

NÚMERO: 024/2015

DATA: 18/12/2015

ASSUNTO: Componentes do Plano Terapêutico para a Hemofilia A e Hemofilia B no Adulto em Ambulatório

PALAVRAS-CHAVE: Hemofilia A, hemofilia B, diagnóstico, acompanhamento, plano terapêutico, tratamento, inibidores

PARA: Médicos e Enfermeiros do Sistema de Saúde

CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de Janeiro, a Direção-Geral da Saúde emite, por proposta do Departamento da Qualidade na Saúde e ouvida a Administração Central do Sistema de Saúde, emite a seguinte Norma Organizacional:

NORMA

1. Diagnóstico e acompanhamento da hemofilia A e B:

a) Diagnóstico:

- i. Consulta inicial (coagulopatias):
- ii. Exames laboratoriais específicos ^{1,2}:
 - (i). Hemograma;
 - (ii). Tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT);
 - (iii). Tempo de protrombina (TP)
 - (iv). Tempo de trombina (TT);
 - (v). Fibrinogénio;
 - (vi). Avaliação básica da função plaquetária (PFA);
 - (vii). Doseamento de fator VIII/FIX;
 - (viii). Doseamento de fator von Willebrand antigénio;
 - (ix). Doseamento de fator vonWillebrand cofator da ristocetina (funcional);
 - (x). Estudo genético do caso *índex*.

b) Durante o acompanhamento ^{3,4}:

- i. Consultas:
 - (i). Consulta médica (coagulopatias):

- (xiii). Consulta de endocrinologia (quando aplicável);
- (xiv). Consulta da dor (quando aplicável);
- (xv). Avaliação do serviço social de dois em dois anos que inclui a avaliação para suporte de meio de transporte de apoio ao doente;
- (xvi). Custo de transporte do doente e acompanhante ao centro de tratamento para o seguimento: 24 x ano.

ii. Exames laboratoriais ⁶:

a. Pesquisa anual e eventual título de inibidores;

- i. Sempre que haja suspeita clínica de inibidores para a hemofilia A e B; subalínea de (i);
- ii. Após tratamento intensivo na hemofilia A, subalínea de (i);
- iii. Pré manobras invasivas *major* ou hemorragias potencialmente graves, subalínea de (i).

b. Avaliação farmacocinética para individualização de profilaxia;

c. Análises laboratoriais durante o acompanhamento:

- i. Pesquisa de anticorpos para a hepatite A;
- ii. Determinação de marcadores de hepatite B;
- iii. Determinação de anticorpos e carga viral para VIH;
- iv. Determinação de genótipo e carga viral para a hepatite C;
- v. Determinação anual (hemograma, glicemia, PSA, creatinina, ácido úrico, ureia, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama glutamil transferase (gama gt), colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, ferro sérico e ferritina e urina tipo II).

c) Estudo para diagnóstico de portadoras ³:

- i. Doseamento de FVIII ou FIX nas eventuais portadoras;

ii. Estudo genético de caso familiar para diagnóstico de portadoras.

2. Plano terapêutico (Anexo I, Quadro 1):

a) Vacinação: hepatite B, se antiHBs <10 UI^{3,5};

b) Terapêutica coadjuvante:

i. Analgésicos (ex:paracetamol, tramadol, metmizol, donixina);

ii. Anti-inflamatórios não esteroides (AINE);

iii. Antifibrinolíticos (ácido aminocaproico e ácido tranexâmico);

iv. 1-deamino-8-D-arginina vasopressina (DDAVP).

c) Terapêutica substitutiva: pode ser administrada episodicamente para controlar uma hemorragia ativa ou profilaticamente, de acordo com os pontos seguintes da presente Norma;

d) Tratamento de Hemofilia A³:

i. Hemofilia A grave:

(i). Profilaxia^{6,7,8,9,10}:

a. Concentrado de FVIII:

i. Dose média: 4000 UI/Kg/ano.

ii. Terapêutica dos episódios hemorrágicos *on demand*:

(i). Concentrado de FVIII:

a. Dose média: 4000 UI/Kg/ano.

iii. Hemofilia A com inibidores^{2,12} (15% dos doentes):

(i). Tratamento da hemorragia:

a. rFVIIa:

i. Dose: 90-120 µg/Kg cada 2-4 horas até à resolução da hemorragia.

b. Concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa):

i. Dose: 50-100 UI/Kg (dose máxima: 200UI/Kg/dia);

- c. Dose:
 - i.* Via endovenosa (E.V.): 0,3 a 0,4 $\mu\text{g}/\text{Kg}$; ou
 - ii.* Via intranasal: 150-300 μg ;
 - iii.* Duração: até 4 administrações.
- (iii). Pesquisa de inibidores ²:
 - a.* Anualmente se exposição ao concentrado de FVIII; ou
 - b.* Após tratamento intensivo (> 5 dias de exposição); ou
 - c.* Após intervenção cirúrgica;
 - d.* Suspeita clínica (ex: história familiar);
 - e.* Não resposta à terapêutica.
- (iv). Se inibidores: pode ser necessário instituir protocolo de ITI.
- v. Hemofilia A ligeira ⁵:
 - (i). Sem profilaxia;
 - (ii). Utilização rara de concentrado de FVIII;
 - (iii). Deve efetuar sempre prova terapêutica da DDAVP (E.V.);
 - (iv). Em caso de resposta positiva:
 - a.* DDAVP:
 - i.* Dose: 0,3 a 0,4 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ E.V.; ou
 - ii.* Dose: 150-300 μg via intranasal;
 - iii.* Duração: até 4 administrações.
- (v) Se situação com terapêutica > 4 dias:
 - a.* Concentrado de FVIII:
 - i.* Dose: 30 a 40 UI/Kg/dia;
 - ii.* Frequência: 1 a 7 dias.

e) Tratamento da hemofilia B:

i. Hemofilia B grave: a terapêutica indicada é, sempre que possível, a profilaxia:

(i). Profilaxia^{8,9,10,13}:

a. Concentrado de FIX:

i. Dose média: 3000 UI/Kg/ano.

(ii). Tratamento de episódios hemorrágicos *on demand*:

a. Concentrado de FIX:

i. Dose média: 3000 UI/Kg/ano.

ii. Hemofilia B grave com inibidores: o risco de desenvolvimento de inibidores de novo é raro¹⁴:

(i). Tratamento em hemorragia ou profilaxia de manobra invasiva:

a. Tratamento de hemorragia *minor*:

i. rFVIIa:

(i) Dose: 90-120 µg/Kg;

(ii) Frequência: de 2-2h durante 6 h.

b. Tratamento da hemorragia *major*:

i. rFVIIa:

(i) Dose: 90-120 µg/Kg;

(ii) Frequência: 2/2 h durante 12h.

c. Não deve ser utilizado o concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa) por conter FIX.

(ii). Profilaxia^{5,12} em doentes com fenótipo hemorrágico exuberante ou com episódio hemorrágico anterior grave:

a. rFVIIa:

i. Dose: 90-120 µg/Kg;

ii Frequência: dias alternados (183 dias/ano).

iii. Hemofilia B moderada:

- (i). Indicada a profilaxia, idêntica ao da hemofilia B grave, com concentrado de FIX para manobras invasivas e hemorragia espontânea ou pós trauma;
- (ii). Tratamento dos episódios hemorrágicos *on demand* idêntico ao da hemofilia B grave.

iv. Hemofilia B ligeira:

- (i). Indicada a profilaxia com concentrado de FIX para manobras invasivas e tratamento dos episódios hemorrágicos *on demand*:
 - a.* Concentrado de FIX:
 - i* Dose média: 30-40 UI/Kg;
 - ii* Frequência: 1x dia durante 3-5 dias.

3. O texto de apoio seguinte orienta e fundamenta a implementação da presente Norma.



Francisco George

Diretor-Geral da Saúde

TEXTO DE APOIO

Conceito, definições e orientações

- A. A presente Norma é publicada para suporte do cálculo de preço compreensivo em hemofilia A e B para o adulto em ambulatório.
- B. A hemofilia é uma doença hemorrágica hereditária, com transmissão de forma recessiva, ligada ao cromossoma X. Os doentes têm défice dos fatores VIII ou IX da coagulação, designando-se respetivamente por hemofilia A (HA) ou hemofilia B (HB), conforme o fator em défice ¹¹.
- C. Ocorre quase exclusivamente no género masculino, podendo ocorrer raramente no género feminino ¹¹.
- D. As portadoras de hemofilia são do género feminino ¹¹.
- E. Os filhos de um hemofílico não são afetados e todas as filhas são portadoras obrigatórias ¹¹.
- F. A classificação da gravidade da doença baseia-se na sintomatologia hemorrágica e no nível de fator plasmático. A hemofilia é classificada como grave se o nível do fator em défice é < 1%, moderada se 1-5% e ligeira se 5-40% ¹¹.
- G. Os doentes com hemofilia grave têm hemorragias espontâneas ao nível das articulações, músculos e outras localizações, sendo habitualmente diagnosticada na infância ¹¹.
- H. Na hemofilia moderada as hemorragias geralmente ocorrem após pequenos traumatismos, cirurgias ou extrações dentárias ¹¹.
- I. Na hemofilia ligeira as hemorragias estão associadas a traumatismos ou após cirurgia e é geralmente diagnosticada na idade adulta ¹¹.
- J. As hemorragias mais frequentes e incapacitantes são as articulares ¹¹.
- K. O sintoma inicial é a dor, acompanhada de aumento de volume da articulação, contratura muscular, calor e rubor local. A deformidade articular associada a atrofia muscular ocasiona graves sequelas funcionais (artropatia hemofílica) ¹¹.
- L. O tratamento substitutivo instituído precocemente, bem como uma reabilitação funcional são fundamentais para evitar a artropatia hemofílica ¹¹.

- M. As hemorragias podem ocorrer noutras localizações, sendo a hemorragia cerebral uma das situações mais graves e uma importante causa de morte ¹¹.
- N. O tratamento domiciliário veio permitir um controlo precoce das hemorragias, reduzindo os danos músculo-esqueléticos e dando maior autonomia aos doentes ¹¹.
- O. Os inibidores (anticorpos anti fator) são, hoje em dia, a maior complicação do tratamento da hemofilia, já que as hemorragias têm de ser tratadas com produtos menos eficazes. Surgem geralmente nas hemofilias graves, após as primeiras administrações de fator, embora possam aparecer nas moderadas e ligeiras, tendo uma prevalência de 15-30% na HA grave e 1-5% na HB grave. Para a erradicação do inibidor¹², há protocolos de imunotolerância, nem sempre eficazes e necessitando de uma grande adesão do doente, médicos e enfermeiros ⁸.
- P. É preciso informar e esclarecer o doente ou representante legal sobre os produtos disponíveis para o tratamento e de alguma maneira envolvê-los na sua escolha.

Fundamentação

- A. A incidência é de 1:5.000 e 1:30000 nascimentos do género masculino, para a HA e HB, respetivamente ¹⁷.
- B. A nível de Portugal e Regiões Autónomas da Madeira e Açores, a estimativa de prevalência é de 549 adultos com hemofilia A e 134 com hemofilia B (2013), de acordo com inquérito efetuado pelo Instituto Português do Sangue e da Transplantação (IPST), em 2013-2014.
- C. A hemofilia A é mais comum que a hemofilia B, representando 80-85% do total da população hemofílica. O diagnóstico adequado é fundamental para o correto tratamento e gestão destes doentes. O objetivo primário do tratamento é evitar e tratar a hemorragia através da administração de concentrado específico do fator em falta ³.
- D. O avanço significativo do tratamento em doentes com hemofilia A e B congénitas resultou da disponibilidade de terapêuticas de substituição com medicamentos de fácil acesso aos doentes¹⁵.
- E. O tratamento adequado dos doentes hemofílicos implica a sua integração numa equipa multidisciplinar de profissionais de saúde e no qual se incluem médico e enfermeiro formados nesta área, apoio psicossocial e entre outros, cuidados de higiene oral para evitar doença periodontal e cáries dentárias, que predispõem à hemorragia gengival.

- F. Nos episódios de hemorragia grave que podem pôr em risco a vida dos doentes, o tratamento com fator de substituição deve ser iniciado imediatamente, mesmo antes da avaliação diagnóstica estar completa. Se a situação não melhorar, apesar de estar a ser efetuado o tratamento adequado, deve dosear-se o nível do fator e, se este for inexplicavelmente baixo, deve efetuar-se a pesquisa de inibidores³.
- G. O desenvolvimento de inibidor específico para o fator VIII ou para o fator IX resulta numa perda total ou parcial da eficácia do tratamento:
- 1) Nos doentes com inibidores transitórios ou baixo respondedores (<5UB), os episódios hemorrágicos devem ser tratados, aumentando a dose de concentrados (FVIII/FIX);
 - 2) Em contraste, nos doentes com alto título de inibidores, são necessários agentes de *bypass*. Dadas as graves consequências clínicas dos inibidores, está indicada a indução de tolerância imune para os erradicar¹⁶.
- H. A administração de 1-deamino-8-D-arginina vasopressina (DDAVP) pode aumentar o nível de FVIII adequadamente (3-6 vezes) e controlar a hemorragia em doentes com hemofilia A ligeira e eventualmente na moderada. É por isso apropriado efetuar a prova do DDAVP, para avaliar a resposta.
- I. Os doentes com hemofilia A ligeira que recebem substituição de fator pela primeira vez, nomeadamente em atos cirúrgicos, têm um risco aumentado de desenvolver inibidores, pelo que devem ser testados 4-12 semanas após a cirurgia³.

Comité Científico

- A. A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- B. A elaboração da proposta da presente Norma teve o apoio científico de Fátima Nascimento (coordenação), Alice Tavares, Manuel Campos, Manuela Carvalho, Maria João Diniz, Carlos Falcão e Ramón Salvado.

Coordenação executiva

A coordenação executiva da atual versão da presente Norma foi assegurada por Cristina Martins d'Arrábida.

Siglas/Acrónimos

Siglas/Acrónimos	Designação
DDAVP	1-deamino-8-D-arginina vasopressina (DDAVP)
DE	Dias de Exposição
E.V.	Endovenoso
FIX	Fator IX
FVIII	Fator VIII
HA	Hemofilia A
HB	Hemofilia B
ITI	Imunotolerância

Referências Bibliográficas

1. Steve Kitchen, Angus McCraw, Marión Echenagucia. *Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders- A Laboratory Manual*, World Federation of Hemophilia, 2010 -Second Edition.
2. Peter W. Collins, Elizabeth Chalmers, Daniel P. Hart et al.. *Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition)* British Journal of Haematology, 2013, 160, 153–170.
3. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. *Guidelines for the management of hemophilia*. Haemophilia 2013; 19: e1-e47
4. Sue duTreil. Physical and psychosocial challenges in adult hemophilia patients with inhibitors: Journal of Blood Medicine 2014;5 115–122
5. Keeling, C. Tait and M. Makris. *Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders*. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors'

- Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia* (2008), 14, 671–684.
6. Michael Richards, Michael Williams, Elizabeth Chalmers et al. *A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A*. *British Journal of Haematology*, 2010; 149, 498–507.
 7. Massimo Franchini, Pier Mannuccio Mannucci. Prophylaxis for adults with haemophilia: towards a personalised approach? *Blood Transfus* 2012; 10: 123-4
 8. C. R. M. Hay. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* (2007), 13 (Suppl. 2), 10–15
 9. Kathelijn Fischer. Prophylaxis for adults with haemophilia: one size does not fit all. *Blood Transfus* 2012; 10: 169-73
 10. Mike Makris. Prophylaxis in haemophilia should be life-long. *Blood Transfus* 2012; 10: 165-8
 11. *Textbook of Hemophilia I* edited by Christine A. Lee, Erik E. Berntorp, W John Wiley & Sons, Lt. Keith Hoots. – Third edition. ISBN 978-1-118-39824-1 (cloth). May, 2014.
 12. M. Makris, C. R. M. Hay, A. Gringeri, and R. D'Oiron. *How I treat inhibitors in haemophilia*. *Haemophilia* (2012), 18 (Suppl. 4), 48–53.
 13. E. Santagostino. *Prophylaxis in haemophilia B patients: unresolved issues and pharmacoeconomic implications*. *Haemophilia* 2010, 16 (Suppl. 6), 13–17.
 14. Donna DiMichele. *Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention*. *British Journal of Haematology* 2007; 138, 305–315.
 15. M.A Escobar. *Advances in the treatment of inherited coagulation disorders- review article*. *Haemophilia* (2013), 19, 648–659.
 16. N. D. Di Minno, G. Di Minno, M. Di Capua, A. M. Cerbone and A. Coppola. *Cost of care of haemophilia with inhibitors*. Review article. *Haemophilia* (2009), 1, 1–12.
 17. Carcao M. *The diagnosis and management of congenital Hemophilia*. *Semin Thromb Hemos* 2012 Oct;38(7):727-34. doi: 10.1055/s-0032-1326786. Epub 2012 Sep 25. Disponível em e acessível em 2-1-15 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23011791>.
 18. *Masac recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other Bleeding disorders*. Disponível e acessível em 2-2-15 <http://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/MASAC->

Recommendations-Concerning-Products-Licensed-for-the-Treatment-of-Hemophilia-and-Other-Bleeding-Disorders.

ANEXOS

Anexo I - Lista de medicamentos para a hemofilia A e B no Adulto

Quadro 1 – Lista de medicamentos para a hemofilia A e hemofilia B

Hemofilia	Produtos derivados do plasma	Produto Recombinante	Outros fármacos
Hemofilia A grave	Concentrado de FVIII	rFVIII	Antifibrinolíticos e analgésicos
Hemofilia A com inibidores	Concentrado de FVIII e concentrado de complexo protrombínico ativado	rFVIII E rFVIIa	Antifibrinolíticos e analgésicos
Hemofilia A moderada	Concentrado de FVIII	rFVIII	Antifibrinolíticos, analgésicos e DDAVP (via endovenosa; e via intranasal - mecanismo AUE
Hemofilia A ligeira	Concentrado de FVIII	rFVIII	Antifibrinolíticos, analgésicos e DDAVP (via endovenosa; e via intranasal - mecanismo AUE
Hemofilia B grave	Concentrado de FIX	rFIX	Antifibrinolíticos, analgésicos
Hemofilia B grave com inibidores	Concentrado de FIX	rFIX e rFVIIa	Antifibrinolíticos, analgésicos
Hemofilia B moderada	Concentrado de FIX	rFIX	Antifibrinolíticos, analgésicos
Hemofilia B ligeira	Concentrado de FIX	rFIX	Antifibrinolíticos, analgésicos