

NÚMERO: 011/2014  
DATA: 31/07/2014  
ATUALIZAÇÃO: 03/02/2015

---

ASSUNTO: Seleção e Uso de Produtos Terapêuticos para o Tratamento de Utentes com Coagulopatias Congénitas

PALAVRAS-CHAVE: Coagulopatia congénita, produto terapêutico, concentrados de fatores coagulantes derivados do plasma, concentrados de fatores coagulantes recombinantes

PARA: Médicos do Sistema de Saúde

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

---

Nos termos da alínea a) do n.º 2 do artigo 2.º do Decreto Regulamentar n.º 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte:

#### **NORMA**

1. A seleção e uso de produtos a utilizar no tratamento do utente com coagulopatia congénita é fundamentada clinicamente no processo do utente (Grade 1C).
2. A prescrição de terapêutica ao utente com coagulopatia congénita deve fundamentar-se na avaliação clínica e laboratorial, de acordo com o diagnóstico e adequada à situação clínica subjacente (Grade 1C).
3. A decisão de prescrever produtos usados no tratamento do utente com coagulopatia congénita para administração em meio hospitalar ou no domicílio é um ato de responsabilidade médica que deve ser sempre registado e justificado no processo clínico do utente (Grade 1C).
4. Para garantia de maior segurança do utente na seleção de produtos terapêuticos, deve ser efetuada a avaliação dos riscos (Grade 1C) <sup>1-16,19,32-36,57</sup>:
  - a) Complicações imunológicas, nomeadamente desenvolvimento de inibidores;
  - b) Transmissão de agentes patogénicos conhecidos e /ou emergentes.
5. O utente com coagulopatia congénita ou o seu representante legal deve ser informado e esclarecido da necessidade de tratamento e das vantagens e riscos das diferentes alternativas terapêuticas, de modo a possibilitar uma decisão esclarecida <sup>1,2,5,9</sup>.
6. O consentimento informado escrito obtido deve ser integrado no processo clínico do utente <sup>1,5</sup>.

7. A prescrição, a administração e o envio de produtos para tratamento do utente com coagulopatia congénita devem ser registados num sistema de informação onde conste obrigatoriamente o nome do produto, o número do lote e o prazo de validade, de modo a garantir o controlo e a rastreabilidade, que permita a farmacovigilância e a recolha de lotes quando necessária, no âmbito de (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação C) <sup>12,52</sup>:

- a) Prescrição e administração da terapêutica a nível da unidade de saúde;
- b) Prescrição de produtos para tratamento domiciliário.

8. Os procedimentos de registo, distribuição e administração de concentrados de fatores são efetuados de acordo com as normas de farmacovigilância (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação C) <sup>12,52</sup>.

9. Hemofilia:

a) Hemofilia A, sem inibidores:

i. Utente com hemofilia A ligeira:

- (i). Deve usar-se como primeira opção a 1-deamino-8-D-arginina vasopressina (DDAVP), desde que sejam atingidos níveis adequados de FVIII à situação clínica e não haja contraindicações à sua utilização (Nível de Evidência III, Grau de Recomendação C) <sup>1-3,22,24</sup>;
- (ii). O DDAVP não deve ser prescrito em crianças com idade inferior a dois anos, a não ser em casos excecionais devidamente fundamentados no processo clínico e fazendo um controlo do equilíbrio hidroeletrólítico, pelo maior risco de hiponatremia e convulsões (Nível de Evidência III, Grau de Recomendação B) <sup>3,4,6,22,24,26</sup>;
- (iii). O DDAVP não deve ser administrado aos utentes com antecedentes ou risco de doença cardiovascular a não ser em casos excecionais devidamente fundamentados no processo clínico (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação C) <sup>3,22, 23,25,26</sup>;
- (iv). Nas situações clínicas em que o DDAVP esteja contraindicado, não indicado ou sem resposta positiva, devem ser prescritos concentrados de fator VIII com

atividade específica elevada e submetidos a processos de remoção e inativação viral<sup>1-6</sup> (ver pontos 18 e 19 da presente Norma) (Grade 1 C).

ii. Utente com hemofilia A grave, moderada e ligeira, sem indicação para DDAVP:

(i). Deve ser tratado com concentrados de FVIII com atividade específica elevada e submetidos a processos de remoção e inativação viral<sup>1-16</sup> (ver pontos 18 e 19 da presente Norma) (Grade 1C).

b) Hemofilia B, sem inibidores:

i. Devem ser prescritos concentrados de FIX com atividade específica elevada (Nível de Evidência Ib, Grau de Recomendação A) e submetidos a processos de remoção e inativação viral<sup>1-16</sup> (ver pontos 18 e 19 da presente Norma).

c) Hemofilia A e B com inibidores:

i. O tratamento do utente deve ser orientado e acompanhado em centros diferenciados pela sua experiência e competência técnica (Grade 1C)<sup>3,27</sup>;

ii. No utente com hemofilia A após confirmação da presença de inibidores persistentes que impeçam a profilaxia ou tratamento das hemorragias nas doses habituais deve programar-se a indução de tolerância imunológica (ITI) (Grade 1B) (Nível de Evidência IIb, Grau de Recomendação B)<sup>3,27,44</sup>;

iii. No tratamento dos episódios hemorrágicos devem ser ponderados: o título de inibidor e o tipo de resposta anamnética; a localização da hemorragia e a resposta prévia ao produto a utilizar (Nível de Evidência IIb, Grau de Recomendação B)<sup>3,27,44</sup>:

(i). No utente baixo-responder (título de inibidor <5 UB e baixa resposta anamnética), a primeira opção é a prescrição de doses mais elevadas do fator em défice, permitindo atingir níveis hemostáticos (Nível de Evidência III, Grau de Recomendação B)<sup>3,27,44</sup>;

(ii). No utente alto responder (título de inibidores > 5 UB e resposta anamnética elevada) o tratamento dos episódios hemorrágicos deve ser realizado com recurso aos agentes de *bypass* (Grade 1B)<sup>1,3,4,27</sup>:

*a.* Concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa);



- e) O tratamento das hemorragias graves e cirurgias *major* deve basear-se sempre em resultados laboratoriais objetivos, dos níveis de FVIII:C e FvW:RiCof, obtidos após administração de concentrados de FVIII/FvW ou de DDAVP (Nível de Evidência IIb, Grau de Recomendação B) <sup>26</sup>.

#### 11. Deficiência de FXI (hemofilia C):

- a) O tratamento dos episódios hemorrágicos deve ser efetuado com concentrados de FXI ou plasma humano vírus inativado (PHI) (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação C) <sup>1,41</sup>;
- b) Na prescrição de concentrados de FXI, deve ser efetuada a avaliação do risco cardiovascular e fundamentada a sua prescrição (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação C) e a dose prescrita não deve elevar o nível de fator XI acima de 70% <sup>1,41</sup>.

#### 12. Deficiência de fator V:

- a) O tratamento dos episódios hemorrágicos deve ser efetuado com plasma humano vírus inativado (PHI) (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação C) <sup>1,37</sup>.

#### 13. Deficiência de FVII:

- a) No tratamento dos episódios hemorrágicos a primeira opção é o concentrado de rFVIIa (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação C) <sup>1,40</sup>;
- b) Os concentrados de complexo protrombínico (CCP) só devem ser utilizados em situações de urgência, se não houver concentrados de FVII disponíveis (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação C) <sup>1</sup>.

#### 14. Deficiência de Fibrinogénio:

- a) O tratamento das hemorragias deve ser efetuado com concentrado de fibrinogénio (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação C) <sup>1,31</sup>;
- b) Se o concentrado de fibrinogénio não estiver disponível, pode ser prescrito plasma humano vírus inativado (PHI) (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação C) <sup>1,4,31</sup>.

#### 15. Deficiência de fator II e fator X:

- a) Os concentrados de complexo protrombínico (CCP) são o tratamento de escolha (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação C) <sup>1,4,29,30,39</sup>;

- b) Se os concentrados de CCP não estiverem disponíveis pode ser prescrito plasma humano vírus inativado (PHI) (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação C) <sup>1,4,29,30,39</sup>.

16. Deficiência de FXIII:

- a) Como primeira opção, deve prescrever-se o concentrado de fator XIII (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação C) <sup>1,43</sup>;
- b) Como segunda opção, caso o concentrado de FXIII não esteja disponível, deve prescrever-se plasma humano vírus inativado (PHI) (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação C) <sup>1,43</sup>.

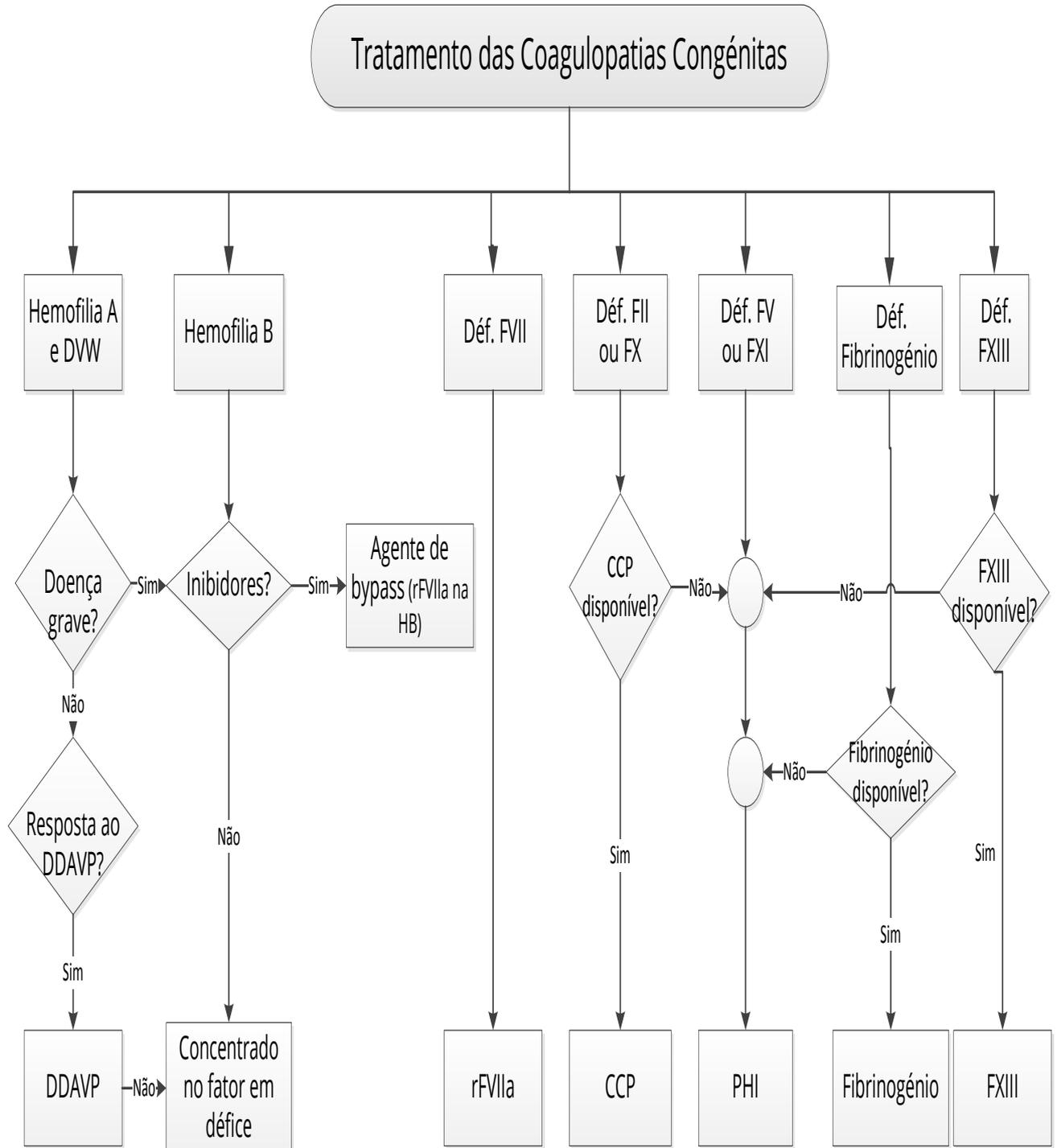
17. Os componentes plasmáticos não submetidos a processos de remoção e inativação viral não devem ser prescritos ao utente com coagulopatia congénita (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação C) <sup>1,3,4,5</sup>.

18. Os concentrados de fatores derivados do plasma humano prescritos devem ser submetidos a pelo menos dois métodos de inativação viral que se complementem, a não ser que o método utilizado seja eficaz para vírus com e sem envelope lipídico (Anexo II, Tabelas 1 e 2,) (Grade 1 C) <sup>1,3,8,10,12</sup>.

19. Os concentrados de fatores recombinantes prescritos devem também ser submetidos a métodos de remoção/inativação viral (Anexo I, Tabela 1) (Grade 1C).

20. Qualquer exceção à presente Norma é fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.

21. Algoritmo clínico



22. Instrumento de auditoria clínica

Instrumento de Auditoria Clínica				
<b>Norma "Seleção e Uso de Produtos Terapêuticos para o Tratamento de Utentes com Coagulopatias Congénitas"</b>				
<b>Unidade:</b>				
<b>Data:</b> ___/___/___		<b>Equipa auditora:</b>		
<b>1: Consentimento informado</b>				
<b>Critérios</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>N/A</b>	<b>EVIDÊNCIA/FONTE</b>
Existe evidência de consentimento informado escrito integrado no processo clínico				
<b>Sub-total</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	%			
<b>2: Seleção e Prescrição de Produtos Terapêuticos</b>				
<b>Critérios</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>N/A</b>	<b>EVIDÊNCIA/FONTE</b>
Existe evidência de que a seleção e uso de produtos a utilizar no tratamento é fundamentado clinicamente no processo do utente				
Existe evidência de que a prescrição é fundamentada na avaliação clínica e laboratorial de acordo com o diagnóstico e adequada à situação clínica				
Existe evidência de que a prescrição do tratamento para administração em meio hospitalar ou no domicílio é efetuada por médico, com registo da fundamentação no processo clínico do utente				
Existe evidência de que os componentes plasmáticos não submetidos a remoção e inativação viral (que se complementam, a não ser que o método utilizado seja eficaz para vírus com e sem envelope lipídico) não são prescritos ao utente com coagulopatia congénita				
Existe evidência de que os concentrados de fatores derivados do plasma humano prescritos são submetidos a pelo menos dois métodos de inativação viral que se complementem, a não ser que o método utilizado seja eficaz para vírus com e sem envelope lipídico				
Existe evidência de que os concentrados de fatores recombinantes prescritos são submetidos a métodos de remoção/ inativação viral				
<b>Sub-total</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	%			
<b>3: Tratamento</b>				
<b>Critérios</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>N/A</b>	<b>EVIDÊNCIA/FONTE</b>
Existe evidência de que no utente com hemofilia A ligeira sem inibidores, a primeira opção é o DDAVP, desde que sejam atingidos níveis adequados de FVIII à situação clínica e na ausência de contraindicações à sua utilização				
Existe evidência de que o DDAVP não é prescrito a crianças com hemofilia A ligeira sem inibidores, com idade inferior a dois anos, exceto em casos excecionais devidamente fundamentados no processo clínico				
Existe evidência de que o DDAVP não é administrado a utentes com hemofilia A ligeira, com antecedentes ou risco de doença cardiovascular, a não ser em casos excecionais devidamente fundamentados no processo clínico.				
Existe evidência de que nas situações clínicas em que o DDAVP esteja contraindicado, não indicado ou sem resposta positiva é prescrito ao utente com hemofilia A ligeira, concentrado de fator VIII com atividade específica elevada e submetido a processos de remoção e inativação viral que se complementam, a não ser que o método utilizado seja eficaz para vírus com e sem envelope lipídico				
Existe evidência de que no utente com hemofilia A grave, moderada e ligeira, sem indicação para DDAVP é prescrito concentrado de FVIII com atividade específica elevada e submetido a processos de remoção e inativação viral que se complementam, a não ser que o método utilizado seja eficaz para vírus com e sem envelope lipídico				
Existe evidência de que no utente com hemofilia B sem inibidores é prescrito concentrado de FIX com atividade específica elevada e submetido a processos de remoção e inativação viral que se complementam, a não ser que o método utilizado seja eficaz para vírus com e sem envelope lipídico				
Existe evidência de que no utente com hemofilia A após confirmação de inibidores persistentes que impedem a profilaxia ou tratamento das hemorragias nas doses habituais com concentrados de FVIII, é programada a indução de tolerância imunológica (ITI)				
Existe evidência de que no tratamento dos episódios hemorrágicos no utente com hemofilia A e B com inibidores baixo-responder (título de inibidor < 5 UB e baixa resposta anamnésica) a primeira opção é a prescrição de doses mais elevadas do fator em défice				

Existe evidência de que o tratamento dos episódios hemorrágicos no utente com hemofilia A e B com inibidores alto-responder (título de inibidor > 5 UB, e resposta anamnésica elevada) é efetuado com agentes de <i>bypass</i> (concentrado de complexo protrombínico ativado, concentrado de fator VII recombinante ativado)				
Existe evidência da fundamentação da prescrição no utente com título baixo de inibidor e resposta anamnésica elevada, nomeadamente em situações de emergência, de doses elevadas do fator em défice para atingir níveis hemostáticos até ao desenvolvimento da resposta anamnésica, dentro de um período de 3 a 5 dias				
Existe evidência de que no tratamento dos episódios hemorrágicos no utente com hemofilia A e B com inibidores, a aguardar indução de tolerância imunológica (ITI), é prescrito fator VII recombinante ativado (rFVIIa) de modo a evitar-se a exposição a moléculas de fator VIII/IX presentes no CCPa				
Existe evidência de que no tratamento dos episódios hemorrágicos da hemofilia A e B é prescrito ao utente com reação alérgica aos concentrados de FIX, o fator VII recombinante ativado (rFVIIa)				
Existe evidência de que no utente com doença de von Willebrand tipo 1 que responde bem ao DDAVP, esta é a primeira opção terapêutica				
Existe evidência de que o DDAVP não é prescrito a crianças com doença de von Willebrand e idade inferior a dois anos, exceto em casos excecionais devidamente fundamentados no processo clínico				
Existe evidência de que o DDAVP não é prescrito ao utente com doença de von Willebrand, com antecedentes ou risco de doença cardiovascular, a não ser em caso excecional devidamente fundamentado no processo clínico				
Existe evidência de que no utente com doença de von Willebrand não candidato ao tratamento com DDAVP, que não responde ou apresenta contraindicações à sua utilização, a opção terapêutica são os concentrados que contêm fator VIII e fator de von willebrand				
Existe evidência de que no utente com doença de von Willebrand o tratamento das hemorragias graves e cirurgias <i>major</i> é baseado nos resultados laboratoriais objetivos dos níveis de FVIII:C e FwW:RiCof, obtidos após a administração de concentrados de FVIII/FwW ou DDAVP				
Existe evidência de que no tratamento dos episódios hemorrágicos do utente com deficiência de fator XI (hemofilia C) é prescrito plasma humano vírus inativado (PHI) ou concentrados de FXI				
Existe evidência de que a prescrição de concentrados de FXI no tratamento dos episódios hemorrágicos do utente com deficiência de fator XI (hemofilia C) está fundamentada, sendo que a dose prescrita não deve elevar o nível de fator XI acima de 70%.				
Existe evidência de que no utente com deficiência de fator V é prescrito plasma humano vírus inativado (PHI) para o tratamento dos episódios hemorrágicos				
Existe evidência de que no utente com deficiência de fator VII é prescrito fator VII recombinante ativado (rFVII) para o tratamento dos episódios hemorrágicos				
Existe evidência de que no utente com deficiência de fator VII, os concentrados de complexo protrombínico (CCP) só são prescritos em situações de urgência e na indisponibilidade de concentrados de FVII				
Existe evidência de que no utente com deficiência de fibrinogénio é prescrito concentrado de fibrinogénio para tratamento dos episódios hemorrágicos				
Existe evidência de que no utente com deficiência de fibrinogénio, na ausência de concentrado de fibrinogénio disponível, é prescrito plasma humano vírus inativado (PHI) para tratamento dos episódios hemorrágicos				
Existe evidência de que no utente com deficiência de fator II ou fator X é prescrito concentrado de complexo protrombínico (CCP) para tratamento dos episódios hemorrágicos				
Existe evidência de que no utente com deficiência de fator II ou fator X na indisponibilidade de concentrado de complexo protrombínico (CCP), é prescrito plasma humano vírus inativado (PHI) para tratamento dos episódios hemorrágicos				
Existe evidência de que no utente com deficiência congénita de fator XIII é prescrito como primeira opção, concentrado de fator XIII				
Existe evidência de que no utente com défice de fator XIII, na indisponibilidade de concentrado de fator XIII, é prescrito plasma humano vírus inativado (PHI)				
<b>Sub-total</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	%			
<b>5: Monitorização e Avaliação</b>				
<b>Critérios</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>N/A</b>	<b>EVIDÊNCIA/FONTE</b>
Existe evidência de que na prescrição de concentrados de FXI no tratamento de episódios hemorrágicos do utente com deficiência de fator XI (hemofilia C) é efetuada a				

<b>avaliação do risco cardiovascular</b>				
Existe evidência de que é efetuada a avaliação dos riscos (complicações imunológicas, nomeadamente, o desenvolvimento de inibidores, transmissão de agentes patogénicos conhecidos e/ou emergentes) na seleção de produtos terapêuticos prescritos ao utente				
Existe evidência de que a prescrição em casos excecionais de DDAVP na criança com hemofilia A ligeira sem inibidores ou doença de von Willebrand tipo1, com idade inferior a dois anos, é acompanhada de controlo do equilíbrio hidroeletrólítico pelo maior risco de hiponatremia e convulsões				
Existe evidência de que no utente com hemofilia A grave, moderada e ligeira, sem indicação para DDAVP, são prescritos concentrados de FVIII com atividade específica elevada e submetidos a processos de remoção e inativação viral que se complementam, a não ser que o método utilizado seja eficaz para vírus com e sem envelope lipídico				
Existe evidência de que no utente com doença de von Willebrand, não candidato ao tratamento com DDAVP, que não responde a este tratamento ou que apresenta contra-indicações à sua utilização, são prescritos concentrados de FVIII/FVII submetidos a processos de remoção e inativação viral que se complementam, a não ser que o método utilizado seja eficaz para vírus com e sem envelope lipídico				
Existe evidência de que é realizada a monitorização clínica e laboratorial do tratamento com o fator em défice, em situações de emergência no utente com hemofilia A e B com inibidores e com título baixo e resposta anamnésica elevada				
<b>Sub-total</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	%			
<b>5:Rastreabilidade</b>				
<b>Critérios</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>N/A</b>	<b>EVIDÊNCIA/FONTE</b>
Existe evidência de que a prescrição e a administração de produtos para tratamento em ambiente hospitalar e tratamento domiciliário são registadas em sistema de informação com registo obrigatório do nome do produto, número do lote e prazo de validade, na unidade de saúde				
Existe rastreabilidade da prescrição de produtos para tratamento do utente que permite a recolha urgente de produtos				
<b>Sub-total</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	%			
<b>5:Referenciação</b>				
<b>Critérios</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>N/A</b>	<b>EVIDÊNCIA/FONTE</b>
Existe evidência de que o utente com hemofilia A e B com inibidores é orientado e acompanhado em centros diferenciados pela sua experiência e competência técnica				
<b>Sub-total</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	
<b>ÍNDICE CONFORMIDADE</b>	%			

**Avaliação de cada padrão:**  $x = \frac{\text{Total de respostas SIM}}{\text{Total de respostas aplicáveis}} \times 100 = (\text{IQ}) \text{ de } \dots\%$

23.A presente Norma, atualizada com os contributos científicos recebidos durante a discussão pública, revoga a versão de 31/07/2014 e será atualizada sempre que a evolução da evidência científica assim o determine.

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



Francisco George  
Diretor-Geral da Saúde

## TEXTO DE APOIO

### Conceitos, definições e orientações

- A. A Tabela de Evidência adotada é adaptada da tabela do *British Commitee for Standards in Haematology* até 2010 (Anexo III Quadro1,) e após 2010 (Anexo III, Quadro 2).
- B. As coagulopatias congénitas são um conjunto de patologias raras que resultam da deficiência congénita de um ou mais fatores da coagulação e que se caracterizam por um quadro clínico hemorrágico, mais ou menos grave, que acompanha toda a vida do utente.
- C. Esta norma aplica-se à população de utentes, crianças, jovens e adultos com coagulopatias congénitas.
- D. Nesta norma entende-se por:
- 1) Concentrados de fatores coagulantes derivados do plasma humano vírus inativados – produtos obtidos por técnicas de fracionamento do plasma humano e submetidos a processos de remoção e de inativação viral;
  - 2) Concentrados de fatores coagulantes recombinantes – produtos obtidos em culturas de células nas quais foi introduzido o gene do fator que se deseja obter e posteriormente sujeitos a processos de purificação. Estes produtos também deverão ser sujeitos a processos de inativação viral.
- E. O tratamento do utente com o mesmo produto durante períodos de tempo prolongados é recomendável e muito importante para estudos de farmacovigilância.
- F. Os procedimentos de registo, distribuição e administração de concentrados de fatores devem corresponder às necessidades do tratamento atempado dos doentes, nomeadamente em situações de emergência (só possível se os concentrados estiverem disponíveis no centro de tratamento, como posto avançado dos serviços farmacêuticos hospitalares)<sup>3</sup>.
- G. Hemofilia:
- 1) A hemofilia é uma doença rara (1 em cada 5 000 nascimentos do sexo masculino na Hemofilia A e 25 000 nascimentos na hemofilia B) de transmissão recessiva, ligada ao cromossoma X e, por esse facto, presente quase exclusivamente em utentes do sexo masculino;
  - 2) As mulheres portadoras da mutação genética, apesar de habitualmente a mutação estar presente apenas num dos cromossomas X, podem apresentar níveis de FVIII ou IX inferiores ao normal, compatíveis com o diagnóstico de hemofilia ligeira ou mesmo moderada. Em determinadas situações clínicas estas mulheres poderão precisar de tratamento. Nestes casos, o tratamento deve ser efetuado de acordo com o recomendado para os utentes com hemofilia com níveis de fator idênticos (Nível de Evidência IV Grau de Recomendação)<sup>38</sup>;

- 3) Em geral, a gravidade do quadro clínico depende dos níveis de fator apresentados pelo utente e da presença, ou não, de inibidores da coagulação;
- 4) No tratamento dos episódios hemorrágicos, os valores mínimos de fator pretendidos dependem do tipo e da extensão da hemorragia. Se para os episódios menos graves, níveis de fator entre 30% – 50% podem ser suficientes, nos episódios mais graves, onde está em risco a vida do utente, são necessários valores de 80% – 100%;
- 5) Nas crianças podem ser necessárias doses mais elevadas pelo facto destes utentes apresentarem uma recuperação do fator mais reduzida e um *clearance* mais elevado<sup>28</sup>;
- 6) Terapêutica Substitutiva: o desenvolvimento na década de 70 de produtos eficazes para tratamento e profilaxia das hemorragias veio permitir aumentar a esperança de vida e melhorar muito a qualidade de vida destes utentes;
- 7) Para tratamento da hemofilia A, estão disponíveis vários concentrados de fator VIII que diferem entre si na fonte de obtenção do FVIII, no processo de produção e nos processos de remoção/inativação viral a que são submetidos:
  - a) Concentrados derivados do plasma humano, com maior ou menor atividade específica e submetidos a diferentes processos de remoção e inativação viral<sup>1,4,8,10,43</sup>;
  - b) Concentrados recombinantes que podem ou não incluir proteínas de origem animal ou humana (no meio de cultura de células ou como estabilizador no produto final) no seu processo de fabrico<sup>1,4</sup>;
  - c) Os concentrados de fator VIII derivados do plasma e os concentrados de fator VIII recombinante são eficazes no tratamento dos episódios hemorrágicos e no tratamento profilático destes utentes.
- 8) DDAVP - Desmopressina (1-deamino-8-D-arginina vasopressina):
  - a) Um estudo publicado em 1977 por Mannucci et al. veio mostrar que a administração endovenosa de DDAVP provocava, nalguns utentes com hemofilia A ligeira e doença de von Willebrand tipo 1, uma subida de 2 a 5 vezes do nível basal de fator. Este aumento, cujo mecanismo de ação não está completamente esclarecido, é devido à entrada em circulação dos fatores armazenados no interior das células<sup>20,22,24</sup>;
  - b) A produção de DDAVP em *spray nasal* (OCTIM) com uma concentração de 1,5 mg/ml veio possibilitar o tratamento domiciliário, contudo, em Portugal este produto só está disponível, através do mecanismo de AUE (Autorização de Utilização Excepcional) e carece de autorização prévia pelo INFARMED<sup>52-54</sup>;
  - c) Comparativamente aos concentrados de fatores, o DDAVP é um produto mais económico e sem risco de doenças transmissíveis pela transfusão;

- d) Nos utentes com indicação eventual para tratamento com DDAVP deve ser efetuado um teste prévio, de preferência na ausência de hemorragia ativa, para avaliação da resposta à terapêutica<sup>1,3,120,22</sup>;
- e) Se o DDAVP for usado durante mais de 3 dias seguidos, pode haver insuficiente resposta ao tratamento – taquifilaxia, sendo necessário usar concentrados de FVIII<sup>3,20,22</sup>;
- f) A utilização do DDAVP em utente de idade avançada, com doença renal ou outra condição associada a anomalias do sódio, requer uma monitorização rigorosa pelo risco de sobrecarga circulatória e hiponatremia<sup>22,23</sup>.
- 9) Para tratamento da hemofilia B estão disponíveis concentrados de FIX derivados do plasma e um concentrado de FIX recombinante. Todos estes produtos são submetidos a processos de remoção e inativação viral:
- a) Estes produtos são eficazes no tratamento dos utentes com hemofilia B (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação C);
  - b) O FIX recombinante tem uma recuperação inferior à do FIXdp (0.75 UI/dL por 1 UI/Kg). Apesar da vida-média de ambos ser idêntica, deve proceder-se ao ajustamento da dose a administrar, nos utentes que se encontram a efetuar tratamento com este tipo de concentrado<sup>2,6</sup>;
  - c) A administração de CCP deve ser evitada, pelo risco trombótico que representa administrar outros fatores que não apenas o fator em défice (Nível de Evidência Ib, Grau de Recomendação A)<sup>1,3</sup>.
- 10) Tratamento da hemofilia A e B com inibidores:
- a) Indução de tolerância imunológica:
    - i. Na hemofilia A sempre que se confirma o diagnóstico de inibidores, deve iniciar-se, tão cedo quanto possível, (logo que o título de inibidores seja <10 UB) a indução de tolerância imunológica (ITI) Grade 1B<sup>18,27</sup>;
    - ii. A escolha do tipo de concentrado de fator a usar tem sido controversa, mas em geral recai no concentrado do fator responsável pelo aparecimento de inibidores<sup>17,18,27</sup>;
    - iii. Na hemofilia A, caso não haja resposta com esse concentrado ou na presença de vários fatores de mau prognóstico, pode tentar-se um concentrado de FVIII rico em FVW<sup>17,18,27</sup>;
    - iv. Na hemofilia B, a baixa taxa de sucesso, o risco de reação anafilática e de síndrome nefrótica, faz com que a ITI nestes utentes deva ser bem ponderada." (Nível de Evidência III, Grau de Recomendação B)<sup>27</sup>.

- b) Tratamento dos episódios hemorrágicos:
- i. Quando não é possível a utilização de doses elevadas do fator em défice usam-se os agentes de *bypass*;
  - ii. A utilização de um ou de outro produto depende da resposta prévia ao produto e da resposta individual ao tratamento durante o episódio hemorrágico<sup>27</sup>;
  - iii. Em situações de perigo de vida por hemorragia incontrolável, têm sido utilizados com sucesso protocolos de terapêutica sequencial<sup>27</sup>.
- 11) A doença de von Willebrand é a coagulopatia congénita mais frequente, presente em 1-2% da população, é de transmissão autossómica e resulta de uma deficiência quantitativa ou qualitativa do fator de von Willebrand, estando presente em ambos os sexos. Os utentes com doença de von Willebrand não têm, em geral, um quadro hemorrágico tão grave como o da hemofilia e apresentam hemorragias de predomínio mucocutâneo:
- a) Nos utentes que respondem bem ao tratamento com DDAVP, este produto deve ser a primeira opção terapêutica, (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação C)<sup>1,6,25,26</sup>;
  - b) Não existem, ainda comercializados, concentrados de FVW recombinante;
  - c) O tratamento deve basear-se nos níveis de FVIII e FVW:RiCof obtidos com a terapêutica instituída (Nível de Evidência IIb, Grau de Recomendação B)<sup>26</sup>.
- 12) A deficiência de fator XI (ou hemofilia C) é uma doença de transmissão autossómica que pode estar presente em ambos os sexos. A gravidade das manifestações hemorrágicas é variável, não se correlacionando com os níveis de fator que o doente apresenta:
- a) O concentrado de FXI não está disponibilizado em Portugal e a sua utilização tem sido associada a risco trombótico<sup>1,42</sup>;
  - b) No tratamento dos episódios hemorrágicos deve considerar-se a história prévia do utente. Em procedimentos *minor* e extrações dentárias pode ser suficiente a administração de antifibrinolíticos, mas para procedimento major pode ser necessário o recurso a transfusões de plasma humano vírus inativado (dose máxima. 30 mL/Kg), tendo o cuidado de não exceder os 70% de FXI, uma vez que níveis muito elevados constituem um fator de risco trombótico;
  - c) Também por este motivo não devem administrar-se antifibrinolíticos em associação ao PHI (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação C)<sup>1,42</sup>.
- 13) Para o tratamento da deficiência de fator V não existem concentrados de fator V comercializados, quer recombinantes, quer derivados do plasma<sup>1,37</sup>;
- 14) As deficiências de fator II, V, VII ou X são de transmissão autossómica recessiva e resultam também em manifestações hemorrágicas de gravidade variável, embora mais acentuadas nos indivíduos homocigóticos ou duplamente heterocigóticos;

- 15) As deficiências congénitas de fibrinogénio são de transmissão autossómica e devem-se a alterações quantitativas e/ou qualitativas do fibrinogénio. As manifestações hemorrágicas são semelhantes às da hemofilia sendo frequentes, nos casos graves, as hemorragias pelo cordão umbilical. Nas mulheres também são comuns os abortos repetidos<sup>31</sup>:
- a) O controlo das hemorragias é efetuado com concentrado de fibrinogénio. (Nível de Evidência IV, Grau de Recomendação C);
  - b) Na sua indisponibilidade pode utilizar-se o PHI<sup>1,4,31</sup>;
  - c) Em situações clínicas em que são necessárias grandes quantidades de fibrinogénio, deve efetuar-se monitorização clínica e laboratorial de ativação da coagulação<sup>31</sup>.
- 16) As deficiências congénitas de fator XIII são muito raras, com uma prevalência que se estima em 1: 5.000.000 de nascimentos; são de transmissão autossómica recessiva. As manifestações hemorrágicas são acentuadas nos défices graves. O FXIII tem uma semivida longa (9 – 10 dias) e os valores hemostáticos são baixos, à volta dos 3%<sup>30,43</sup>;
- 17) Alguns produtos recomendados internacionalmente e outros em desenvolvimento para o tratamento de doentes com coagulopatias congénitas poderão vir a ser disponibilizados, através do mecanismo AUE (Autorização de Utilização Excecional) ou SAR (Autorização de Comercialização de Medicamentos sem Autorização ou registo válidos em Portugal) que carece de autorização prévia do INFARMED, I.P.<sup>52-54</sup>.

## Fundamentação

- A. A decisão na escolha dos produtos a utilizar no tratamento das coagulopatias congénitas deve ser uma decisão partilhada entre os médicos prescritores e os utentes ou responsável legal.
- B. Os parâmetros principais a considerar são a eficácia e segurança. No que respeita à eficácia clínica, a EMA recomenda que seja avaliada em, pelo menos, 50 utentes previamente tratados. Em regra os produtos disponíveis no mercado são eficazes no controlo das hemorragias em utentes com coagulopatias congénitas.
- C. Quanto à segurança devem ter-se sempre em conta dois aspetos importantes: o risco de transmissão de agentes patogénicos e o risco de desenvolvimento de inibidores.
- D. Alguns estudos apontam para uma menor incidência de inibidores em utentes tratados com concentrados derivados do plasma humano, contudo outros estudos contestam estes resultados pelo que a relação entre a incidência de inibidores e o tipo de concentrado utilizado permanece controversa não sendo possível afirmar que um tipo de produto tem um risco menor de formação de inibidores relativamente a outro<sup>1,2,27</sup>.
- E. A segurança relativa à possibilidade de transmissão de agentes patogénicos relaciona-se com a eventual presença de agentes patogénicos no produto inicial e com a eficácia dos métodos de remoção e de inativação viral utilizados.

- F. Os produtos atualmente disponíveis para o tratamento dos utentes com coagulopatias congénitas apresentam níveis diferentes de exposição e vulnerabilidade para a contaminação com agentes patogénicos, os quais estão correlacionados com a origem do produto (derivado do plasma humano ou recombinante) e a utilização de proteínas de origem humana ou animal, nos produtos recombinantes<sup>7,8,9,12</sup>:
- 1) Produtos recombinantes de 1ª geração – utilizam proteínas humanas e/ou animais no meio de cultura das células e como estabilizador no produto final<sup>1,4</sup>;
  - 2) Produtos recombinantes de 2ª geração - utilizam proteínas humanas ou animais no meio de cultura das células mas na estabilização do produto final as proteínas são substituídas por substâncias não proteicas<sup>1,4</sup>;
  - 3) Produtos recombinantes de 3ª geração – não contêm quaisquer proteínas humanas ou animais no meio de cultura das células nem como estabilizador no produto final<sup>1,4</sup>.
- G. A aplicação do princípio da medicina baseada na evidência é, sem dúvida importante, e a sua implementação contribui para uma melhor utilização dos recursos disponíveis para cuidados de saúde. Contudo, nem sempre responde às necessidades dos utentes, como acontece na prevenção da transmissão de agentes patogénicos pelo sangue e derivados; quando se obtêm evidências concretas da presença e transmissão de um agente patogénico, é, habitualmente tarde e os utentes já estão infetados, como aconteceu há alguns anos, com a contaminação com os vírus da imunodeficiência humana e das hepatites B e C<sup>2,9,33,36</sup>.
- H. A segurança dos concentrados de fatores derivados do plasma humano aumentou extraordinariamente nos últimos 20 anos. A introdução de novas normas na seleção dos dadores, a utilização de quarentena dos plasmas antes do seu fracionamento, a introdução de novos testes no rastreio das doenças transmissíveis por transfusão e, sem dúvida, a introdução de processos de remoção e inativação viral, contribuíram para a ausência de transmissão de vírus como o VHB, VHC ou VIH.
- No entanto, a documentação da transmissão do parvovírus B19 pelos concentrados derivados do plasma, apesar de atualmente não ser considerada clinicamente muito importante, vem indicar que outros agentes desconhecidos poderão passar o crivo dos métodos de remoção/inativação viral existentes<sup>2,4,9,12,32,34,36</sup>.
- I. Os concentrados de fatores da coagulação, derivados do plasma e recombinantes, são eficazes no tratamento e prevenção dos episódios hemorrágicos dos utentes com coagulopatias congénitas. Ambos os produtos são considerados bastante seguros, contudo o risco de potencial transmissão de agentes patogénicos já conhecidos (VHA, parvovírus B19, priões) e de agentes patogénicos emergentes, que possam não ser eliminados pelos métodos existentes de redução e inativação viral, tem levado a um movimento crescente de utilização de produtos recombinantes e entre estes a uma evolução no sentido de uma cada vez menor utilização de proteínas de origem humana ou animal<sup>2,4</sup>.
- J. O risco de transmissão de agentes patogénicos deve ser considerado em todo o processo de fabrico, tanto para os produtos derivados do plasma como para os produtos recombinantes.

## **Avaliação**

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria externa e interna.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e dos dirigentes máximos das unidades prestadoras de cuidados de saúde.
- C. A implementação da presente Norma nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade das direções clínicas dos hospitais.
- D. A implementação da presente Norma pode ser monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
- 1) Percentagem (%) de episódios hemorrágicos em utentes com hemofilia A ligeira tratados com utilização de DDAVP:
    - a) Numerador: Número de episódios hemorrágicos em utentes com hemofilia A ligeira tratados só com DDAVP ou com DDAVP e concentrados de FVIII;
    - b) Denominador: Número de episódios hemorrágicos em utentes com hemofilia A ligeira tratados.
  - 2) Percentagem (%) de episódios hemorrágicos em utentes com doença de von Willebrand tipo I tratados com utilização de desmopressina:
    - a) Numerador: Número de episódios hemorrágicos de utentes com doença de von Willebrand tipo I tratados só com DDAVP ou com DDAVP e concentrados de FVIII/FWV;
    - b) Denominador: Número de episódios hemorrágicos de utentes com Doença de von Willebrand tipo 1 tratados.
  - 3) Taxa de incidência de reações adversas:
    - a) Numerador: Número de reações adversas;
    - b) Denominador: Número de tratamentos.
  - 4) Taxa de incidência de inibidores:
    - a) Numerador: Número de utentes com inibidores até 100 dias de tratamento;
    - b) Denominador: Número de utentes que completaram 100 dias de tratamento.
  - 5) Consumo anual de fator (UI)/KG/utente.

### Comité Científico

- A. A proposta da presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus colégios de especialidade, ao abrigo do protocolo existente entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos.
- B. A proposta científica da presente Norma foi elaborada por Alice Tavares (coordenação científica), Ema Margarida Briosa da Mota Antunes e Artur Jorge Tomaz de Medeiros Pereira, Lúcia Maria Ribeiro Borges, José Ramón Salvado Gonzalez, Marina Costa, Manuela Carvalho, Fátima Correia e Sara Morais.
- C. Todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.
- A. A avaliação científica do conteúdo final da presente Norma foi efetuada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde.

### Coordenação Executiva

Na elaboração da presente Norma a coordenação executiva foi assegurada por Cristina Martins d'Arrábida, do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde.

### Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas

Pelo Despacho n.º 7584/2012, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 107, de 1 de junho de 2012, a Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas tem como missão a validação científica do conteúdo das Normas Clínicas emitidas pela Direção-Geral da Saúde. Nesta Comissão, a representação do Departamento da Qualidade na Saúde é assegurada por Henrique Luz Rodrigues.

### Siglas/Acrónimos

Sigla/Acrónimo	Designação
AUE	Autorização de Utilização Especial
CCP	Concentrado de Complexo Protrombínico
CCPA	Concentrado de Complexo Protrombínico Ativado
DDAVP	Acetato de desmopressina
DWW	Doença de von Willebrand

EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EV	Endovenosa
FII	Fator II
FVII	Fator VII
FVIII	Fator VIII
FVIIIr	Fator VIII recombinante
FIX	Fator IX
FIXr	Fator IX recombinante
FIXdp	Fator IX derivado do plasma
FX	Fator X
FVW	Fator de von Willebrand
FVW:RiCof	Cofator da Ristocetina
HTA	Hipertensão Arterial
ITI	Indução de imunotolerância
PHI	Plasma Humano Inativado
rFVIIa	Fator VII ativado recombinante
SAR	Autorização de Comercialização sem Autorização ou Registo
SC	Subcutânea
UB	Unidades Bethesda
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VHG	Vírus da hepatite G
VIH	Vírus da Imunodeficiência humana

### Referências Bibliográficas

- 1 D. Keeling et al. *Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organization (UKHCDO). Guideline Approved by the British Committee for Standards in Haematology*. Haemophilia (2008) 14,671-684
- 2 Javier Batlle et al. *Consensus opinion for the selection and use of therapeutic products for the treatment of haemophilia in Spain*. Blood Coagul Fibrinolysis (2008) 19:333-340
- 3 A. Srivastava et al. *WFH Guidelines – Guidelines for the management of hemophilia*. 2<sup>nd</sup> edition Haemophilia (2013), 19,e1-e47
- 4 National Hemophilia Foundation for all bleeding disorders. MASAC (Medical and Scientific Advisory Council) Document #225 – replaces document 218. *Recommendations Concerning Products Licensed for the Treatment of Haemophilia and Other Bleeding Disorders*. Revised April 2014
- 5 Brooker M. Registry of Clotting Factor Concentrates – World Federation of Hemophilia -Ninth edition 2012

- 6 Australian Health Minister's Advisory Council. *Evidence-based clinical practice guidelines for the use of recombinant and plasma-derived FVIII and FIX products*. National Blood Authority. AHCO. June 2006. <http://www.anzsb.org.au/resources/documents/FVIIIandFIXguidelines2006.pdf>
- 7 Norja P et al. *Parvovirus transmission by blood products – a cause for concern?* British Journal of Haematology (2012) 159, 385-393
- 8 Farrugia A. *Guide for the assessment of clotting factor concentrates*, 2<sup>nd</sup> ed. Montreal World Federation of Hemophilia, 2008
- 9 Cedric Hermans et al. *The case for wider use of recombinant Factor VIII concentrates* Critical Reviews in Oncology/Hematology 83 (2012) 11-20
- 10 World Health Organization. *Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products*. 2004
- 11 MASAC Document #226. *MASAC Recommendation Regarding the Use of Recombinant Clotting Factor Products with Respect to Pathogen Transmission*, April 2012-replaces document #169
- 12 EMA/CHMP/706271/2010 – *Guideline on plasma-derived medicinal products* – European Medicines Agency, 2011
- 13 EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 – *Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products* – European medicines Agency, 2011
- 14 CPMP/BWP/CPMP/5136/03 – *Guideline on the investigation of manufacturing processes for plasma-derived medicinal products with regard to VCJD risk* – EMEA 2004
- 15 EMA/CHMP/BWP/303353/2010 – *CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products* – European Medicines Agency, 2011
- 16 Di Minno G e tal. *Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: stil relevant to current practice*. Haematologica (2013) 98 (10) 1945-1948
- 17 Coppola A et al. *Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors towards evidence-based approaches*. Br J Haematol 2010;150:515-528
- 18 DiMichele DM et al. *Immune Tolerance Induction in haemophilia: evidence and the way toward*. J Thromb Haemost 2011;9 (Suppl 1):216-25
- 19 Morfini M et al. *Clinical use of factor VIII and IX concentrates*. Blood Transf 2013; II Suppl 4 (55-63)
- 20 Mannuci PM. *Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years*. Blood 1997;90:2515-21

- 21 Giancarlo Castman et al. *On behalf of the European Group on Von Willebrand Disease (EGVWD). Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease.* Haematologica 2013;98(5):667-674
- 22 Leissinger C. et al *Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders.* Haemophilia 2014, 20 158-167
- 23 Frederici A.B. *The use of desmopressin in von Willebrand disease:the experience of the first 30 years (1977-2007)* Haemophilia 2008;14 (suppl 1) 5-14
- 24 Mannuci M.P. *Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders - WFH Treatment of Hemophilia* November 2012. Nº 11
- 25 Pasi KJ et al – *Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors Organization* – Haemophilia;10:218-231
- 26 Nichols WL et al. *Von Willebrand Disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines. The National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report.* Haemophilia 2008; 14:171-232
- 27 Collins PW al. *Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4<sup>th</sup> edition).* BJH 2013,160,153-170
- 28 Elisabeth Chalmers et al. *Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate.* BJH (2011), 154, 208-215
- 29 Meeks S.L., Abshire T.C. *Abnormalities of prothrombin: a review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment* Haemophilia 2008; 14, 1159-1163
- 30 Acharya SS et al – *Rare Bleeding Disorders Registry: deficiencies of factors II,V,VII,X,XIII, fibrinogenio and disfibrinogenemias-* Journal of Thrombosis and Haemostasis;2:248-256
- 31 Bornikova L.et al – *Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency* Journal of Thrombosis and Haemostasis;9:1687-1704
- 32 Mendonza C et al. *Emerging Viral Infections – a potential threat for blood supply in the 21<sup>st</sup> Century.* AIDS Rev 2012;14:279-289
- 33 Stoto MA. *The precautionary principle and emerging biologic risks: lessons from human immunodeficiency virus in blood products.* Semin Hematol 2006;43 (2 Suppl 3):s10-2
- 34 Weaver SC et al. *Present and future arboviral threats* – Antiviral Research 2010; 85:328-345
- 35 Ciota AT et al. *Insights into Arbovirus Evolution and Adaptation from Experimental Studies.* Viruses 2010;2:2594-2617
- 36 Pipe SW. *The physician's role in selecting a factor replacement therapy.* Haemophilia 2006;12(suppl 1):21-25

- 37 Huang JN, Koerper MA. *Factor V deficiency: a concise review*. Haemofilia (2008), 14, 1164-1169
- 38 Lee CA et al. *The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders – review with guidelines produced by a taskforce of UK haemophilia Centre Doctors Organization*. Haemophilia 2006;12:301-336
- 39 Brown DL, Kouides PA. *Diagnosis and treatment of inherited factor X deficiency* Haemophilia 2008;14,1176-1182
- 40 M Lapecorella et al. *Factor VII deficiency: defining the clinical picture and optimizing therapeutic options*. Haemofilia (2008), 14, 1170-1175
- 41 Gomez K et al. *Factor XI deficiency*. Haemophilia (2008), 14, 1183-1189
- 42 Hiseh L.Nugent D.- *Factor XIII deficiency* Haemophilia 2008 1190-1200
- 43 Broker M. Registry of Clotting Factor Concentrates – World Federation of Hemophilia, 9<sup>th</sup> ed., 2012 (68)
- 44 Charles R et al. *The diagnosis and management of FVIII and IX inhibitors: a guideline from the UKHCDO*. BJH 2006;133:591-605
- 45 Despacho conjunto nº 1051 -2000 Diário da Republica II serie 30 de Outubro de 2000
- 46 Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001
- 47 Diretiva 2002/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 27 de Janeiro de 2003
- 48 Diretiva 2005/62/CE da Comissão de 30 de Setembro de 2005
- 49 Diretiva 2005/61/CE da Comissão de 30 de Setembro de 2005
- 50 Diretiva 2004/33/CE da Comissão de 22 de Março de 2004
- 51 Decreto-Lei nº 267/2007 Diário da Republica 1ª série Nº 141 de 24 de Julho de 2007
- 52 Despacho nº 6960/2004 (2ª série) de 8 de Março (DR, 2ª série, nº 82, de 6 de Abril de 2004).Terapêutica domiciliária para a Hemofilia. Disponível em <http://www.sg.min-saude.pt/NR/rdonlyres/A110CE46-A607-4BD1-AB82-BE86B31314C3/18533/0546905471.pdf>
- 53 Ministério da Saúde. Despacho nº 13877-A/2013 de 30 de outubro do Senhor Secretário de Estado da Saúde. Estabelecimento de regras para a Utilização Excecional de Medicamentos (AUE) que se encontrem em fase de avaliação prévia.
- 54 Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro (DR, 2.ª Série, n.º 251, de 30 de Outubro de 2000).Registo de medicamentos derivados de plasma Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COM\\_PILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/despacho\\_1051-2000.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COM_PILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/despacho_1051-2000.pdf)

55 Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto, artigo 92º (Utilização Excecional de Medicamentos) e artigo 93º (comercialização de medicamentos sem autorização ou registo válidos em Portugal).

56 INFARMED. Deliberação nº 105/CA/2007 de 1/03/2007. Disponível em [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COM\\_PILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/060-B2\\_Delib\\_105\\_2007.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COM_PILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/060-B2_Delib_105_2007.pdf)

57 Colvin BT, Astermark J, et al *European principles of haemophilia care* Haemophilia (2008) 14, 361-374

## ANEXOS

### Anexo I: Produtos usados em Portugal

**Tabela 1 – Concentrados de Fator Recombinantes**

Produto	Laboratório	Fator	Molécula	Método de redução/inativação viral	Ger.
Helixate NG	CSL Behring	VIII	Octocog	Solvente/detergente	2ª
Kogenate FS	Bayer	VIII	Octocog	Solvente/detergente	2ª
Refacto AF	Pfizer	VIII	Moroctocog	Solvente/detergente Nanofiltração	3ª
Advate	Baxter	VIII	Octocog	Solvente/detergente (TNBP/Polisorbato 80 e Triton X 100)	3ª
BenefIX	Pfizer	IX	Nonacog alfa	Nanofiltração	3ª
NovoSeven	Novo Nordisk	VII	Heptacog	NA	2ª

Fonte: Masac recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other Bleeding disorders, RCM, Bulas.

**Tabela 2 – Concentrados de Fator derivados do Plasma**

Produto	Laboratório	Fator	Métodos de redução/inativação viral
Octanate	Octapharma	VIII	Solvente/Detergente Calor seco
Emoclot	Kedrion	VIII	Solvente/Detergente Calor seco
Fandhi	Grifols	VIII	Solvente/Detergente Calor seco
Wilate	Octapharma	VIII/VW	Solvente/Detergente Calor seco
Haemate P	CSL Behring	VIII/VW	Pasteurização
Octanine F	Octapharma	IX	Solvente/Detergente Nanofiltração
Octaplex	Octapharma	Complexo protrombínico	Solvente/Detergente Nanofiltração
Beriplex	CSL Behring	Complexo protrombínico	Pasteurização Nanofiltração
Feiba	Baxter	Complexo protrombínico activado	Vapor Nanofiltração
Haemocomplettan P	CSL Behring	Fibrinogénio	Pasteurização
Fibrogammin P	CSL Behring	XIII	Pasteurização
Octaplas	Octapharma	PHI	Solvente/Detergente Nanofiltração

Fonte: *Masac recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other Bleeding disorders, RCM, Bulas.*

## Anexo II: Métodos de inativação e remoção viral

**Tabela 1 - Métodos de inativação viral**

Pasteurização	Inativa vírus com envelope lipídico e alguns sem envelope lipídico, incluindo o VHA. Não inativa o parvovírus B19.
Calor seco	Inativa vírus com envelope lipídico e alguns sem envelope lipídico, incluindo o VHA. Não inativa o parvovírus B19.
Vapor	Inativa vírus com envelope lipídico e alguns sem envelope lipídico, incluindo o VHA. Não inativa o parvovírus B19. Pode não inativar eficazmente os vírus da hepatite C e da hepatite G <sup>42</sup> .
Solvente/detergente	Eficaz na inativação de vírus com envelope lipídico, não inativa vírus sem envelope lipídico.
pH ácido	Eficaz na inativação de vírus com envelope lipídico, mas pouco eficaz para os vírus sem envelope lipídico

Fonte: Adaptado de WHO Technical Report, Series No 924, 2004 - *Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products.*

**Tabela 2 - Métodos de remoção viral**

Nanofiltração	Eficaz na remoção de vírus com e sem envelope lipídico Redução do risco de transmissão de pequenos vírus, por exemplo parvovírus B19 e VHA
Cromatografia	Pode ser eficaz na remoção de vírus com e sem envelope lipídico, incluindo VHA e parvovírus B19, mas com grau de remoção variável dependente da escolha da resina, solução proteica e tampões.
Precipitação	Pode ser eficaz na remoção de vírus com e sem envelope lipídico, incluindo VHA e parvovírus B19, mas num grau muito modesto

Fonte: Adaptado de WHO Technical Report, Series No 924, 2004 - *Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma product.*

### Anexo III – Tabela de Evidência e Grau de Recomendação

Quadro 1- Níveis de Evidência e Graus de Recomendação, adaptação de de *Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR)*

Sistema	Níveis de evidência		Graus de recomendação	
<b>AHCPR</b>  Agency for Health Care Policy and Research	<b>Ia</b>	Evidência obtida a partir da meta-análise de ensaios controlados e randomizados	<b>A</b>	Requer pelo menos um ensaio controlado e randomizado como parte de literatura de boa qualidade e eficácia e consistente com recomendações específicas
	<b>Ib</b>	Evidência obtida a partir de, pelo menos, um ensaio controlado e randomizado		
	<b>IIa</b>	Evidência obtida a partir de, pelo menos, um estudo bem controlado sem randomização	<b>B</b>	Requer estudos clínicos bem conduzidos mas não randomizados no topo das recomendações
	<b>IIb</b>	Evidência obtida a partir de, pelo menos, um outro estudo bem designado quase experimental		
	<b>III</b>	Evidência obtida a partir de estudos descritivos não experimentais, como estudos comparativos, estudos correlativos e casos clínicos		
	<b>IV</b>	Evidência obtida a partir de relatórios de peritos ou opiniões e/ou experiências clínicas de autoridades respeitadas	<b>C</b>	Requer evidência obtida por relatórios ou opiniões de peritos e/ou experiências clínicas de autoridades respeitadas. Indica a ausência de estudos clínicos diretamente aplicáveis de boa qualidade.

Fonte: Adaptado do *British Committee for Standards in Haematology* (usado até 2010).

Quadro 2 – Níveis de Evidência e Graus de Recomendação, adaptação de *British Committee for Standards in Haemathology* (usado após (2010)

Sistema	Níveis de evidência		Graus de recomendação	
<b>GRADE</b>  Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	<b>A</b>	<b>Elevada</b> - evidência obtida a partir de ensaios clínicos randomizados, sem limitações importantes. A probabilidade de novos estudos virem a alterar a convicção existente relativamente ao efeito provável de determinada acção é muito baixa.	<b>1</b>	<b>Forte</b> - quando existe confiança de que os benefícios ultrapassam ou não os riscos de prejuízo ou dano. Pode ser aplicado, de forma geral, à maioria dos doentes.  Entendido como "Recomendado"
	<b>B</b>	<b>Moderada</b> - evidência obtida a partir de ensaios clínicos randomizados, com limitações relevantes. É possível que novos estudos possam alterar a convicção existente relativamente ao efeito provável de determinada acção.		<b>2</b>
	<b>C</b>	<b>Baixa</b> - evidência obtida em estudos observacionais, séries de casos ou apenas opiniões de especialistas. A probabilidade de novos estudos virem a alterar a convicção existente relativamente ao efeito provável de determinada acção é elevada.		

Fonte: Adaptado do *British Committee for Standards in Haemathology* (usado após 2010).