emicizumabe é indicado somente para a profilaxia de sangramentos e não para tratamento das hemorragias após estas terem ocorrido.

7.5. Recomendações de uso

Antes da primeira administração do emicizumabe, o médico e o profissional de enfermagem devem confirmar com o paciente ou seu responsável a data da última infusão de fator VIII de coagulação recombinante, e realizar o controle da do quantitativo de doses em seu domicílio. A devolução dos frascos em posse do paciente deve ser registrada pela equipe multidisciplinar.

O emicizumabe deverá ser administrado no CTH nas semanas 1 e 5 do início do tratamento. Nas semanas 2 a 4 de tratamento, o emicizumabe poderá ser administrado em alguma unidade de saúde, mediante acordo estabelecido com o CTH.

Ressalta-se que, nas primeiras 4 semanas, o paciente deve utilizar a dose de ataque, que consiste em 3 mg/kg a cada semana. Os pacientes serão observados por pelo menos 30 minutos após a primeira infusão.

Nas semanas 2, 3 e 4 de tratamento, os pacientes ou seus responsáveis deverão aprender como administrar o medicamento. Quando estas aplicações ocorrerem em outra unidade de saúde, cabe ao CTH garantir que o medicamento e o treinamento sejam feitos em conformidade com os padrões do CTH.

Na semana 5, o paciente ou seu responsável deverá proceder à aplicação sob observação de um profissional de enfermagem, no CTH, e eles deverão ser instruídos sobre o volume da dose de manutenção e periodicidade da manutenção. Caso a equipe

multidisciplinar julgue necessário, novas infusões no CTH podem ser programadas antes da liberação para tratamento domiciliar.

7.6. Dispensação do emicizumabe

O emicizumabe deverá ser dispensado por farmacêutico na farmácia no CTH. Esta medida visa a garantir a segurança e o uso racional do medicamento, além de possibilitar as orientações de uso ao paciente.

Nos CTH em que não há farmacêutico, o medicamento poderá ser dispensado por profissional de enfermagem, desde que adequadamente treinado por farmacêutico do Centro Coordenador, que deverá se responsabilizar pelos treinamento e monitoramento da dispensação.

7.7. Tratamento de episódios hemorrágicos durante o uso do emicizumabe

A ocorrência de episódios hemorrágicos durante a profilaxia com emicizumabe pode ser decorrente das seguintes situações: (i) uso inadequado do medicamento, por dose incorreta ou falha de administração (falta de adesão ao tratamento); (ii) grande necessidade de hemostasia, como na ocorrência de trauma ou atividade que necessite de níveis hemostáticos maiores; ou (iii) desenvolvimento de anticorpo antimedicação (ADA), ou seja, aparecimento de um anticorpo capaz de inibir a função do emicizumabe, complicação aparentemente rara. Nesta última situação, é recomendável o monitoramento da ação hemostática do emicizumabe ou a dosagem do medicamento (vide tópico de critérios de interrupção) ^{15,16}.

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

No caso de sangramentos leves (sangramento discreto de pele e mucosas, após pequenos traumas e cortes, ou sangramento dentário) e moderados (hematoma muscular ou hemartrose), que progrediram ou não com medidas locais, os responsáveis devem ser instruídos a administrar uma dose de 20 UI/kg a 40 UI/kg de fator VIII de coagulação recombinante e contatar imediatamente o CTH. Esta mesma dose poderá ser repetida dentro de 12 horas a 24 horas, se o sangramento não tiver cessado. As infusões e os detalhes do sangramento deverão ser registrados na planilha de administração dos medicamentos (**Apêndice B** ou planilha de registro similar). Para sangramentos mucosos menos graves, apenas o ácido tranexâmico pode ser suficiente.

No caso de sangramentos graves (hemartrose volumosa, hematoma muscular em ílio-psoas ou com risco de síndrome de compartimento, hemorragia intracraniana, hemorragia grave após trauma, em pescoço ou garganta, e hemorragia gastrointestinal), os responsáveis devem administrar uma dose de 40 UI/kg a 50 UI/kg de fator VIII de coagulação recombinante e entrar em contato imediato com o CTH ou o hospital de referência para admissão clínica imediata. No caso de sangramentos graves, é crítico saber o título de inibidor do fator de coagulação VIII, para a decisão terapêutica hemostática adjuvante, ou seja, se será administrado concentrado de fator VIII de coagulação ou agentes de *bypassing* (rFVIIa)¹⁷.

Recomenda-se que todas as decisões de tratamento referentes ao sangramento em pacientes em uso de emicizumabe sejam tomadas em conjunto com o médico do CTH responsável e treinado para o atendimento aos pacientes, e documentadas nas anotações médicas do paciente. Ressalta-se que os pacientes em uso de emicizumabe deverão receber um plano de tratamento individual com orientação sobre como proceder na eventualidade de um sangramento agudo (Apêndice C). Além disso, como já destacado, os pacientes poderão ter disponíveis doses de fator VIII de coagulação recombinante para o tratamento emergencial de sangramentos em seu domicílio, dependendo da avaliação do médico responsável. Esta disponibilidade pode ser revisada após 6 meses de uso de emicizumabe.

Nota 1: Os casos de suspeita de ADA serão discutidos com a equipe da CGSH do Ministério da Saúde, tanto para diagnóstico quanto para continuidade de tratamento.

Nota 2: Situações excepcionais que possam exigir mudança nas recomendações deste Protocolo serão discutidas pela equipe da CGSH do Ministério da Saúde.

7.8. Cirurgia em pacientes em uso de emicizumabe

7.8.1. Planejamento cirúrgico

Todos os procedimentos cirúrgicos, por menores que sejam, devem ser discutidos previamente com médicos experientes na prestação de assistência à saúde de pacientes com hemofilia, e devem ser realizados em um hospital com suporte da equipe de especialistas do CTH. Os casos devem ser avaliados individualmente quanto ao risco hemorrágico, porte da cirurgia e fatores locais e sistêmicos associados, além da resposta aos tratamentos hemostáticos adjuvantes. Um plano de tratamento escrito e individualizado deve ser discutido com o paciente e a família, e disponibilizado a todos os médicos, incluindo a equipe do laboratório e os demais envolvidos na cirurgia.

7.8.2. Terapia de reposição em procedimentos cirúrgicos

Em cirurgias de pequeno porte (incluindo retirada de cateter venoso central) e procedimentos odontológicos não complicados:

- O uso concomitante de antifibrinolítico (ácido tranexâmico) sistêmico ou local pode ser o suficiente. A dose do ácido tranexâmico deverá ser de 10 mg/kg/dose, por via oral a cada 8 horas. No caso de uso intravenoso do ácido tranexâmico, deve-se administrar 10 mg/kg/dose, 2 a 3 vezes ao dia. No entanto, para procedimentos com maior risco hemorrágico ou sangramento peri procedimento, deve-se considerar o uso associado de fator VIII de coagulação recombinante, na dose de 20 UI/kg a 40 UI/kg, sendo que uma única dose pode ser suficiente. Pacientes com baixos títulos de inibidor podem utilizar fator VIII de coagulação. No entanto, neste caso, recomenda-se o monitoramento laboratorial, conforme detalhado para cirurgias de médio e grande porte.

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

- Administrar o fator VIII de coagulação recombinante, na dose de 40UI/kg a 50 UI/kg na indução anestésica, seguida de 40 UI/kg a 50 UI/kg 1x ao dia nos primeiros 3 dias e, posteriormente, 20 UI/kg/dia a 40 UI/kg/dia até 14º dia. O tempo de reposição deve ser decidido com base na natureza do procedimento. Nesse caso, é imprescindível o monitoramento do sangramento e também de fenômenos tromboembólicos, incluindo a microangiopatia trombótica. Para isso, é fundamental que, o paciente seja reavaliado periodicamente para o ajuste da dose.

No caso de cirurgias de médio e grande porte, é de fundamental importância saber o título de inibidor do fator VIII para a decisão sobre a terapêutica hemostática adjuvante mais adequada (concentrado de fator VIII ou rFVIIa), conforme orienta o Manual de Hemofilia e Protocolo de Uso dos fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave vigentes.

7.9. Medicamentos

- Emicizumabe: solução injetável com 30 mg/mL (frasco-ampola de dose única de 30 mg em 1,0 mL) e 150 mg/mL (frasco-ampola de dose única de 60 mg em 0,4 mL; 105 mg em 0,7 mL ou 150 mg em 1,0 mL).

7.10. Esquema de administração

A dose recomendada de emicizumabe é administrada como aplicação subcutânea de 3 mg/kg, uma vez por semana, durante as primeiras 4 semanas (dose de ataque), seguido da dose de manutenção que poderá ser distribuída como 1,5 mg/kg, uma vez por semana, 3,0 mg/kg a cada duas semanas, ou ainda 6 mg/kg a cada 4 semanas.

A escolha do esquema de doses deve considerar o peso do paciente e a economicidade de uso. Para volumes subcutâneos maiores (acima de 2 mL), pode ser necessário dividir a dose do medicamento em duas (2) injeções subcutâneas.

7.11. Critérios de interrupção do tratamento

O tratamento com emicizumabe deverá ser interrompido nas seguintes situações:

- Quando a avaliação médica concluir que o risco tromboembólico do uso de emicizumabe supera os benefícios. Esta avaliação deve ser considerada nos casos em que pacientes apresentarem eventos tromboembólicos durante o uso de emicizumabe, e considerar outros fatores de risco associados.
- Demonstração da ocorrência de ADA associados à perda de eficácia do tratamento.
- Ocorrência de outros eventos adversos graves que permitam a conclusão que os riscos superam os benefícios.

Em todos estes casos, é recomendada a interação com a equipe da CGSH do Ministério da Saúde, que poderá acionar o Comitê Técnico de Assessoramento (CTA) para suporte à decisão dos CTH.

Quando indicada, a interrupção do tratamento deverá ser comunicada a CGSH do Ministério da Saúde para avaliação do caso e exclusão no sistema HWC. Diante da interrupção do tratamento, o paciente deverá voltar a usar o fator VIII de coagulação recombinante.

Em caso de abandono ao tratamento por parte do paciente, o CTH deve enviar a CGSH do Ministério da Saúde um relatório contendo uma justificativa detalhada dos motivos do abandono, assim como a ciência do paciente ou responsável em relação às implicações da mesma para seu tratamento.

8. MONITORAMENTO

O monitoramento da resposta ao emicizumabe é essencialmente clínico e, na maior parte dos casos, não há necessidade de acompanhamento laboratorial.

Recomenda-se que as consultas médicas ocorram a cada 2 meses nos primeiros seis meses do uso do emicizumabe; a cada 3 meses, entre 6 meses a 12 meses de uso. Após os 12 meses, as consultas médicas devem ocorrer conforme preconizado pelo Manual de Hemofilia.

Cabe ainda ao CTH o monitoramento da adesão ao tratamento, e a tomada de medidas com o objetivo de garantir que o tratamento seja realizado em conformidade com

16

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

este Protocolo de Uso. A constatação sistematizada de dificuldades de adesão por parte de pacientes deverá ser tratada individualmente pelas equipes multiprofissionais de cada CTH, às quais caberão a implementação das medidas que promovam o tratamento adequado, em conformidade com este protocolo.

O monitoramento é necessário nas seguintes situações clínicas²²: (i) diante da ocorrência de episódios hemorrágicos recorrentes durante a profilaxia com emicizumabe, uma vez excluído o uso inadequado do medicamento, ou seja, dose incorreta ou baixa adesão ao tratamento; ou (ii) vigência de grande desafio hemostático, ou seja, trauma, cirurgia de grande porte ou sangramentos graves, uma vez que os pacientes podem desenvolver inibidor em situações de uso do Fator VIII, conforme recomenda o Manual de Hemofilia e Protocolo de Uso dos fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave vigentes.

8.1. Monitoramento laboratorial

Devem ser observadas as especificidades técnicas quanto aos procedimentos laboratoriais^{22, 23, 24, 24, 25}. Essas avaliações devem seguir os princípios gerais descritos a seguir.

8.1.1. Tipo de amostra e testes de triagem da coagulação

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

8.1.2. Determinação do nível plasmático do fator VIII

A dosagem coagulométrica da atividade de fator VIII é feita por um método que se baseia no TTPa, e que portanto, não pode ser usada para medir o fator VIII em pacientes em uso de emicizumabe, mesmo após uma única dose. No entanto, o emicizumabe não afeta a determinação de fator VIII se esta for feita usando a metodologia cromogênica com reagente de origem bovina. É importante ressaltar que os testes cromogênicos para determinação de fator VIII que usam reagentes de origem humana não são específicos para a avaliação da

atividade do fator VIII se o emicizumabe estiver presente. Qualquer atividade detectada em tais testes será afetada pelo mínimo de emicizumabe presente.

8.1.3. Quantificação de inibidor do fator VIII

O método recomendado para a determinação de inibidor do fator VIII é o teste de Bethesda Modificado, que se baseia em dosagens seriadas da atividade do fator VIII. Assim, este teste só pode ser usado em pacientes em uso de emicizumabe se for usada a metodologia cromogênico, com reagentes de origem bovina na sua composição^{22,24}.

8.1.4. Determinação da concentração de emicizumabe no plasma

A concentração de emicizumabe no plasma pode ser determinada usando um teste coagulométrico modificado para atividade de fator VIII, associados a calibradores específicos de emicizumabe, cujos reagentes ainda não estão disponíveis no Brasil.

8.2. Eventos adversos e manutenção de registros da terapêutica

8.2.1. Eventos adversos

Os eventos adversos notificados com mais frequência e observados em mais de 10% dos pacientes tratados com, pelo menos, uma dose de emicizumabe foram: reações no local de aplicação, cefaleia e artralgia. Os sintomas comumente descritos no local de aplicação foram eritema, dor e prurido. No total, quatro pacientes (1%) que participavam de estudos clínicos fase III de profilaxia com emicizumabe foram retirados do tratamento devido ao surgimento de eventos adversos, tais como microangiopatia trombótica, necrose cutânea e tromboflebite superficial, cefaleia e reação no local da aplicação. Um paciente foi retirado do estudo depois de desenvolver ADA associado à perda de eficácia.

Os CTH deverão ter fluxo implantado e definido sobre notificação de eventos adversos ao emicizumabe para garantir a segurança no uso do medicamento. Quaisquer eventos adversos relacionados ao uso de emicizumabe deverão ser notificados no sistema VigiMed e no sistema de informação vigente do Programa do Ministério da Saúde (no presente, HEMOVIDAWeb Coagulopatias) no campo próprio para registro de reações a medicamentos (acesso via "dados complementares" no perfil de assistência 3, para inclusão das informações de reação a medicamentos pro-coagulantes). Uma cópia da notificação deverá ser enviada a CGSH do Ministério da Saúde (sangue@saude.gov.br).

Concomitantemente, deve-se relatar qualquer evento adverso à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

8.2.2. Manutenção de registros

A prescrição do emicizumabe deverá ser feita e assinada pelo médico assistente. A dispensação deve ocorrer na farmácia do CTH, ao paciente ou seu responsável, em doses suficientes para uso por 1 mês a 2 meses, no máximo, conforme a disponibilidade e seguindo o fluxo local. O médico se responsabiliza pela prescrição a cada 1 mês ou 2 meses, de acordo com as condições de cada paciente. Ao receber o medicamento na farmácia do CTH, o ~~paciente ou seu~~ responsável pelo paciente deverá assinar documento que registre as quantidades dispensadas. Além disso, deve se responsabilizar pela guarda adequada e uso racional do medicamento, tal como orientado pela equipe multiprofissional. Antes de cada dispensação do emicizumabe, o peso do paciente deve ser conferido e anotado, e a dose recalculada, quando aplicável.

Todas as doses de emicizumabe, assim como o uso de qualquer outro medicamento procoagulante, devem ser cuidadosamente registradas durante o tratamento, tanto hospitalar quanto domiciliar. Os responsáveis deverão registrar todas as infusões de emicizumabe, bem como o uso de quaisquer outros procoagulantes utilizando o **Apêndice B** ou planilha similar, que deve retornar ao CTH antes da próxima dispensação do medicamento. As dispensações do emicizumabe somente poderão ser feitas mediante a apresentação do **Apêndice B** ou planilha similar preenchida e conferida pelo CTH, assim como a devolução dos materiais perfuro- cortantes e frascos de emicizumabe.

8.3. Orientações sobre armazenamento do emicizumabe

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

8.4. Interações medicamentosas

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

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão dos pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós tratamento. Pacientes com hemofilia A devem ser atendidos em serviços especializados em hemofilia, os CTH, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Pacientes com hemofilia A devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de eventos adversos.

O emicizumabe deverá ser dispensado por farmacêutico, no âmbito do CTH, ou enfermeiro quando o CTH não tem farmacêutico disponível. A fim de melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, a marca e o número do lote do produto administrado devem ser registrados (ou declarados) em arquivo associado ao paciente.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

10. REFERÊNCIAS

1. 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, vanden Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co- authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046.
2. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR; UK Haemophilia Centre Doctors Organisation. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. Br J Haematol. 2013 160:153-70.
3. Collins P et al. First line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: A protocol from the UK Hemophilia Centre Doctors' Organization Inhibitor and Pediatric Working Parties. Haemophilia 2017; 23:654- 659.
4. European Medicines Agency Summary of Product Characteristics.
<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar->

[product-information_en.pdf](#).

5. Genetech. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_en.pdf
6. NHSE Clinical Commissioning Policy: Emicizumab as prophylaxis in people with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors (all ages) Published 6/7/18 <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/1717-emicizumab.pdf>
7. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med*. 2012;18(10):1570-1574.
8. Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2044-2053.
9. Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, et al. A first-in-human phase 1 study of ACEg10, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood*. 2016;127(13):1633-1641.
10. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 2017;130(23):2463-2468.
11. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse- Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 377:809-818, 2017.
12. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811-822.
13. Levy GG, Asikanius E, Kuebler P, Benchikh El Fegoun S, Esbjerg S, Seremetis S. Safety analysis of rFVIIa with emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors: Experience from the HAVEN clinical program. *J Thromb Haemost*. 2019 Sep;17(9):1470-1477. doi: 10.1111/jth.14491.
14. Paz-Priel I, Chang T, Asikanius E, et al. Immunogenicity of Emicizumab in People with Hemophilia A (PwHA): Results from the HAVEN 1-4 Studies. *Blood*. 2018;132:633.
15. Castaman G, Santoro C, Coppola A, et al. Emergency management in patients with hemophilia A and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset. *Blood Transfus*. 2020 Mar;18(2):143-151. doi: 10.2450/2019.0186-19.
16. Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G, Königs C, Kurnik K, Scholz U, Klamroth R, Oldenburg J. Optimizing the management of patients with haemophilia A and inhibitors in the era of emicizumab: Recommendations from a German expert panel. *Haemophilia*. 2020;

Sep 16. doi: 10.1111/hae.14010.

17. Collins PW, Liesner R, Makris M, Talks K, Chowdary P, Chalmers E, Hall G, Riddella, Percy CL, Hay CR, Hart DP. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia*. 2018 May;24(3):344-347. doi: 10.1111/hae.13495.
18. Kruse-Jarres R, Callaghan MU, Croteau SE, Jimenez-Yuste V, Khoo L, Liesner R, Matsushita T, Recht M, Young G, Chang T, Dhalluin C, Mu Y, Xu J, Devenport J, Ko RH Solari P* and Oldenburg J. Surgical experience in two multicenter, open-label phase 3 studies of Emicizumab in persons with hemophilia A with inhibitors (HAVEN1 and HAVEN 2). *ASH 2017 abstr 89*
19. Santagostino E, Mancuso M, Novembrino C, Boscolo MA, Clerici M, Pasta G, Solimeno LP, and Peyvandi F. Management of joint replacement in hemophilia a with inhibitors during Emicizumab prophylaxis. *ASH 2017 abstr2360*.
20. Susen S, Gruel Y, Godier A, Harroche A, et al. Management of bleeding and invasive procedures in hemophilia A patient with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Hemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP). *Haemophilia*. 2019;25(5):731-737. doi: 10.1111/hae.13817.
21. Seaman CD, Ragni MV. Emicizumab use in major orthopedic surgery. *Blood Adv*. 2019;3(11):1722-1724.
22. Jenkins PV, Bowyer A, Burgess C, Gray E, Kitchen S, Murphy P, Platton S, Riddell A, Chowdary P, Lester W. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment A United Kingdom Hemophilia Centre Doctors' Organization guideline. *Hemophilia*. 2019 doi: 10.1111/hae.13903.
23. <https://www.hemlibra.com/hcp/safety-side-effects/lab-monitoring.html>.
24. Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and Interferences of Emicizumab, a Humanized Bispecific Antibody Mimicking Activated Factor VIII Cofactor Function, on Coagulation Assays. *Thromb Haemost*. 2019.
25. Bowyer A, Kitchen S, Maclean R. The effect of emicizumab on assays of factor VIII activity in severe hemophilia A patients and artificially spiked plasma (PO27). *Haemophilia*. 2019;25(S1):49.

APÊNDICE A - Termo de Esclarecimento e Responsabilidade quanto ao Uso de Emicizumabe

Termo de Esclarecimento e Responsabilidade quanto ao Uso de Emicizumabe para o tratamento de pacientes com Hemofilia A sem inibidor e com atividade de Fator VIII inferior a 2%

Eu, _____, responsável pelo paciente, _____, fui informado sobre a indicação de utilizar o medicamento emicizumabe porque tenho hemofilia A grave ou com atividade de Fator VIII inferior a 2%. Para começar a receber o medicamento, preciso ler, compreender e assinar este termo, estando ciente de que não se trata de um projeto de pesquisa.

IDENTIFICAÇÃO

Centro de Hemofilia: _____
Nome completo do paciente: _____
Data de nascimento: _____
Número do registro no Hemovidaweb Coagulopatias: _____

O que é o emicizumabe?

O emicizumabe é um medicamento que se liga ao fator IX e ao fator X da coagulação, exercendo a mesma função que o fator VIII, que nas pessoas com hemofilia é produzido em quantidades insuficientes para a coagulação. Ele é produzido em laboratório, usando tecnologia genética, e não é um fator da coagulação. É um produto para o tratamento da hemofilia com ou sem inibidores, que é injetado sob a pele (por via subcutânea).

O emicizumabe age na prevenção dos sangramentos e não é indicado para tratamento de sangramento agudo.

O emicizumabe é comprado pelo Ministério da Saúde e enviado aos centros de tratamento de hemofilia, para o tratamento de pacientes com hemofilia A grave ou com atividade de Fator VIII inferior a 2%.

Por que eu preciso usar o emicizumabe?

O emicizumabe está sendo oferecido a você porque você tem hemofilia A com atividade de fator VIII inferior a 2%. O uso regular de emicizumabe tem como objetivo prevenir sangramentos, ou seja, atuar sob a forma de profilaxia.

Quando se usa o emicizumabe?

O emicizumabe é um medicamento que é utilizado para evitar o sangramento e não para tratar o sangramento. É muito importante que você entenda isso! Assim, você deverá receber o emicizumabe a cada 1, 2 ou 4 semanas (de acordo com a avaliação do seu médico) para prevenir os sangramentos. Caso você tenha um sangramento durante o uso do emicizumabe (o que é bastante incomum), você **não** poderá usar o emicizumabe para

tratar o sangramento, mas, sim, usar o concentrado de fator VIII ou o concentrado de fator VII recombinante ativado. Por isso, o paciente poderá ter, a critério do seu médico, doses do fator VIII Recombinante em sua casa para uso no caso de um sangramento. O paciente ou seu responsável deverá conferir constantemente a data de validade do fator VIII Recombinante para evitar que o medicamento tenha o seu prazo vencido. Assim, três meses antes do vencimento, o paciente deve retornar o medicamento ao Centro de tratamento de Hemofilia. O Fator VIII Recombinante só deve ser usado em caso de um sangramento.

Como o emicizumabe deve ser utilizado?

O emicizumabe é utilizado por aplicação subcutânea, isto é, debaixo da pele. Assim, seu uso não requer punção da veia. Entretanto, o paciente ou seu responsável deverão aprender a técnica correta para a aplicação subcutânea do emicizumabe durante treinamento que será agendado para você no Centro de tratamento de Hemofilia.

A dose de emicizumabe é calculada com base em seu peso, de modo que você deverá ser pesado sempre que retornar ao centro para pegar novas doses do medicamento, isto é, no máximo a cada 3 meses. Para evitar desperdícios, a equipe do Centro de Tratamento de Hemofilia irá calcular a melhor dose para você, e também o intervalo de dose que é mais econômico, sem riscos para sua eficácia.

O paciente deverá ser avaliado periodicamente pela equipe do centro para verificar se o tratamento está adequado. A cada visita médica, o paciente ou seu responsável deverá trazer a ficha de uso do medicamento devidamente preenchida com todas as informações solicitadas, constando data das aplicações, ocorrência e local do sangramento e tratamento realizado. Caso o tratamento seja realizado na casa do paciente, ele deverá retornar ao Centro os frascos vazios do medicamento usado, assim como os equipo, agulhas e seringas usados, para descarte como lixo hospitalar.

Quais são as vantagens do uso do emicizumabe?

O emicizumabe é um medicamento eficaz em evitar os sangramentos nos pacientes com hemofilia A. Assim, espera-se uma significativa redução do número de sangramentos, e uma melhora na sua qualidade de vida, podendo exercer melhor as suas atividades diárias de trabalho e de estudo, entre outras. Além disso, por sua meia-vida mais longa (isto é, a duração do medicamento no organismo), a frequência de infusões é bem menor.

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

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

O que acontece se o paciente ou seu responsável recusar o uso do emicizumabe?

O paciente continuará a ser atendido normalmente no Centro de tratamento de Hemofilia, independentemente da concordância ou não de usar o emicizumabe. Entretanto, o paciente ou seu responsável deverá estar ciente de que está recusando um medicamento eficiente para o tratamento da hemofilia A com ou sem inibidores do Fator VIII. Neste caso, os pacientes poderão realizar o tratamento profilático com Fator VIII Recombinante. O paciente ou seu responsável deverá assinar que a ele foi dada a oportunidade de uso do emicizumabe, que foi por ele recusada, não cabendo ao Ministério da Saúde nem ao Centro de tratamento de Hemofilia serem responsabilizados por esta recusa no futuro. A qualquer momento, caso o paciente ou seu responsável mude de ideia, o uso de emicizumabe pode ser solicitado.

O tratamento com emicizumabe não faz parte de um projeto de pesquisa.

Ao assinar este documento, o paciente ou seu responsável declara que:

- Foi devidamente orientado e compreendeu o que é o emicizumabe e qual é a sua indicação;
- Está ciente dos benefícios, das potenciais complicações do tratamento e de suas responsabilidades quanto ao uso e retorno de informações e, três meses antes do vencimento, de medicamentos não utilizados; e
- Se compromete a cumprir todas as regras do tratamento, incluindo comparecer às consultas agendadas, coletar sangue para exames, devolver ao centro todo material das infusões domiciliares (frascos, seringas e agulhas) e não suspender o tratamento sem recomendação médica.

Declaro que entendi as informações dadas e informo que:

☐ Sim, aceito o tratamento com o emicizumabe

☐ Não, não aceito o tratamento com o emicizumabe

☐ Sou o paciente

☐ Sou o responsável pelo paciente

Nome legível: _____

Data: ____ / ____ / ____ Assinatura: _____

APÊNDICE B - Registro das infusões

CONTROLE DA APLICAÇÃO DOMICILIAR DO EMICIZUMABE E FVIII Recombinante (se necessário)

Nome completo do paciente: _____

Centro de Tratamento: _____ Data nascimento: _____

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

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

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

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

§ Se concentrado de fator VIII Recombinante (rFVIII),

Relatório preliminar

APÊNDICE C - Plano de tratamento individualizado para possíveis episódios hemorrágicos

Orientações para pacientes em uso de emicizumabe quanto ao tratamento de sangramentos agudos

O que fazer se houver suspeita de sangramento durante o uso de emicizumabe?

1. Se não houver certeza de que se trata de um sangramento, você deverá aguardar e observar a evolução do quadro clínico nas próximas horas. Se for observada piora, deve-se iniciar o tratamento com concentrado de fator VIII recombinante, como descrito no item 2.
2. Se houver certeza de que se trata de um sangramento e este não parece ser grave, deve-se iniciar o uso de medidas locais (compressão, aplicação de gelo) para controle do sangramento. Caso estas medidas não resolvam o sangramento, deve-se utilizar o Concentrado de Fator VIII Recombinante conforme a prescrição de seu médico.
3. Se você suspeitar de um sangramento grave, você deve infundir imediatamente uma dose de Fator VIII Recombinante 40 UI/kg a 50 UI/kg e logo após entrar em contato com o Centro de tratamento de Hemofilia ou o hospital, para orientações adicionais.

Quando considerar um sangramento como grave?

Sangramentos musculares; sangramentos fora das articulações (pescoço, garganta, face, barriga); sangramentos muito extensos em articulações; sangramentos relacionados a traumas na cabeça.

Observações importantes:

- O concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado (CPPa) não deve ser usado enquanto estiver em uso de emicizumabe, a não ser em situações extremas e prescrito pelo médico do Centro de tratamento de Hemofilia.
- Após o controle do sangramentos, na primeira oportunidade, entrar em contato com o Centro de tratamento de Hemofilia para informar sobre a ocorrência do sangramento.

Com quem entrar em contato no Centro de tratamento de Hemofilia?

Escrever abaixo os horários de atendimento, telefone e a quem procurar:

Com quem entrar em contato no hospital?

Escrever abaixo os horários de atendimento, telefone e a quem procurar:

--

Ao realizar qualquer contato, informar ao médico de plantão o diagnóstico de hemofilia A assim como o uso de um novo medicamento chamado emicizumabe. Dizer que foi orientado a telefonar para pedir orientação, em caso de sangramento que não esteja melhorando com as medidas usuais tomadas em casa.

Relatório preliminar

APÊNDICE D - Orientações antes do início do tratamento com emicizumabe

Itens a serem checados (“*checklist*”) pela Equipe do CTH antes do início do Tratamento com Emicizumabe

Equipe médica

- Orientação sobre as repercussões clínicas no que diz respeito ao risco de sangramentos e às mudanças no tratamento
- Orientação sobre o que é o emicizumabe e sua indicação (seu papel no tratamento da hemofilia)
- Orientação sobre dose, via de aplicação, armazenamento e uso de medicamentos concomitantes ao emicizumabe
- Orientação sobre eventos adversos potenciais e sobre motivos que exigiriam descontinuação
- Orientação sobre como proceder em caso de sangramento agudo ou procedimentos invasivos
- O paciente recebeu uma prescrição com orientações sobre as doses a serem utilizadas em caso de sangramentos agudos, assim como os contatos para o caso de urgência
- Confirmação de que pacientes e familiares compreendem que o registro de infusões e sangramentos, assim como a devolução dos frascos utilizados são condição *sine qua non* para manutenção do tratamento

– Equipe de enfermagem

- Confirmação de que o paciente ou seu responsável tem condições de ser treinado para aplicação subcutânea domiciliar
- Confirmação de que o paciente ou seu responsável compreende a importância da adesão ao tratamento
- Confirmação de que o paciente ou seu responsável estão de acordo em realizar o tratamento em conformidade com o Protocolo do Ministério da Saúde
- Confirmação de que pacientes e familiares compreendem que o registro de infusões e sangramentos, assim como a devolução dos frascos utilizados são condição *sine qua non* para manutenção do tratamento

APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da elaboração do Protocolo de Uso do emicizumabe para tratamento de crianças de 0 a 6 anos com hemofilia A sem inibidores do fator VIII da coagulação sanguínea. Contém a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão). Tem como objetivo embasar o texto do Protocolo de Uso, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH/DAET/SAES/MS). O painel de especialistas incluiu médicos hematologistas e hematopediatras.

2. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT do emicizumabe para tratamento de crianças de 0 a 6 anos com hemofilia A sem inibidores do fator VIII da coagulação sanguínea foi apresentada na 130ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 18 de novembro de 2025. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec.

3. Busca da evidência e recomendações

A elaboração deste Protocolo foi realizada a partir de consenso de especialistas, que apesar de não seguir um processo de revisão formal das evidências disponíveis, se baseia no conhecimento coletivo de profissionais com ampla experiência clínica e científica. Além disso, todas as discussões e recomendações realizadas foram embasadas por evidências científicas.

Para tal, a CGSH/DAET/SAES/MS solicitou a participação de profissionais hematologistas e hematopediatras com experiência no tratamento da Hemofilia A, incluindo representantes do Ministério da Saúde e de hemocentros no Brasil e considerou o Relatório de Recomendação nº 1062/2025, referente à incorporação do emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento no SUS. Entre os meses de fevereiro e setembro de 2025, a CGSH/DAET/SAES/MS organizou encontros virtuais por videoconferência com 10 especialistas para revisão do protocolo.

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 - HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
XXX	Primeira versão do Protocolo	Emicizumabe para o tratamento profilático de pacientes com hemofilia A grave ou com nível de atividade de fator VIII inferior a 2%, sem anticorpos inibidores do fator VIII, com até 6 anos de idade no início do tratamento. [Portaria SCTIE/MS nº 94/ 2025; Relatório de Recomendação nº 1062/2025)	Emicizumabe para tratamento profilático de pacientes de até 12 anos de idade com hemofilia A, moderada ou grave, sem inibidores do Fator VIII [Portaria SECTICS/MS nº 52/2023; Relatório de Recomendação nº 840/2023)



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE



Ouvidoria Geral do SUS
www.saude.gov.br