

5.2. Sucesso parcial:

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

5.3. Falha terapêutica:

- » Redução dos títulos de inibidor inferior a 20% a cada 6 meses (após os primeiros 3 meses) durante IT;
- » Ausência de critério para sucesso total ou parcial após 36 meses de tratamento.

6. Critérios para acompanhamento e suspensão da imunotolerância

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

Após atingir os critérios de resposta, o tratamento deve ser mantido por período mínimo de 6 meses. O tempo total de tratamento é de até 36 meses.

Jul 2011

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Assistência à Saúde
Departamento de Atenção Especializada

Este protocolo foi elaborado com a colaboração dos membros do Grupo de Assessoramento Técnico de Coagulopatias Hereditárias do Ministério da Saúde e da Fundação Pró-Sangue, de São Paulo



POLÍTICA NACIONAL DE
SANGUE E HEMODERIVADOS



Ministério da
Saúde



Protocolo de indução de
Imunotolerância
para pacientes com
Hemofilia A

A imunotolerância (IT) é o tratamento de eleição para pacientes com hemofilia A congênita que desenvolveram aloanticorpos (inibidores) de alta resposta contra o fator VIII. O tratamento consiste na infusão frequente e periódica do concentrado de fator VIII, na tentativa de dessensibilizar o paciente. A IT é capaz de erradicar os inibidores na hemofilia A em até 80% dos casos tratados. O tratamento pode durar de poucas semanas até vários meses, dependendo de cada caso.

Protocolo de indução de imunotolerância para pacientes com Hemofilia A

1. Critérios de inclusão

1.1. Dos pacientes e de suas famílias:

- » Pacientes com hemofilia A.
- » Idade inferior a 10 anos (pacientes com idades entre 10 e 20 anos poderão ser considerados individualmente).
- » Existência de inibidor de alta resposta/alto título caracterizado por: (1) no início da indução, inibidor entre 5UB/mL e 10UB/mL; e/ou (2) inibidor de alto título (> 5UB/mL) com aparecimento há mais de 6 meses e/ou inibidor de alta resposta, isto é, inibidor > 5UB/mL após reexposição ao fator VIII em paciente com antecedente prévio da presença de inibidor.

Observação: Recomenda-se que o protocolo seja iniciado no momento em que o paciente apresentar quantificação de inibidor < 10UB/mL. Portanto, nos pacientes com inibidores de alto título recém-diagnosticados ou que apresentem inibidor > 10UB/mL, sugere-se aguardar um período mínimo de 6 meses sem exposição ao fator VIII para avaliar a regressão dos níveis de inibidor. Se a quantificação do inibidor estiver entre 10UB/mL e 40UB/mL após 6 meses sem exposição ao fator VIII, o protocolo poderá ser iniciado. A inclusão de paciente com quantificação persistente \geq 40UB/mL, mesmo sem a exposição ao fator VIII, dependerá de avaliação individualizada.

- » Tempo de existência do inibidor maior do que 6 meses e preferencialmente menor do que 5 anos.
- » Pico histórico preferencialmente inferior a 200UB/mL.
- » Avaliação favorável da equipe multidisciplinar (médico, enfermeira, assistente social, psicóloga) com existência de condição psicossociocultural para treinamento de infusão do concentrado de fator de coagulação (em veia periférica) ou manipulação de catéter venoso central.
- » Assinatura de consentimento do responsável.

1.2. Do centro de hemofilia:

- » O centro de hemofilia deve ter equipe multidisciplinar minimamente constituída por médico hematologista, enfermeiro e assistente social.
- » O centro de hemofilia deve contar com infraestrutura (própria ou conveniada) e pessoal treinado (inclusive cirurgião pediátrico ou vascular) com habilidade para implante de catéter venoso central, quando necessário, e cuidados para com o mesmo, caso seja necessário.
- » O centro tratador de hemofilia (CTH) deve ter laboratório de apoio diagnóstico com capacidade para realização de exames rotineiros de coagulação, além de dosagem de fator VIII e quantificação ou titulação do inibidor pelo método de Bethesda modificado e teste de recuperação de fator VIII.

2. Indução de imunotolerância

Infusão endovenosa de concentrado de fator VIII contendo fator *Von Willebrand* derivado do plasma (especificamente adquirido para IT) na dose de 50UI/Kg/dia, 3 vezes por semana.

3. Acompanhamento

O paciente deverá ser avaliado semanalmente pelo médico no primeiro mês de tratamento, mensalmente até o sexto mês e depois a cada 2 meses até a suspensão da IT. Caso o tratamento seja realizado de modo domiciliar, o paciente deverá devolver ao

hemocentro os frascos de concentrados de fator vazios, assim como equipo, agulhas e seringas usadas, com o preenchimento devido da ficha de uso do fator de coagulação. A quantificação do inibidor deverá ser realizada mensalmente nos primeiros 6 meses e após a cada 2 meses até atingir < 5UB/mL, quando a quantificação deverá ser repetida mensalmente.

4. Intercorrências hemorrágicas

As intercorrências hemorrágicas deverão ser tratadas com:

- » Infusão de doses elevadas (até duas vezes) do concentrado de fator (o mesmo utilizado para IT), quando o título de inibidor atingir titulação inferior a 5UB/mL;
- » Infusão de concentrado de complexo protrombínico ou fator VII ativado recombinante enquanto o inibidor for > 5UB/mL, de acordo com a resposta do paciente ao controle do quadro hemorrágico nas doses preconizadas na publicação *“Hemofilia Congênita e Inibidor: Manual de Diagnóstico e Tratamento de Eventos Hemorrágicos”*, do Ministério da Saúde, 2008.

5. Critérios de definição de desfecho clínico

5.1. Sucesso total:

- » Negativação do título de inibidor pelo método de Bethesda modificado, isto é, titulação do inibidor inferior a 0,6UB/mL;
- » Teste de recuperação normal de fator VIII, isto é, superior a 66% dos valores esperados;
- » Vida média normal do fator VIII, isto é, superior a 6 horas (avaliado após período de 72 horas de *wash-out* de fator VIII);
- » Ausência de resposta anamnésica à exposição ao fator VIII.