

# MINISTÉRIO DA SAÚDE

## EMICIZUMABE PARA TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS COM HEMOFILIA A MODERADA E GRAVE E INIBIDORES DO FATOR VIII DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTIC/MS  
Nº 12, DE 09 DE OUTUBRO DE 2024



### INTRODUÇÃO

As hemofilias são doenças hemorrágicas hereditárias ligadas ao cromossomo X, afetando principalmente homens e sendo transmitidas por mães portadoras da mutação em cerca de 70% dos casos. São classificadas conforme a deficiência do fator de coagulação em tipo A (fator VIII) e tipo B (fator IX), sendo a hemofilia A cinco vezes mais comum. Clinicamente, ambas são semelhantes e classificadas em leve, moderada ou grave, conforme a atividade coagulante do fator deficiente. Os sintomas incluem sangramentos espontâneos ou pós-traumáticos, principalmente em articulações e músculos, com maior frequência e gravidade em casos mais severos.

O tratamento baseia-se na reposição do fator de coagulação, seja de origem plasmática ou recombinante. No entanto, uma complicação importante é o desenvolvimento de inibidores, anticorpos que neutralizam o fator infundido, tornando o tratamento ineficaz. Isso ocorre em 20% a 35% dos casos de hemofilia A, especialmente nos mais graves. Quando há inibidores, o tratamento envolve agentes de *bypassing*, como o concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa) ou o fator VII ativo recombinante (rFVIIa). Em casos resistentes, é utilizada a imunotolerância, que consiste na infusão prolongada de altas doses do fator VIII, com sucesso em 60% a 80% dos pacientes, embora possa falhar e necessitar de estratégias adicionais.

O emicizumabe, um anticorpo monoclonal biespecífico, foi aprovado para profilaxia de hemorragias em pacientes com hemofilia A congênita, com ou sem inibidores do fator VIII. O emicizumabe liga-se ao fator IX ativado e ao fator X, substituindo a função do fator VIII na coagulação. Diferente do fator VIII, não é regulado pelos mecanismos tradicionais de ativação e inativação, proporcionando níveis estáveis de hemostasia e reduzindo drasticamente os sangramentos.

Apesar de sua alta eficácia, hemorragias ainda podem ocorrer durante o uso do emicizumabe, exigindo tratamento adicional com fator VIII ou agentes de *bypassing*, especialmente em sangramentos graves e cirurgias de grande porte. Este protocolo busca regulamentar os critérios e procedimentos para o uso do emicizumabe em pacientes com hemofilia A e inibidores do fator VIII, direcionando profissionais de saúde e gestores para otimizar o cuidado e as decisões clínicas.

### DIAGNÓSTICO

**DIAGNÓSTICO CLÍNICO:** A suspeita clínica de inibidores contra o fator VIII da coagulação ocorre quando um paciente com hemofilia A passa a responder de forma inadequada à reposição com o concentrado de fator VIII da coagulação, seja durante a profilaxia ou durante o tratamento de um sangramento agudo. Em pacientes sem inibidores esta reposição deve ser suficiente para prevenir a quase totalidade dos sangramentos espontâneos e a controlar rapidamente quadros de sangramento agudo. Qualquer resposta distinta desta deve suscitar a suspeita clínica, e a realização de testes laboratoriais específicos para este fim.

**DIAGNÓSTICO LABORATORIAL:** "Teste de Bethesda modificado" ou "quantificação de inibidores", que determina os títulos de anticorpos inibitórios no plasma do paciente. Valores até 0,6 UB/mL são considerados negativos.

### TRATAMENTO

#### AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL PRÉVIA À TERAPIA COM EMICIZUMABE

- Revisão do histórico médico da hemofilia A e suas complicações.
- Análise de outros históricos médicos relevantes (clínicos e laboratoriais).
- Investigação de histórico pessoal ou familiar de risco aumentado para microangiopatia trombótica ou eventos tromboembólicos.
- Teste de Bethesda modificado para título do inibidor, realizado nos últimos 90 dias antes da solicitação do emicizumabe.

### CID 10

D66 Deficiência hereditária do fator VIII

D68.3 Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

#### Critérios de inclusão para pacientes em imunotolerância:

- Paciente com hemofilia A congênita, moderada ou grave, com inibidores, em tratamento de imunotolerância no momento da solicitação, independentemente do título de inibidor atual.

#### Critérios de inclusão para pacientes que não estão realizando imunotolerância:

- Paciente com hemofilia A congênita, moderada ou grave, com inibidores clinicamente relevantes, definidos neste Protocolo como: (a) título no momento da entrada no protocolo acima de 2UB/mL; e (b) com necessidade documentada de uso de agentes de *bypassing* antes da inclusão.
- Observação: pacientes com títulos de inibidores entre 0,6 UB/mL e 2 UB/mL devem ser reexpostos ao fator VIII para confirmação da resposta anamnética, independente de caracterização anterior de títulos acima de 2 UB/mL. Caso estes pacientes tenham dosagem acima de 2 UB/mL nos 6 meses anteriores, e o critério de inclusão (b) esteja contemplado, o paciente poderá ser incluído sem necessidade de reexposição.

**Nota 1:** a quantificação de inibidor deve ser documentada através de laudo laboratorial completo (com timbre e assinatura do responsável técnico), com data de até 3 meses antes da solicitação de inclusão. E os demais critérios de inclusão devem ser evidenciados e justificados através de relatório médico solicitando e justificando a inclusão do paciente neste protocolo.

**Nota 2:** a reexposição ao fator VIII para pacientes com títulos entre 0,6 UB/mL e 2 UB/mL deverá ser feita através da infusão de 25 U/kg a 50 U/kg de fator VIII (preferencialmente aquele associado ao desenvolvimento do inibidor), seguido pela coleta de nova quantificação de inibidor de fator VIII, após 1 semana a 4 semanas desta infusão, a critério de cada Centro de Tratamento de Hemofilia (CTH). Esta verificação da presença de resposta anamnética pode ser feita sempre que indicada pela equipe médica.

**Nota 3** pacientes cujo diagnóstico inicial da presença do inibidor for feito posteriormente à implementação deste Protocolo de Uso poderão ser incluídos sem a necessidade de documentação do uso prévio de agentes de *bypassing*, desde que haja evidência da relevância clínica do inibidor, que pode ser atestada pela redução ou perda da resposta ao fator VIII ou pela persistência de títulos acima de 2UB/mL em mais de uma quantificação.

### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

## TRATAMENTO (continuação)

### RECOMENDAÇÕES PRÉVIAS AO INÍCIO DO USO DO EMICIZUMABE

#### Inclusão do paciente no sistema informatizado

- O paciente deve ser cadastrado no Sistema HemovidaWeb Coagulopatias (HWC) do Ministério da Saúde (MS).
- O médico responsável deve preencher o formulário do HWC e anexar o laudo laboratorial comprovando a presença do inibidor.
- A solicitação será avaliada pelo Comitê Técnico de Assessoramento (CTA).
- Critérios obrigatórios para inclusão no HWC
  - Cadastro ativo do paciente no HWC.
  - Avaliação positiva da equipe multidisciplinar do CTH quanto às condições de transporte, armazenamento e aplicação do medicamento.
  - Assinatura do Termo de Anuência (Apêndice 2).
  - Assinatura do Termo de Esclarecimento e Responsabilidade pelo paciente ou responsável (Apêndice 3).
  - Compromisso do paciente/responsável em registrar as infusões e apresentar os dados ao CTH a cada dois meses.
- Devolução dos frascos do medicamento para controle de descarte adequado.
- Upload dos documentos no sistema HWC como um único arquivo.

#### Cuidados relacionados ao uso prévio de agentes bypassing

- O concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa) não deve ser dispensado a nenhum paciente que estiver em uso ou for iniciar o uso de emicizumabe.
- Os agentes bypassing (CCPa e rFVIIa) devem ser interrompidos, pelo menos, 24 horas antes do início do tratamento com emicizumabe.
- Todo paciente, antes de iniciar o uso de emicizumabe, deverá receber um plano de tratamento individualizado para episódios hemorrágicos enquanto estiver em tratamento com emicizumabe.
- O setor de farmácia do CTH poderá dispensar, juntamente com o emicizumabe, uma (1) dose de rFVIIa (90 mcg/kg), que deverá ser utilizada por infusão intravenosa no caso de haver hemorragia persistente. Caso o paciente resida a mais de 3 horas do Centro de Hemofilia ou Hospital, este poderá dispensar duas (2) doses de rFVIIa (90 mcg/kg) (conforme seção Início do Tratamento do protocolo de uso).

### INÍCIO DO TRATAMENTO COM EMICIZUMABE

- Antes de iniciar o tratamento com emicizumabe**, o médico e a equipe de enfermagem devem registrar a data da última infusão de CCPa no prontuário do paciente e garantir a devolução de todos os frascos em sua posse, registrando esse procedimento.
- A administração do emicizumabe deve ocorrer no CTH nas semanas 1 e 5 do tratamento. Já entre as semanas 2 e 4, o medicamento pode ser aplicado em uma unidade de saúde diferente**, desde que acordado com o CTH. Durante as quatro primeiras semanas, é aplicada a dose de ataque, correspondente a 3 mg/kg por semana, e o paciente deve ser monitorado por pelo menos 30 minutos após a primeira infusão para garantir sua segurança.
- Nas semanas 2, 3 e 4**, os pacientes ou seus responsáveis devem aprender a administrar o medicamento de forma autônoma. Entretanto, a autoaplicação não é recomendada para crianças menores de 7 anos. Sempre que possível, a administração deve priorizar a independência do paciente. Caso a aplicação ocorra em outra unidade de saúde, o CTH deve garantir que o medicamento e o treinamento sejam conduzidos conforme os padrões estabelecidos.
- Na semana 5**, a aplicação deve ser feita sob supervisão de um profissional de enfermagem no CTH. Nesse momento, o paciente e seu responsável serão instruídos sobre o volume da dose de manutenção, considerando peso e periodicidade, conforme indicado nas tabelas do Apêndice 6. Se a equipe multidisciplinar considerar necessário, novas infusões podem ser programadas no CTH antes da liberação para administração domiciliar.

### TRATAMENTO DE EPISÓDIOS HEMORRÁGICOS DURANTE O USO DO EMICIZUMABE

Os episódios hemorrágicos durante a profilaxia com emicizumabe podem ocorrer devido a:

- Uso inadequado do medicamento, (dose incorreta ou falha na administração)
- Necessidade aumentada de hemostasia em situações como traumas ou atividades de alto risco.
- Desenvolvimento de anticorpos antimedicamento (ADA), que podem inibir sua função, embora essa complicação seja rara.

Nesses casos, é fundamental monitorar a ação hemostática do emicizumabe e, se necessário, realizar a dosagem do medicamento para avaliar sua eficácia e necessidade de ajustes no tratamento.

Embora o emicizumabe reduza significativamente os episódios hemorrágicos, eles ainda podem ocorrer. Recomenda-se tratar hemorragias suspeitas, como hemartroses e pequenos hematomas musculares, apenas se os sintomas progredirem.

Quadro I - Tipos de sangramento e condutas

Tipo de Sangramento	Conduta
<b>Leve</b> (sangramento discreto de pele e mucosas, após pequenos traumas e cortes, ou sangramento dentário) e moderado (hematoma muscular ou hemartrose), que progrediram ou não cessaram com medidas locais.	Auto-administrar uma dose de 50 mcg/kg a 90 mcg/kg de rFVIIa e contar imediatamente o CTH. Esta mesma dose poderá ser repetida de 2 horas a 4 horas, se o sangramento não tiver cessado.
<b>Grave</b> (hemartrose volumosa, hematoma muscular em ilíio-psoas ou com risco de síndrome de compartimento, hemorragia intracraniana, hemorragia grave após trauma, em pescoço ou garganta, e hemorragia gastrointestinal)	Auto-administrar uma dose de 50 mcg/kg a 90 mcg/kg de rFVIIa e entrar em contato imediato com o Centro de Hemofilia ou o hospital de referência para admissão imediata. É crítico saber o título de inibidor do fator VIII, para a decisão terapêutica hemostática adjuvante, ou seja, se será administrado fator VIII da coagulação sanguínea ou agentes de bypassing (rFVIIa).
<b>Mucosos menos graves</b>	O ácido tranexâmico pode ser suficiente. Não deve ser usado em conjunto com o CCPa, mas pode ser usado concomitantemente com o rFVIIa.

O tratamento com CCPa deve ser sempre evitado e será usado somente se não houver outra opção; por exemplo, diante da inexistência ou falta de resposta do sangramento ao rFVIIa. Neste caso, a dose de CCPa deve ser bem inferior à utilizada normalmente em pacientes com hemofilia. As decisões sobre o tratamento de sangramentos em pacientes com emicizumabe devem ser feitas junto ao médico do Centro de Hemofilia e registradas. Os pacientes devem ter um plano individual de manejo para sangramentos agudos e podem manter doses de rFVIIa para emergências em casa, com revisão dessa necessidade após seis meses de uso do emicizumabe.

### CIRURGIA EM PACIENTES EM USO DE EMICIZUMABE

#### Planejamento cirúrgico:

Todos os procedimentos cirúrgicos, devem ser discutidos previamente com médicos experientes na prestação de assistência à saúde de pacientes com hemofilia e inibidores e devem ser realizados em um hospital com suporte da equipe de especialistas do Centro de Hemofilia.

#### Terapia de reposição em procedimentos cirúrgicos:

- Em cirurgias de pequeno porte** (incluindo retirada de cateter venoso central) e procedimentos odontológicos não complicados.
  - Antifibrinolítico (ácido tranexâmico) sistêmico ou local.
  - Para procedimentos com maior risco hemorrágico, ou sangramento periprocedimento, deve-se considerar o uso associado de rFVIIa.
  - Pacientes com baixos títulos de inibidor podem utilizar fator VIII de coagulação, recomenda-se o monitoramento laboratorial, conforme recomendações para cirurgias de médio e grande porte.
- Em cirurgias de médio e grande porte** (incluindo grandes cirurgias ortopédicas):
  - Nos pacientes com baixos títulos de inibidor contra o fator VIII (isto é, menor que 5 UB/mL), deve-se usar fator VIII de coagulação com monitoramento clínico e laboratorial do nível plasmático do fator VIII.

### MEDICAMENTO

EMICIZUMABE	
<b>Apresentação</b>	Solução injetável em frasco-ampola de dose única: 30 mg/mL (30 mg em 1,0 mL). 150 mg/mL (60 mg em 0,4 mL; 105 mg em 0,7 mL; 150 mg em 1,0 mL).
<b>Administração</b>	Aplicação subcutânea nos seguintes locais: parte inferior do abdômen, parte superior externa dos braços e coxas. Alternar o local para evitar reações locais. Não aplicar em áreas com eritema, hematoma, sensibilidade, endurecimento, manchas ou cicatrizes. Outros medicamentos subcutâneos devem ser administrados em regiões diferentes. Destinado apenas à profilaxia de sangramentos, não ao tratamento de hemorragias já ocorridas.
<b>Esquema de Dose</b>	<b>Dose de ataque (inicial):</b> 3 mg/kg subcutâneo, 1 vez por semana durante as 4 primeiras semanas. <b>Dose de manutenção (após a 4ª semana):</b> 1,5 mg/kg – 1x por semana, ou 3,0 mg/kg – a cada 2 semanas, ou 6 mg/kg – a cada 4 semanas. A escolha do regime considera o peso do paciente e a economicidade. Volumes maiores que 2 mL podem exigir divisão da dose em duas injeções.
<b>Considerações Especiais</b>	A apresentação 30 mg/mL não pode ser misturada na mesma seringa com a de 150 mg/mL. Prioriza-se administração semanal ou quinzenal. Omissão de dose: o paciente deve procurar o CTH para orientações. Superdosagem accidental pode causar hipercoagulabilidade, necessitando monitoramento médico imediato.

## CASOS ESPECIAIS

### Uso durante gravidez e lactação:

- Não há estudos clínicos em gestantes. O uso na gravidez deve considerar o benefício para a mãe versus o risco para o feto.
- Gravidez e pós-parto aumentam o risco de trombose e coagulação intravascular disseminada.
- Não se sabe se o emicizumabe é excretado no leite materno. Deve-se considerar os benefícios da amamentação, a necessidade clínica do medicamento e possíveis efeitos adversos.
- Mulheres em idade fértil devem usar contraceção eficaz durante e até seis meses após a interrupção do tratamento.

### Uso geriátrico:

- Segurança e eficácia não foram testadas especificamente em idosos.
- A biodisponibilidade relativa diminui com a idade, mas sem diferenças clinicamente significativas entre pacientes < 65 anos e ≥ 65 anos.

### Uso em indivíduos com insuficiência renal:

- Como o emicizumabe é eliminado por catabolismo e não por excreção renal, não é esperada necessidade de ajuste de dose.

### Uso em indivíduos com insuficiência hepática:

- Como é eliminado por catabolismo e não por metabolismo hepático, não é esperada necessidade de ajuste de dose.

## CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento deverá ser descontinuado nas seguintes situações:

- Quando a avaliação médica concluir que o risco tromboembólico do uso de emicizumabe supera os benefícios.
- Demonstração da ocorrência de ADA associados à perda de eficácia do tratamento (por exemplo, aumento de eventos de sangramento de escape).
- 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 o MS poderá acionar o CTA para suporte à decisão dos CTH. Diante da interrupção do tratamento, o paciente deverá voltar a usar os agentes de bypassing. A recomendação do uso preferencial do rFVIIa para o tratamento das hemorragias deve ser seguida por 6 meses após a interrupção do emicizumabe.

## MONITORAMENTO

O monitoramento da resposta ao emicizumabe é essencialmente clínico, no entanto, em situações excepcionais o monitoramento laboratorial da resposta hemostática deste tratamento pode ser necessário:

- Sangramentos recorrentes durante a profilaxia, excluído o uso inadequado do medicamento.
- Grandes desafios hemostáticos (traumas, cirurgias ou sangramentos graves) para guiar o uso de agentes procoagulantes.
- Pacientes em indução de imunotolerância, conforme protocolo específico.

### CONSIDERAÇÕES SOBRE EXAMES LABORATORIAIS

#### Testes de coagulação:

O emicizumabe interfere no TTPa (tempo de tromboplastina parcialmente ativada), encurtando-o, tornando-o não confiável para avaliação da coagulação. Não afeta tempo de protrombina (TP), tempo de trombina ou fibrinogênio.

#### Determinação do fator VIII:

- O método coagulométrico baseado no TTPa não pode ser usado para medir fator VIII em pacientes em uso de emicizumabe.
- A metodologia cromogênica com reagentes bovinos é a indicada.
- Métodos cromogênicos com reagentes humanos não são confiáveis, pois detectam a presença do emicizumabe.

### Quantificação do inibidor do fator VIII:

- O teste de Bethesda Modificado deve ser realizado com metodologia cromogênica e reagentes de origem bovina.

### Determinação da concentração plasmática de emicizumabe:

- Pode ser feita por um teste coagulométrico modificado, com calibradores específicos, ainda não disponíveis no Brasil.

### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Estudos sobre interações são limitados.
- Possível interação entre emicizumabe e CCPa.
- Risco de hipercoagulabilidade com uso concomitante de rFVIIa ou fator VIII, embora a relevância clínica não seja totalmente conhecida.
- Como o emicizumabe aumenta a coagulação, doses menores de FVIIa ou FVIII podem ser necessárias para atingir a hemostasia.

### DISPENSAÇÃO E REGISTRO

- Prescrição médica obrigatória, assinada pelo médico assistente.
- Dispensação na farmácia do CTH, com fornecimento para 1 a 2 meses, conforme disponibilidade.
- O paciente ou responsável deve assinar um documento confirmando a retirada e se comprometer com o armazenamento e uso adequado.
- Monitoramento do peso antes de cada dispensação para ajuste da dose, se necessário.

### ARMAZENAMENTO DO EMICIZUMABE

- Conservação refrigerada (2°C a 8°C), sem congelação.
- Manter dentro do cartucho original para proteção contra a luz.
- Não agitar o frasco.
- Após retirada da refrigeração, pode ser mantido em temperatura ambiente (<30°C) por até 7 dias.
- Se retornado à refrigeração, o tempo total fora dela não pode ultrapassar 7 dias.

## REGULAÇÃO E CONTROLE

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.

## APÊNDICE

A seguir, são listados todos os apêndices disponíveis no documento completo **Protocolo de Uso Emicizumabe PT nº 12, de 09 de outubro de 2024**.

**Apêndice 1 - ITENS A SEREM CHECADOS (“CHECKLIST”) PELA EQUIPE MULTIPROFISSIONAL ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO COM EMICIZUMABE**

**Apêndice 2 - TERMO DE ANUÊNCIA DA EQUIPE MULTIPROFISSIONAL PARA INCLUSÃO PACIENTES COM HEMOFILIA A E INIBIDORES NO TRATAMENTO COM EMICIZUMABE**

**Apêndice 3 - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE QUANTO AO USO DE EMICIZUMABE PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM HEMOFILIA A E INIBIDORES**

**Apêndice 4 - CONTROLE DA APLICAÇÃO DOMICILIAR DE EMICIZUMABE**

**Apêndice 5 - ORIENTAÇÕES PARA PACIENTES EM USO DE EMICIZUMABE QUANTO AO MANEJO DE SANGRAMENTOS AGUDOS**

**Apêndice 6 - CÁLCULO DA DOSE DE MANUTENÇÃO DO EMICIZUMABE**

**Apêndice 7 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA**

**Apêndice 8 - HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO**

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SAES/SECTIIS Nº 12, DE 09 DE OUTUBRO DE 2024 e pode ser acessada em [https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/protocolos/protocolo\\_uso\\_protocolo\\_de\\_uso\\_de\\_emicizumabe](https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/protocolos/protocolo_uso_protocolo_de_uso_de_emicizumabe)