

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Vivian Karla Brognoli Franco

**ANÁLISE DE CUSTO DOS FATORES DE COAGULAÇÃO NOS PERÍODOS PRÉ,  
DURANTE E PÓS-INDUÇÃO DE IMUNOTOLERÂNCIA EM HEMOFILIA A  
HEREDITÁRIA**

Belo Horizonte  
2023

Vivian Karla Brognoli Franco

**ANÁLISE DE CUSTO DOS FATORES DE COAGULAÇÃO NOS PERÍODOS PRÉ,  
DURANTE E PÓS-INDUÇÃO DE IMUNOTOLERÂNCIA EM HEMOFILIA A  
HEREDITÁRIA**

**Versão final**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientadora: Prof.(a) Dra. Suely Meireles Rezende

Coorientadora: Prof.(a) Dra. Juliana Alvares Teodoro

Belo Horizonte

2023

F825a Franco, Vivian Karla Brognoli.  
Análise de custos dos fatores de coagulação nos períodos pré, durante e pós-indução de Imunotolerância em Hemofilia A Hereditária [recursos eletrônicos]: Subtítulo. / Vivian Karla Brognoli Franco. -- Belo Horizonte: 2023.  
118f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Suely Meireles Rezende.  
Coorientador (a): Juliana Alvares Teodoro.  
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Fator VIII. 2. Hemofilia A. 3. Custos e Análise de Custo. 4. Tolerância Imunológica. 5. Inibidores dos Fatores de Coagulação Sanguínea. 6. Dissertação Acadêmica. I. Rezende, Suely Meireles. II. Teodoro, Juliana Alvares. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WH 325

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

Reitora: Professora Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Professor Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Professora Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa: Professor Fernando Marcos dos Reis

## **FACULDADE DE MEDICINA**

Diretora: Professora Alamanda Kfoury Pereira

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Professora Eliane Viana Mancuzo

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**

Coordenadora: Professora Teresa Cristina Abreu Ferrari

Subcoordenadora: Professora Luciana Costa Faria

## **COLEGIADO**

Professora Claudia Alves Couto

Professora Gilda Aparecida Ferreira

Professora Karina Braga Gomes Borges

Professora Luciana Costa Faria

Professora Luciana Diniz Silva

Professora Melissa Orlandin Premaor

Fábia Carolina Pereira Resende – Representante Discente



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

### ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 14:00 horas do dia vinte e oito de fevereiro de dois mil e vinte e três, videoconferência por meio da plataforma Lifesize com transmissão no You Tube, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **VIVIAN KARLA BROGNOLI FRANCO**, número de registro 2020719643, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO. A presidência da sessão coube à professora Suely Meireles Rezende, Orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Suely Meireles Rezende - Orientadora (UFMG), Juliana Alvares Teodoro (Coorientadora) – UFMG, Michael Ruberson Ribeiro da Silva (UFES), Beatriz Mac Dowell Soares (aposentada) e Ivan Ricardo Zimmermann (UnB). Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: **ANÁLISE DE CUSTO DOS FATORES DE COAGULAÇÃO NOS PERÍODOS PRÉ, DURANTE E PÓS INDUÇÃO DE IMUNOTOLERÂNCIA EM HEMOFILIA A HEREDITÁRIA**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 28 de fevereiro de 2023.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Ivan Ricardo Zimmermann, Usuário Externo**, em 01/03/2023, às 14:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Michael Ruberson Ribeiro da Silva, Usuário Externo**, em 01/03/2023, às 15:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Suely Meireles Rezende, Professora do Magistério Superior**, em 01/03/2023, às 16:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Alvares Teodoro, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 02/03/2023, às 10:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Beatriz Mac Dowell Soares, Usuária Externa**, em 04/03/2023, às 12:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **2048194** e o código CRC **03A865AA**.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e pela oportunidade de trabalhar na área da Saúde e conhecer tantas pessoas preciosas.

Aos meus pais Wellington Silveira Franco e Silvia Teresinha Brognoli Franco, pelo amor infinito e incentivo aos estudos, além de todos os familiares pelo suporte constante.

À minha orientadora Dra. Suely Meireles Rezende, pelo imenso carinho e dedicação com os quais me acolheu no Programa de Pós-Graduação, assim como a Dra. Juliana Alvares Teodoro, pelos ensinamentos na área da farmacoeconomia. Minha enorme gratidão a esta dupla tão especial!

Aos amigos sempre presentes, Cinthia Kunze, Synthia Campos, Fernanda Chede, Maiara Dalcegio, Andréa Thives, Camila Piaia, Tatiana Monteiro, Joana Donadel, Maria Carolina Garbossa, Junara Cerutti, Neuza Daniel, Elisa Beteille, Saint Clair Oliveira, Alexandre Silvério, Daniel Forte, Cristiane Pagliosa, Daiana de Mattia, Marlene Zannin, Edelton Morato, Karin Stoeterau, Maria Tereza Schoeller, Maria Adelaide Milhoretto (*in memorian*) e Larissa Medeiros (*in memorian*), pelo apoio incondicional.

Aos prezados profissionais que a hemofilia me presenteou, Guilherme Genovez, Márcio Portugal, Letícia Jardim, Daniel Chaves, Andréa Vilella, Ricardo Camelo, Maíse Dias, Natália Martins, Andréa Oliveira e Cláudia Lorenzatto, pela oportunidade da troca de experiências entre os serviços médicos de atuação em hemofilia.

Aos vários colaboradores do Centros Tratadores de Hemofilia dos estados de Santa Catarina, Paraná, Minas Gerais e Ceará, que contribuíram direta ou indiretamente pela concretização deste estudo.

Às pessoas com hemofilia, razão final de todo o esforço dispensado nesta jornada!

"A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original"

(Albert Einstein)

## RESUMO

A hemofilia A (HA) hereditária caracteriza-se pela deficiência do fator VIII (FVIII) de coagulação e a principal complicação de seu tratamento refere-se ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o FVIII exógeno, o que ocorre em até 30% dos casos de HA grave. A Imunotolerância (IT) é o tratamento padrão-ouro para erradicação de inibidores. O objetivo deste estudo foi descrever os custos relacionados ao consumo de fatores de coagulação durante a IT, nos 12 meses que a precederam e nos 12 meses posteriores ao seu término e analisá-los conforme o desfecho da IT. Trata-se de um estudo de coorte não concorrente, conduzido em Centros Tratadores de Hemofilia (CTHs) de quatro estados brasileiros, com dados referentes ao período de 2011 a 2021. Foram avaliados o consumo e os custos de FVIII derivado de plasma (FVIII<sub>dp</sub>), FVIII recombinante (FVIII<sub>r</sub>) e agentes de *bypass* (Complexo Protrombínico Parcialmente ativado [CCPa] e FVII ativado recombinante [FVII<sub>r</sub>]) em três períodos: (i) pré-IT (12 meses antes do início da IT); (ii) durante a IT (período variável) e (iii) pós-IT (12 meses após o término da IT) e analisados de acordo com o desfecho (sucesso total, sucesso parcial ou falha), conforme Protocolo Brasileiro de IT. Os custos foram corrigidos pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) referente ao mês de junho de 2022 e posteriormente ajustados pela paridade do dólar americano (*purchasing power parity* – PPP dólar) em 2022. Os dados foram avaliados por estatística descritiva e analítica. Para avaliação da associação entre os desfechos da IT e variáveis categóricas foram utilizados o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher. Para avaliação da associação entre os desfechos e variáveis contínuas foram utilizados os testes U de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. Para comparação de grupos dependentes utilizou-se o teste t pareado. As análises foram realizadas com nível de significância de 0,05. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais e dos respectivos CTHs. Foram incluídas 91 pessoas com HA (PcHA), das quais 87 (95,60%) eram graves (FVIII coagulante < 1%). Observou-se sucesso total, parcial e falha em 29 (31,87%), 35 (38,46%) e 27 (29,67%) PcHA, respectivamente. A mediana de duração da IT foi de 2,2 anos (intervalo interquartil [IQR] 1,8-2,7) no sucesso total; 2,7 anos (IQR 1,2-3,2) no sucesso parcial e 3,1 anos (IQR 2,7 - 3,7) no desfecho

falha ( $p < 0,05$ ). A mediana da taxa de sangramento anualizada (TSA) durante a IT foi de 2,0 (IQR 0,5 - 4,1), 3,7 (IQR 1,7 - 5,5) e 6,0 (IQR 3,0 - 7,5) nos desfechos sucesso total, parcial e falha, respectivamente ( $p < 0,05$ ). Independente do desfecho, houve redução do número de sangramentos entre os períodos pré e pós-IT, com diferença (média emparelhada) de 4,58 sangramentos. A idade ao início da IT foi semelhante entre os desfechos ( $p = 0,23$ ). A IT foi realizada com uso exclusivo de FVIII<sub>dp</sub> em 49/91 (53,85%) PCHA, sem diferença entre os desfechos ( $p = 0,52$ ). No período pré-IT, o consumo/kg de FVIII<sub>dp</sub>, FVIII<sub>r</sub>, CCPa e FVII<sub>r</sub> diferiu entre os desfechos ( $p < 0,05$ ). O custo/quilograma (kg) dos fatores de coagulação no período pré-IT (média  $\pm$  desvio padrão - DP) em PPP dólar foi de 5.468,57 ( $\pm$  6.150,06), 5.441,41 ( $\pm$  4.341,18) e 9.344,79 ( $\pm$  8.285,61) no sucesso total, sucesso parcial e falha, respectivamente ( $p < 0,05$ ). Durante a IT, o consumo/kg de FVIII<sub>dp</sub>, CCPa e FVII<sub>r</sub> diferiu entre os desfechos ( $p < 0,05$ ) enquanto o consumo/kg de FVIII<sub>r</sub> foi semelhante ( $p = 0,27$ ). O custo/kg dos fatores de coagulação durante a IT (média  $\pm$  DP) em PPP dólar foi de 11.168,16 ( $\pm$  9.055,81), 20.917,05 ( $\pm$  34.316,15) e 77.888,00 ( $\pm$  36.265,93) nos desfechos sucesso total, parcial e falha, respectivamente ( $p < 0,05$ ). No período pós-IT, o consumo de agentes de *bypass* ocorreu exclusivamente no desfecho falha e não houve diferença de consumo/kg de FVIII<sub>dp</sub> ( $p = 1,00$ ) ou de FVIII<sub>r</sub> ( $p = 1,00$ ) entre os desfechos sucesso total e parcial. O custo/kg dos fatores de coagulação no período pós-IT (média  $\pm$  DP) em PPP dólar foi de 2.767,89 ( $\pm$  1.242,61), 4.246,28 ( $\pm$  8.616,35) e 20.835,99 ( $\pm$  12.972,86), nos desfechos sucesso total, parcial e falha, respectivamente ( $p < 0,05$ ). Comparando-se os períodos pré e pós-IT, houve redução do custo/kg de 49,4% no sucesso total, redução de 22,0% no sucesso parcial e acréscimo de 123,0% no desfecho falha. Concluiu-se que, dentre os três desfechos, o grupo falha apresentou o maior custo relacionado ao consumo de fatores de coagulação e a maior TSA em todos os períodos. Nos 12 meses pós-IT houve redução da TSA, inclusive nas PCHA que evoluíram com falha.

Palavras-chave: Hemofilia A. Fator VIII. Inibidor de fator de coagulação. Tolerância Imunológica. Custos.

## ABSTRACT

Hemophilia A (HA) is a bleeding disorder caused by factor VIII (FVIII) deficiency. Development of neutralizing antibodies to exogenous FVIII is the most serious complication of HA which occurs in approximately 30% of severe cases. Immune Tolerance Induction (ITI) is the gold standard treatment for eradicating FVIII inhibitors. The objective of this study was to assess the costs of clotting factor replacement before, during and after ITI in persons with hemophilia A (PwHA) according to ITI outcomes. We conducted a non-concurrent cohort study in Hemophilia Treatment Centers (HCTs) in four Brazilian states. Data from medical records of PwHA between 2011 and 2021 was collected. We evaluated the consumption and costs of FVIII and bypassing agents (activated Prothrombin Complex - aCCP and recombinant activated Factor VII - rFVIIa) per kilogram (kg) in three periods: i) pre-ITI (12 months before ITI), ii) during ITI (variable duration) and iii) post-ITI (12 months after ITI) and their relationship with ITI outcomes. The outcomes were previously defined as complete success, partial success and failure, according to the Brazilian ITI Protocol. Costs were adjusted for the Brazilian Extended National Consumer Price Index (IPCA – June 2022) and *purchasing power parity* – PPP dollar (2022). We compared categorical variables (frequencies and percentages) among the groups (complete success, partial success and failure) using chi-square or Fischer's exact test. We calculated continuous variables (mean values/standard deviation and median values/range) among the groups using the Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis. The Paired t-test was used to compare measurements within the same group. We considered p-values <0.05 to be statistically significant. The study was approved by the Research Ethics Committees of Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) and HCTs. A total of 91 PwHA were enrolled, of whom 87 (95,60%) had severe HA (< 1% FVIII level). Complete success, partial success and failure were achieved in 29/91 (31.87%), 35/91 (38.46%) and 27/91 (29.67%) PwHA, respectively. The median duration of ITI was 2.20 years (interquartile range [IQR] 1.80 – 2.70), 2.70 years (IQR 1.20 – 3.20) and 3.10 years (IQR 2.70 – 3.70) in complete success, partial success and failure, respectively (p<0.05). The annualized bleeding rate (ABR) during ITI was 2.0 (IQR 0.5 – 4.1), 3.7 (IQR 1.7 – 5.5) and 6.0 (3.0 – 7.5) in complete success, partial success and

failure, respectively ( $p < 0.05$ ). When comparing the ABR before and after ITI, there was a decrease in all outcomes (paired mean = 4.58 of bleeding reduction). The age at time of ITI start was similar among all groups ( $p = 0.23$ ). The exclusive use of plasma-derived factor VIII (pdFVIII) was reported in 49/91 (53.85%) PwHA, with no difference among the groups ( $p = 0.52$ ). Before ITI, the consumption/kg of pdFVIII, rFVIII, aCCP and rFVIIa differed among the groups ( $p < 0.05$ ). The mean cost/kg ( $\pm$  standard deviation [SD]) of all clotting factors before ITI in PPP dollars was 5,468.57 ( $\pm$  6,150.06); 5,441.41 ( $\pm$  4,341.18) and 9,344.79 ( $\pm$  8,285.61) in complete success, partial success and failure, respectively ( $p < 0.05$ ). During ITI, the consumption/kg of pdFVIII, aCCP and rFVIIa differed among the groups ( $p < 0.05$ ), but there was no difference in rFVIII consumption/kg ( $p = 0.27$ ). The mean cost/kg ( $\pm$  SD) of all clotting factors during ITI in PPP dollars was 11,168.16 ( $\pm$  9,055.81), 20,917.05 ( $\pm$  34,316.15) and 77,888.00 ( $\pm$  36,265.93) in complete success, partial success and failure, respectively ( $p < 0.05$ ). After 12 months of ITI, the use of bypassing agents was exclusively reported in the failure group. There was no difference in the consumption of pdFVIII/kg or rFVIII/kg between the total and the partial success groups. The mean cost/kg ( $\pm$  SD) of all clotting factors post-ITI in PPP dollars was 2,767.89 ( $\pm$  1,242.61), 4,246.28 ( $\pm$  8,616.35) and 20,835.99 ( $\pm$  12,972.86) in complete success, partial success and failure, respectively ( $p < 0.05$ ). When comparing the costs before and after ITI, PwHA who achieved complete and partial success showed a reduction of 49,4% and 22,0%, respectively, but the failure group had an increase of 123,0%. In conclusion, compared with the total and the partial success groups, ITI failure was associated with the highest cost and the highest ABR in all periods. ABR decreased during the 12 months after ITI, including in the failure group.

Keywords: Hemophilia A. Factor VIII. Inhibitor. Immune Tolerance Induction. Costs.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura esquemática do FVIII de coagulação, destacando-se os sítios de ligação com as demais proteínas do processo de coagulação .....	19
Figura 2 – Descrição da hemostasia baseada no modelo de superfícies celulares, destacando-se a função do FVIII nas fases de amplificação e propagação da coagulação .....	20
Figura 3 – Mapa do Brasil com as Unidades Federadas.....	40
Figura 4 – Ilustração relativa à coleta de dados do estudo.....	46
Figura 5 – Fluxograma da inclusão de PcHA avaliadas no estudo .....	48
Figura 6 – Custo médio de fatores de coagulação por PcHA em PPP dólar, das 91 PcHA nos períodos pré e pós-IT, conforme o desfecho .....	59

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Protocolos clássicos de Indução de Imunotolerância conforme a dose de fator VIII utilizada e uso de imunossuppressores .....	28
Tabela 2 – Custo em Reais (R\$) de uma UI de FVIII <sub>dp</sub> , FVIII <sub>r</sub> , CCPa e de um mg de FVII <sub>r</sub> no período de 2011 a 2021 .....	45
Tabela 3 – Custo em Reais (R\$) de uma UI de FVIII <sub>dp</sub> , FVIII <sub>r</sub> , CCPa e de um mg de FVII <sub>r</sub> no período de 2011 a 2021, corrigido pelo IPCA referente ao mês de junho de 2022 .....	45
Tabela 4 – Descrição das principais características das 91 PcHA incluídas no estudo..	49
Tabela 5 – Descrição das principais características das 91 PcHA incluídas no estudo, conforme o desfecho .....	51
Tabela 6 – Descrição do número total de sangramentos, média de sangramentos por PcHA e percentual de redução dos sangramentos das 91 PcHA nos períodos pré e pós-IT, conforme o desfecho .....	52
Tabela 7 – Descrição dos procedimentos invasivos realizados durante a IT, conforme o desfecho.....	53
Tabela 8 – Média de consumo/kg e custo médio por PcHA dos fatores de coagulação, em PPP dólar, nos 12 meses pré-IT, conforme o desfecho .....	55
Tabela 9 – Média de consumo/kg e custo médio dos fatores de coagulação por PcHA, em PPP dólar, durante a IT, conforme o desfecho .....	56
Tabela 10 – Média de consumo/kg e custo médio dos fatores de coagulação por PcHA, em PPP dólar, nos 12 meses pós-IT, conforme o desfecho.....	57
Tabela 11 – Média de custo/kg, considerando-se todos os fatores de coagulação, em PPP dólar, das 91 PcHA nos três períodos avaliados, conforme o desfecho .....	58

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCPa	Complexo Protrombínico Parcialmente ativado
CGSH	Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados
CO\$TIT	Estudo multicêntrico brasileiro de avaliação dos custos relacionados ao tratamento de Indução de Imunotolerância em Hemofilia A Hereditária
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CTHs	Centros Tratadores de Hemofilia
CTX	Ciclofosfamida
€	Euro – Moeda oficial da União Europeia
FIX	Fator IX da coagulação
FT	Fator Tecidual
FVIIar	Fator VII ativado recombinante
FVIII	Fator VIII da coagulação
FVIIIc	Fator VIII coagulante
FVIII dp	Concentrado de fator VIII derivado de plasma
FVIIIr	Concentrado de fator VIII de origem recombinante
FX	Fator X da coagulação
HA	Hemofilia A
HEMEPAR	Hemocentro do estado do Paraná
HEMOCE	Hemocentro do estado do Ceará
HEMOMINAS	Hemocentro do estado de Minas Gerais
HEMOSC	Hemocentro do estado de Santa Catarina
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Infusão contínua
IG	Imunoglobulina humana
IgG	Imunoglobulina de classe G
IPCA	Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada

IQR	Intervalo interquartil ( <i>interquartile range</i> )
IT	Imunotolerância
IV	Intravenoso
kb	Kilobases
kg	Quilograma
Linfócitos T CD4+	Linfócitos T com marcação CD4+ ( <i>cluster of differentiation</i> )
mcg	Micrograma
mg	Miligrama
PcHA	Pessoa(s) com Hemofilia A
PPP dólar	<i>Purchasing Power Parity</i> – métrica para avaliar a paridade do poder de compra de um país em relação ao dólar americano
SIASG	Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais
SUS	Sistema Único de Saúde
TSA	Taxa de sangramento anualizada
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial ativada
UB/ml	Unidades Bethesda por mililitro
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UI	Unidade(s) Internacional(is)
US\$	Dólar comercial americano

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....</b>	<b>19</b>
2.1 Papel do FVIII na coagulação .....	19
2.2 Hemofilia A.....	21
2.3 Inibidores em hemofilia A .....	23
2.4 Diagnóstico laboratorial dos inibidores .....	24
2.5 Agentes de <i>bypass</i> em pessoas com hemofilia A e inibidores de alta resposta ..	25
2.6 Indução de imunotolerância.....	27
2.7 Protocolo brasileiro de imunotolerância .....	30
2.8 Custos da imunotolerância .....	32
<b>3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....</b>	<b>36</b>
3.1 Pergunta do estudo.....	37
<b>4 OBJETIVOS.....</b>	<b>38</b>
4.1 Objetivo geral .....	38
4.2 Objetivos específicos .....	38
<b>5 METODOLOGIA .....</b>	<b>39</b>
5.1 Desenho do estudo.....	39
5.2 População e local do estudo .....	39
5.3 Critérios de inclusão .....	40
5.4 Critérios de exclusão .....	41
5.5 Coleta de dados .....	41
5.6 Variáveis do estudo.....	42
5.7 Aspectos éticos .....	46
5.8 Análise estatística .....	47

<b>6 RESULTADOS</b> .....	<b>48</b>
6.1 Características da população estudada.....	48
6.2 Procedimentos invasivos durante a imunotolerância.....	52
6.3 Consumo e custo de fatores de coagulação .....	53
6.3.1 <i>Consumo e Custo de fator VIII e o agente de bypass</i> .....	53
6.3.2 <i>Custo de fatores de coagulação por peso corporal</i> .....	58
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	<b>60</b>
<b>8 CONCLUSÃO</b> .....	<b>66</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>67</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>81</b>
APÊNDICE A – Custo médio por pessoa com hemofilia A no período pré- imunotolerância.....	81
APÊNDICE B – Custo médio por pessoa com hemofilia A durante a imunotolerância .....	82
APÊNDICE C – Custo médio por pessoa com hemofilia A pós-imunotolerância .....	83
APÊNDICE D – Ficha de coleta de dados .....	84
APÊNDICE E – Apresentação dos resultados preliminares do estudo no congresso da <i>International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH)</i> em 2022 .....	86
APÊNDICE F – Termo de assentimento 6 a 12 anos – Projeto BRAZIT .....	87
APÊNDICE G – Termo de assentimento 12 a 17 anos – Projeto BRAZIT .....	91
APÊNDICE H – Termo de consentimento adulto – Projeto BRAZIT .....	98
APÊNDICE I – Termo de consentimento para adulto responsável por criança - Projeto BRAZIT .....	105
<b>ANEXO – Parecer consubstanciado que aprovou o projeto BRAZIT</b> .....	<b>112</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A hemofilia A (HA) é uma doença hemorrágica hereditária, ligada ao cromossomo X e caracterizada pela deficiência da atividade coagulante do fator VIII (FVIII), devido a mutações em seu gene codificador (*F8*) (BRASIL, 2015a). A prevalência estimada da HA é de aproximadamente um caso em cada 5.000 a 10.000 nascimentos do sexo masculino (BRASIL, 2015a), sendo considerada uma doença rara (FERREIRA, 2019). A HA ocorre em todos os grupos étnicos, sem predominância específica (BERNTORP *et al.*, 2021). Clinicamente é indistinguível da hemofilia B, que decorre da deficiência do fator IX de coagulação. Ambas demandam o uso de infusões de concentrados do respectivo fator deficiente, utilizados para tratar os sangramentos ou para evitá-los.

Os primeiros registros históricos sobre hemofilia datam do século II depois de Cristo, relacionados a escritos judaicos relatando sangramento abundante após circuncisão (SCHRAMM, 2014). A partir do século XIX, a hemofilia passou a ser conhecida como a “doença do sangue azul” devido à sua ocorrência em diversas famílias reais da Europa, propagada pelos descendentes da Rainha Vitória da Inglaterra (MANNUCCI; TUDDENHAM, 2001). A história da hemofilia está interligada à história da hemoterapia pelo fato de as intercorrências hemorrágicas serem tratadas com transfusão sanguínea nos períodos mais remotos (SCHRAMM, 2014).

Uma das principais complicações da HA é o desenvolvimento de inibidores, anticorpos que neutralizam a ação do FVIII exógeno infundido. Na HA, estes alo(anticorpos) desenvolvem-se em até 30% das pessoas com HA (PcHA) em sua forma grave (FVIII coagulante [FVIIIc] inferior a 1%) (MANCUSO; CANNAVO, 2015) e dificultam o controle da hemostasia, prolongando a duração dos sangramentos (LÓPEZ-ARROYO *et al.*, 2021). Nestes casos, para o tratamento de intercorrências hemorrágicas, são necessários os agentes de *bypass*, representados pelo complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa) e fator VII ativado recombinante (FVIIar), que são capazes de gerar trombina, a despeito do inibidor anti-FVIII. Para PcHA com inibidor de alta resposta, cuja titulação é superior a 5 Unidades Bethesda (UB)/ml e que requerem o uso

de agentes de *bypass*, preconiza-se o protocolo de indução de imunotolerância (IT). Este consiste na infusão de doses frequentes e altas de FVIII, utilizadas com o objetivo de dessensibilização e erradicação do inibidor (BAGHAIPOUR; CARLSSON, 2015; SRIVASTAVA *et al.*, 2020).

Conforme registro do Global Hemophilia Survey de 2020 (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2019), em 120 países avaliados, o número total de PcHA era de 165.379 indivíduos. De acordo com os dados deste Survey, o Brasil possui a quarta maior população mundial de PcHA, após Estados Unidos, Índia e China (SAYAGO; LORENZO, 2020), totalizando 10.821 PcHA cadastradas (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2019).

Os custos com o tratamento da hemofilia representam importante impacto financeiro aos sistemas de saúde (CAFÉ *et al.*, 2019; FERREIRA, 2019; OLADAPO *et al.*, 2018; USHER *et al.*, 2019). Estes compreendem custos diretos (referentes ao consumo de fatores de coagulação, hospitalização, reabilitação, exames laboratoriais e de imagem, visitas médicas, transporte) e custos indiretos (HUANG *et al.*, 2022), secundários ao absenteísmo laboral e escolar (ABBONIZIO *et al.*, 2014; D'ANGIOLELLA *et al.*, 2018; PRICE *et al.*, 2015; ZHOU *et al.*, 2015). A maior parte (mais de 90%) dos custos diretos refere-se ao consumo de fatores de coagulação (CROTEAU, 2021; SANCHEZ-VANEGAS *et al.*, 2019; TEITEL, 2006). Para PcHA que desenvolvem inibidor de alta resposta, os agentes de *bypass* são mais dispendiosos (SWINDLE *et al.*, 2019). Estima-se que o custo de uma PcHA com inibidor de alta resposta seja aproximadamente 2,5 vezes maior do que o custo de uma PcHA sem inibidor (ARMSTRONG, 2014).

O presente estudo teve como principal objetivo avaliar os custos dos fatores de coagulação durante a IT, assim como nos 12 meses anteriores ao seu início e 12 meses posteriores ao seu término. Os custos dos fatores de coagulação foram comparados nas três possibilidades de desfecho à IT: sucesso total, sucesso parcial e falha. Para tal, avaliou-se uma coorte de 91 PcHA provenientes de quatro Centros Tratadores de Hemofilia (CTHs) no Brasil.

## 2 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

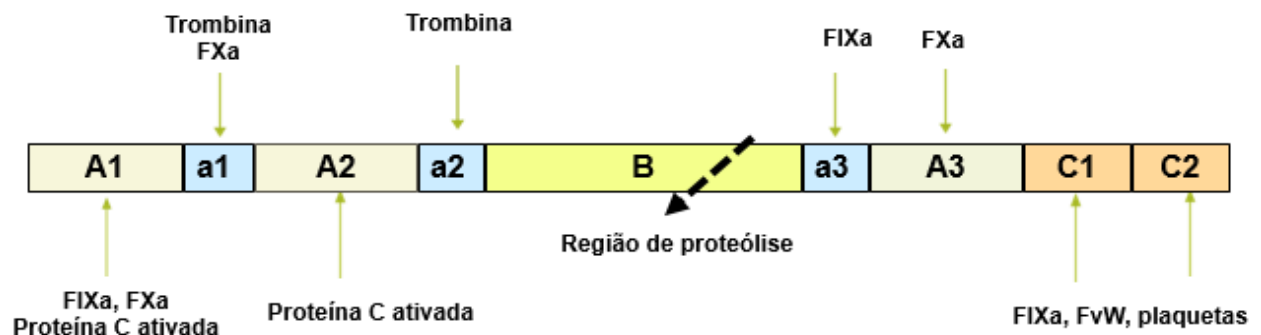
### 2.1 Papel do FVIII na coagulação

O FVIII é uma proteína coagulante (FVIIIc) produzida principalmente nas células sinusoidais hepáticas e em células endoteliais não hepáticas (MERLIN *et al.*, 2017). Possui meia-vida de 12 horas e circula no plasma ligado ao fator de von Willebrand (FvW), o que evita sua proteólise precoce (PIO; OLIVEIRA; REZENDE, 2009).

O gene que codifica o FVIII (*F8*) está localizado no braço longo do cromossomo X (Xq28). Possui extensão de 186 kilobases (kb), sendo um dos maiores genes conhecidos no genoma humano. Mais de 2100 mutações foram descritas neste gene em associação com a HA (PEYVANDI *et al.*, 2013).

O FVIII é uma proteína composta por 2332 aminoácidos (PEYVANDI *et al.*, 2013). Os sítios de ligação com as demais proteínas envolvidas na hemostasia são representados por letras, como demonstrado na Figura 1. A ativação do FVIII inicia-se a partir de sua proteólise, o que ocorre no domínio B (MAZURKIEWICZ-PISAREK *et al.*, 2016). O domínio C2 interage com o FvW (sendo esta ligação potencializada pelo domínio C1) e com a superfície de membrana das plaquetas (GISH *et al.*, 2021).

**Figura 1 – Estrutura esquemática do FVIII de coagulação, destacando-se os sítios de ligação com as demais proteínas do processo de coagulação**

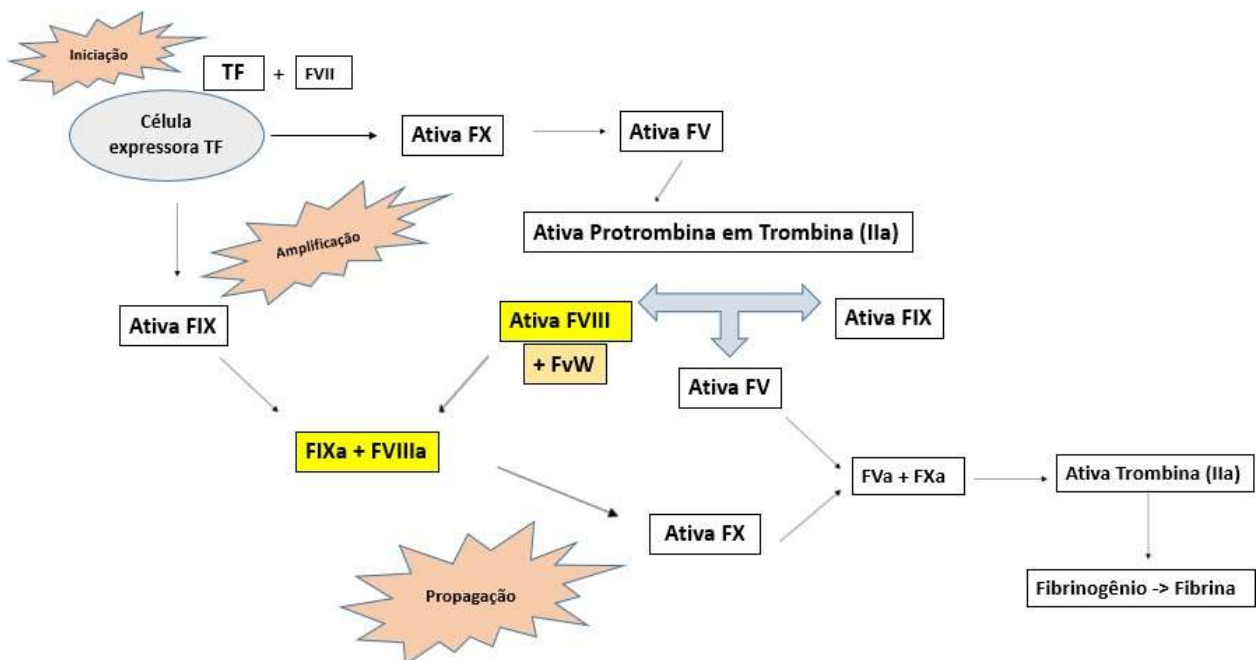


FIXa, fator IX ativado; FXa, Fator X ativado; FvW, fator de von Willebrand.  
Fonte: adaptado de Mazurkiewicz-Pisarek *et al.* (2016).

Conforme modelo da hemostasia baseado em superfícies celulares (especialmente de plaquetas ativadas), a fase de iniciação, que ocorre com a exposição do fator tecidual (FT) do endotélio lesado, é capaz de gerar pequena quantidade de trombina (VINE, 2009). As fases de amplificação e propagação, que se seguem à fase de iniciação, são indispensáveis para a formação de quantidade de trombina necessária para hemostasia adequada (FERREIRA *et al.*, 2010).

Segundo este modelo, a PCHA não possui alteração na fase de iniciação e sim nas fases de amplificação e propagação. Como o FVIII atua nestas duas últimas fases, a PCHA consegue gerar trombina, porém em quantidade insuficiente para formação do coágulo (FERREIRA *et al.*, 2010). A Figura 2 demonstra a atuação do FVIII no modelo celular da hemostasia, reforçando sua função nas fases de amplificação e propagação da coagulação.

**Figura 2 – Descrição da hemostasia baseada no modelo de superfícies celulares, destacando-se a função do FVIII nas fases de amplificação e propagação da coagulação**



TF, fator tecidual (do inglês *Tissue Factor*); FIX, fator IX; FX, fator X; FV, fator V; FvW, fator de von Willebrand.

Fonte: adaptado de Vine (2009).

## 2.2 Hemofilia A

A HA é uma doença hemorrágica hereditária, caracterizada pela deficiência do FVIII da coagulação. A manifestação clínica mais frequente da hemofilia são os sangramentos osteomusculares, sendo as hemartroses (sangramentos articulares) responsáveis por aproximadamente 80% dos eventos hemorrágicos (SRIVASTAVA *et al.*, 2020). A articulação que apresenta pelo menos três sangramentos em um período de 6 meses é definida como articulação-alvo (BLANCHETTE *et al.*, 2014).

O depósito de hemossiderina secundário aos sangramentos crônicos pode levar à degeneração articular progressiva, com perda de movimentação articular e atrofia muscular, caracterizando a artropatia hemofílica (JANSEN; ROOSENDAAL; LAFEBER, 2008; PULLES *et al.*, 2017). Sangramentos viscerais e cutaneomucosos também podem ocorrer, espontaneamente ou secundários a traumas (LÓPEZ-ARROYO *et al.*, 2021).

A HA deve ser suspeitada quando, na investigação de doenças hemorrágicas, ocorre alargamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) com tempo de atividade de protrombina normal (BRASIL, 2016). Quando isso ocorre, deve-se realizar o teste de mistura do TTPa, que consiste na adição de plasma normal ao plasma deficiente testado (na proporção de 1:1). No caso da hemofilia, o teste de mistura corrige parcial ou totalmente o TTPa do plasma deficiente testado. O diagnóstico de HA requer confirmação com o teste da atividade coagulante de FVIII (BRASIL, 2016).

Em aproximadamente 70% dos casos, a HA é transmitida a indivíduos do sexo masculino por mães portadoras da mutação. Porém, em pelo menos 30% dos casos, a doença origina-se a partir de uma mutação *de novo*, ou seja, alteração que surge em um indivíduo sem que nenhum dos seus progenitores apresente a mesma alteração (SANTANA *et al.*, 2023). Mulheres portadoras podem apresentar valores de FVIII reduzidos e eventos hemorrágicos. Estes, quando presentes, são geralmente leves (BRASIL, 2015a).

De acordo com o nível sérico residual do FVIIIc, a HA pode ser classificada em grave

(FVIIIc inferior a 1%), moderada (FVIIIc entre 1 e 5%) ou leve (FVIIIc superior a 5% até 40%) (WHITE *et al.*, 2001). A frequência da HA leve, moderada e grave é de 50%, 10% e 40%, respectivamente (KIZILOCAK; YOUNG, 2019). As manifestações hemorrágicas correlacionam-se com os níveis séricos de FVIIIc. Assim, quanto menor o valor de FVIIIc, maior a gravidade da doença e maior a probabilidade de sangramentos.

O tratamento da HA é realizado com a reposição de concentrado de FVIII, seja na forma profilática ou sob demanda (após a ocorrência de sangramentos). O concentrado de FVIII pode ser obtido por meio de duas metodologias diferentes: a partir do plasma humano - FVIII derivado de plasma (FVIII<sub>dp</sub>) ou por engenharia genética (FVIII recombinante - FVIII<sub>r</sub>) (FARRUGIA *et al.*, 2015). Os produtos derivados do plasma humano são provenientes de doadores voluntários de sangue, cujo plasma é submetido a técnicas de inativação viral e purificação (BRASIL, 2015a). O FVIII<sub>r</sub> é produzido a partir da clonagem de *F8* em células de mamíferos (PEYVANDI; MIRI; GARAGIOLA, 2021).

Mais recentemente, além da terapia de reposição com concentrado de FVIII, terapias-alvo foram introduzidas no arsenal de tratamento da HA, como o emicizumabe. Este é um anticorpo monoclonal humanizado biespecífico, de aplicação subcutânea, que atua na ligação entre os fatores IX ativado e X da coagulação, mimetizando a função hemostática do FVIII (OLDENBURG *et al.*, 2017). O emicizumabe foi aprovado em vários países para o tratamento profilático de PCHA com e sem inibidores anti-FVIII. No Brasil, até o momento, seu uso foi incorporado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para PCHA com inibidores anti-FVIII de alta resposta refratários à IT, isto é, nas PCHA que foram submetidas à IT e obtiveram falha (BRASIL, 2019).

Em 2022 foram aprovados para incorporação pelo SUS os concentrados de FVIII<sub>r</sub> de meia-vida estendida, o alfaruriotocogue pegol e o alfadamoctocogue pegol (BRASIL, 2022a). A meia-vida destes fatores peguilados é de 1,5 a 1,7 vezes superior à meia-vida do FVIII<sub>r</sub> padrão (MANNUCCI, 2023). O uso destes agentes permite manter um valor basal de FVIII entre 2 e 3% no intervalo entre as doses (MANNUCCI, 2023).

Ensaio clínicos relacionados à terapia gênica em HA estão em andamento, podendo no futuro próximo se tornar uma opção adicional ao arsenal terapêutico em HA (MANNUCCI, 2023).

### 2.3 Inibidores em hemofilia A

Os inibidores ou anticorpos neutralizantes anti-FVIII são aloanticorpos que se desenvolvem em aproximadamente 30% dos pacientes com HA grave após os primeiros 75 dias de exposição ao concentrado de FVIII exógeno. A maioria das PCHA desenvolve inibidores após as primeiras 10 a 20 exposições ao FVIII (VAN DEN BERG *et al.*, 2019). A incidência de inibidor anti-FVIII é de 2,06 por 1000 PCHA/ano (HASSAN *et al.*, 2018).

Os inibidores são classificados de acordo com os valores de anticorpos circulantes e sua resposta antigênica (BLANCHETTE *et al.*, 2014). Inibidores com titulação igual ou superior a 0,6 UB/ml em duas coletas, com intervalo de uma a quatro semanas entre as mesmas, são considerados de relevância clínica (BLANCHETTE *et al.*, 2014). Considera-se inibidor de alta resposta quando a titulação é superior a 5 UB/ml, em qualquer momento de sua detecção (COLLINS *et al.*, 2013). Inibidores de alta resposta associam-se à ausência de resposta hemostática adequada ao concentrado de FVIII (BLANCHETTE *et al.*, 2014).

Os inibidores anti-FVIII consistem em proteínas policlonais da classe IgG, sendo predominantemente da subclasse IgG4. Atuam em vários sítios antigênicos da molécula do FVIII, como os domínios A2, A3, C1 e C2 (BATSULI *et al.*, 2016; GILBERT, 2021). Os epítomos presentes no domínio C1 do FVIII constituem os sítios que estimulam maior resposta imunogênica (LAVIGNE-LISSALDE *et al.*, 2009).

Os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de inibidores têm sido intensamente investigados. Estudos demonstram que o tipo de mutação em *F8* correlaciona-se ao risco de desenvolvimento de inibidores, sendo que grandes deleções, mutações sem sentido (*nonsense*) e inversão do íntron 22 estão associadas à maior prevalência de inibidores

(BACHELET, 2019; CASTAMAN; FIJNVANDRAAT, 2014; LUNA-ZÁIZAR *et al.*, 2018; PRATT; ARRUDA; LACROIX-DESMAZES, 2021). Outros fatores de risco para desenvolvimento de inibidor são as intervenções cirúrgicas (GOUW; FIJNVANDRAAT, 2013) ou casos em que há história familiar de inibidor anti-FVIII (PEYVANDI; MIRI; GARAGIOLA, 2021).

Embora os mecanismos biológicos para o desenvolvimento de inibidores ainda não tenham sido completamente elucidados, o mecanismo principal parece envolver resposta imune clássica, dependente de linfócitos T CD4+ (DELIGNAT *et al.*, 2018; JARDIM *et al.*, 2020; LACROIX-DESMAZES *et al.*, 2020).

A diferença de imunogenicidade entre os concentrados de FVIII<sub>dp</sub> e FVIII<sub>r</sub> como risco para desenvolvimento de inibidores também é alvo de investigação (PEYVANDI; MIRI; GARAGIOLA, 2021). O estudo SIPPET (*Study on Inhibitors in Plasma- Product Exposed Toddlers*) (PEYVANDI *et al.*, 2016) comparou a ocorrência de inibidores entre PcHA nunca expostas ao FVIII e que iniciaram reposição com concentrado de FVIII<sub>dp</sub> (n=125) ou FVIII<sub>r</sub> (n=126). Este estudo observou aumento de pelo menos 50% no risco de desenvolvimento de inibidores no grupo tratado com concentrado de FVIII<sub>r</sub>. Segundo os autores, a plausibilidade biológica para tal resultado seria o fato de o FVIII<sub>r</sub> possuir modificações pós-traducionais diferentes da proteína original, além da ausência de FvW, que possui função imunomodulatória sobre o FVIII, impedindo sua próteólise precoce (KREUZ, 2008; DI MINNO; COPPOLA, 2011).

#### 2.4 Diagnóstico laboratorial dos inibidores

O método de Bethesda modificado por Nijmegen é a técnica considerada padrão-ouro na avaliação de anticorpos anti-FVIII, cujo resultado é descrito em Unidades Bethesda/ml (UB/ml) (DUNCAN; COLLECUTT; STREET, 2013). Uma UB corresponde à quantidade de anticorpos circulantes com capacidade para inativar 50% de FVIII em 1 ml de plasma normal (BRASIL, 2016). O método clássico de Bethesda consiste na mistura de amostra do plasma do paciente com um mesmo volume de *pool* de plasma normal (BRASIL, 2016).

Como a maior parte dos anticorpos são tempo e temperatura dependentes, a mistura deve ser incubada por duas horas a 37°C antes da realização da dosagem de FVIIIc. Quanto maior o valor numérico da UB, maior a quantidade de inibidor presente no plasma testado.

O método de Bethesda modificado por Nijmegen envolve duas etapas. Primeiramente, o *pool* de plasma normal é tamponado e estabilizado com tampão imidazol. Na segunda etapa, o plasma controle é misturado com plasma deficiente em FVIII e com o *pool* de plasma normal tamponado. Estas modificações visam à redução do coeficiente de variação do teste e a possibilidade de resultados falso-positivos (BRASIL, 2016).

Considera-se inibidor de alta resposta quando seu níveis encontram-se superiores a 5 UB/ml em qualquer dosagem realizada (TEJEDA; CASTILLO, 2020; GIANGRANDE *et al.*, 2018). Esta definição possui implicações clínicas, visto que PchA com títulos de até 5 UB/ml podem responder a doses aumentadas de FVIII (BRASIL, 2015b). No entanto, PchA com títulos superiores a 5 UB/ml não respondem satisfatoriamente ao aumento de dose de concentrado de FVIII e necessitam de agentes de *bypass* para hemostasia adequada (LÓPEZ-ARROYO *et al.*, 2021). A falta de resposta clínica ao tratamento com FVIII é, inclusive, um dos indícios para a suspeição clínica da presença de inibidor.

## 2.5 Agentes de *bypass* em pessoas com hemofilia A e inibidores de alta resposta

Como os sangramentos em PchA e inibidores de alta resposta não respondem adequadamente ao concentrado de FVIII, os agentes de *bypass* são necessários para profilaxia ou tratamento sob demanda dos sangramentos. Estes agentes são representados pelo Complexo Protrombínico Parcialmente ativado (CCPa) e Fator VII ativado recombinante (FVIIar). Tanto o CCPa quanto o FVIIar podem ser utilizados durante as intercorrências hemorrágicas ou de forma profilática em PchA com inibidores de alta resposta (LÓPEZ-ARROYO *et al.*, 2021).

O CCPa é composto pelos fatores de coagulação II, VII, IX e X ativados e traços residuais de FVIII (FRANCHINI *et al.*, 2013) e a dose preconizada para tratamento é de 75 a 100

Unidades Internacionais (UI)/kg, com dose máxima de 200 UI/kg/dia (FRANCHINI *et al.*, 2013).

O FVIIar é uma proteína produzida por engenharia genética, com estrutura muito semelhante à do fator VII humano ativado. Sua ação baseia-se na ativação direta do fator X, resultando na formação de trombina (VINCE; BRANDÃO, 2009). A dose preconizada de FVIIar é de 90 microgramas (mcg)/kg, podendo ser repetida a cada 2-6 horas, de acordo com a avaliação clínica.

Um estudo multicêntrico randomizado do tipo *crossover* (*the FEIBA NovoSeven Comparative Study - FENOC*) (ASTERMARK *et al.*, 2007), realizado na Europa e Estados Unidos e publicado em 2007, comparou a efetividade do CCPa e FVIIar no tratamento de 96 hemartroses em 48 PcHA com inibidores de alta resposta. O início do tratamento com CCPa ou FVIIar deveria ocorrer nas primeiras quatro horas de início dos sintomas hemorrágicos. Após uma hemartrose, que poderia ser em tornozelo, joelho ou cotovelo, cada PcHA utilizou CCPa (uma dose de 75-100 UI/kg) ou FVIIar (duas doses de 90-120 mcg/kg, em um intervalo de duas horas), conforme orientação médica. Na ocorrência de um segundo evento hemorrágico, a PcHA deveria utilizar o agente de *bypass* não utilizado no primeiro evento (ou seja, se utilizou CCPa no primeiro evento hemorrágico, utilizaria FVIIar no segundo evento e vice-versa). A avaliação da efetividade foi realizada nos seguintes tempos: 2<sup>a</sup>, 6<sup>a</sup>, 12<sup>a</sup>, 24<sup>a</sup>, 36<sup>a</sup> e 48<sup>a</sup> horas após a infusão intravenosa do agente de *bypass*.

O desfecho primário do estudo FENOC foi a avaliação de resposta clínica na 6<sup>a</sup> hora após a infusão do agente de *bypass*. A equivalência de efetividade dos dois agentes de *bypass* foi testada conforme a avaliação clínica da própria PcHA (e não do médico assistente). O estudo concluiu que houve equivalência de efetividade entre os dois agentes de *bypass* (mais de 85% de concordância nas avaliações das PcHA) após 6 horas, porém o tempo para início da melhora dos sintomas foi favorável ao CCPa.

A resposta aos agentes de *bypass* pode diferir entre as PcHA e inclusive na mesma PcHA

em diferentes momentos. A escolha do agente deve levar em conta a resposta da PcHA com base em critérios clínicos de resposta, gravidade do sangramento e facilidade de acesso venoso periférico (devido à diferença de esquema posológico entre os mesmos) (BRASIL, 2021).

## 2.6 Indução de imunotolerância

O objetivo da IT em HA é a erradicação do inibidor anti-FVIII para restituir a resposta hemostática ao uso de FVIII (NAKAR; SHAPIRO, 2019; OLDENBURG *et al.*, 2018; SOTO; CORTEZ; GONZÁLEZ, 2020), visto que os agentes de *bypass* não conferem grau máximo de hemostasia (CAVAZZA *et al.*, 2016).

A IT é baseada na administração frequente de doses elevadas de concentrado de FVIII e pode durar vários meses. O mecanismo exato pelo qual doses altas e frequentes induzem à tolerância imunológica ainda não está totalmente estabelecido. Estima-se que a infusão constante estimule mecanismos de *down-modulation* e consequente tolerização imunológica ao FVIII exógeno (SCHEP *et al.*, 2018).

A taxa de sucesso da IT varia entre 60% e 90% dos casos, de acordo com diferentes estudos (BRACKMANN *et al.*, 1996; MAUSER-BUNSCHOTEN *et al.*, 1995; NILSSON; BERNTORP; ZETTERVALL, 1988; OLDENBURG *et al.*, 2018).

Vários protocolos de IT foram propostos e os mesmos diferem entre si em relação à dose, frequência de aplicação, tipo de concentrado de FVIII utilizado (derivado de plasma ou recombinante), uso profilático ou sob demanda de agentes de *bypass* e associação ou não a imunossupressores (LI, 2021; NAKAR; SHAPIRO, 2019; SCHEP *et al.*, 2018). Os primeiros protocolos de IT publicados estão descritos na Tabela 1.

**Tabela 1 – Protocolos clássicos de Indução de Imunotolerância conforme a dose de fator VIII utilizada e uso de imunossupressores**

Protocolo	Doses	Taxa de Sucesso (%)	Característica	Referências
<b>Bonn (alta dose) n=22</b>	FVIII 100 -150UI/kg a cada 12 horas CCPa 50 UI/kg a cada 12 horas (se perfil hemorrágico) Quando inibidor < 1 UB/ml: FVIII 150 UI/kg/dia	87	Alto custo	Brackmann <i>et al.</i> (1996)
<b>van Creveld (baixa dose) n=24</b>	25-50 UI/kg em dias alternados ou 3 vezes por semana	87	Menor custo	Mauser-Bunschoten <i>et al.</i> (1995)
<b>Malmö n=11</b>	FVIII em IC para manter níveis > 30% por 10-14 dias CTX 12-15 mg/kg IV (D 1-2) CTX 2-3 mg/kg VO (D3-10) IG IV 2,5-5g no D1 IG 0,4 g/kg por dia D4-8 Imunoadsorção: se inibidor >10 UB/ml (ao início da IT)	59 - 83	Necessita de hospitalização	Nilsson, Berntorp e Zettervall (1988)

FVIII, fator VIII; CCPa, Complexo Protrombínico Parcialmente ativado; IT, Imunotolerância; IC, infusão contínua; CTX, ciclofosfamida; IG, Imunoglobulina humana; IV, intravenoso; VO, via oral; UB, Unidades Bethesda; UI, Unidade Internacionais; ml, mililitros; kg, quilogramas.  
Fonte: adaptado de Schep *et al.* (2018).

Consideram-se protocolos de IT de alta dose quando a dose de FVIII utilizada é superior a 100 UI/kg/dia e de baixa dose se FVIII entre 25 e 50 UI/kg/dose, três vezes por semana (HAY; DIMICHELE; INTERNATIONAL IMMUNE TOLERANCE STUDY, 2012; LJUNG *et al.*, 2019; ZULFIKAR; KOC; OZDEMIR, 2019).

O estudo *International Immune Tolerance Study* (HAY; DIMICHELE; INTERNATIONAL IMMUNE TOLERANCE STUDY, 2012) foi um estudo multicêntrico e randomizado, que incluiu PcHA na Europa e Estados Unidos (n=66) cujo objetivo foi avaliar a resposta à IT com esquema de alta dose de FVIII (200 UI/kg/dia) comparado à baixa dose (50 UI/kg, três vezes por semana). Não houve diferença na taxa de sucesso entre os dois grupos, porém o tempo para negatificação do inibidor foi inferior no grupo que utilizou alta dose de FVIII (p=0,002). Este grupo também apresentou menor número de sangramentos durante a IT (p=0,027).

Embora a intensidade da IT (alta *versus* baixa dose de FVIII) não seja um fator preditor de resposta à IT, outros fatores sabidamente influenciam o seu desfecho. Assim, são critérios de bom prognóstico (SCHEP *et al.*, 2018):

- a) **Crítérios comprovados:** pico histórico anterior à IT  $\leq$  200 UB/ml e titulação de inibidor  $<$  10 UB/ml imediatamente antes do início da IT (MANCUSO; CANNAVO, 2015);
- b) **Crítérios prováveis:** mutações em *F8* do tipo *null*, isto é, que não expressam ou expressam quantidades mínimas de FVIII (COPPOLA *et al.*, 2018);
- c) **Crítérios pouco prováveis:** idade ao início da IT e tempo entre o diagnóstico do inibidor e início da IT (CAMELO *et al.*, 2022).

De acordo com SCHEP *et al.* (2018), PcHA com critérios de bom prognóstico respondem a regimes de baixa ou alta dose de FVIII, enquanto PcHA com critérios de mau prognóstico seriam melhor beneficiadas com regimes de alta dose. Outros potenciais fatores preditores de falha são interrupções de uso do FVIII durante a IT, infecções, sangramentos e intervenções cirúrgicas durante a IT (MANCUSO; CANNAVO, 2015).

## 2.7 Protocolo brasileiro de imunotolerância

No Brasil, o protocolo de IT foi instituído como política pública no SUS ao final do ano de 2011 por meio do Ofício Circular 076/2011, sendo efetivado pela Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) em 2014 (BRASIL, 2015b) com última atualização em 2021 (Portaria nº 1.114, de 16 de novembro de 2021) (BRASIL, 2021).

O protocolo brasileiro de IT (BRASIL, 2015b, 2021) é indicado para PCHA com título de inibidor superior a 5 UB/ml, estabelecido em pelo menos duas coletas, com intervalo de pelo menos dois meses entre as mesmas e que demandam uso de agente de *bypass* para controle de sangramentos. A dose inicial de concentrado de FVIII é de 50 UI/kg, três vezes por semana, semelhante ao protocolo holandês, de *van Creveld* (MAUSER-BUNSCHOTEN *et al.*, 1995). Recomenda-se que o concentrado de FVIII utilizado seja o mesmo com o qual a PCHA desenvolveu inibidor. Não havendo redução de pelo menos 20% da titulação de inibidor a cada seis meses, sugere-se aumentar a dose de FVIII para 100 UI/kg/dia. A troca de concentrado de FVIIIr para FVIIIIdp também pode ser realizada, de acordo com avaliação individualizada.

O protocolo nacional preconiza o uso profilático de agentes de *bypass* (CCPa ou FVIIar) durante a IT em PCHA com histórico hemorrágico (LEISSINGER; SINGLETON; KRUSE-JARRES, 2015), caracterizado pela presença de articulação-alvo ou história de sangramento grave prévio (hemorragia intracraniana, retroperitoneal, de músculo ileopsoas ou síndrome compartimental) (CARPENTER *et al.*, 2018; CHAI-ADISAKSOPHA *et al.*, 2017; COPPOLA *et al.*, 2018). Preferencialmente, deve-se utilizar o CCPa, devido à sua meia-vida mais prolongada, na dose de 75 UI/kg, três vezes por semana. O FVIIar deve ser utilizado nos casos em que a PCHA não apresente resposta ao CCPa, na dose de 90 mcg/kg, inicialmente três vezes por semana, podendo esta frequência ser aumentada para cinco a sete vezes por semana (BRASIL, 2021).

O agente de *bypass* deve ser descontinuado assim que a titulação de inibidor reduzir seu valor para 5 UB/ml (BRASIL, 2021).

Além da resposta clínica ao concentrado de FVIII, avaliações laboratoriais quanto à farmacocinética do FVIII, como o teste de recuperação e o teste de meia-vida do FVIII, devem ser realizadas ao final do tratamento para definição do tipo de resposta (BRASIL 2015b, 2021).

O teste de recuperação expressa a relação ou a porcentagem da atividade máxima do FVIII observada no plasma após a infusão de concentrado de FVIII exógeno. A meia-vida refere-se ao tempo decorrido para redução de sua atividade em 50%, sendo este tempo dependente da resposta individual (BRASIL, 2015b). Para avaliá-los, é necessário um período de no mínimo 72 horas sem reposição de FVIII (chamado período de *wash out*). Para acompanhamento das respostas à IT, os dois testes são fundamentais, pois anticorpos circulantes não-inibitórios podem estar presentes, reduzindo a recuperação do FVIII no plasma e encurtando sua meia-vida. Por este motivo, preconiza-se o período de *wash out* (BRASIL, 2015b, 2021).

São descritos três desfechos associados à IT, a saber (BRASIL, 2021):

- a) **Sucesso total.** Caracterizado quando todos os seguintes critérios são preenchidos: titulação de inibidor inferior a 0,6 UB/ml por duas dosagens consecutivas (período mínimo de dois meses entre as mesmas), teste de recuperação normal de FVIII (com recuperação  $\geq 66\%$  dos valores esperados), meia-vida do FVIII normal ( $> 6h$ ), avaliados após um período de no mínimo 72 horas de *wash out* e ausência de resposta anamnésica ao FVIII (ou seja, sem recorrência de inibidor após o término da IT);
- b) **Sucesso parcial.** Ocorre quando a titulação de inibidor encontra-se entre 0,6 e 2,0 UB/ml e/ou teste de recuperação de FVIII inferior a 66% dos valores esperados e/ou meia-vida do FVIII inferior a 6 horas. São necessárias também resposta clínica à infusão do FVIII e ausência de recorrência do inibidor;
- c) **Falha.** Caracteriza-se pela ausência de critérios para sucesso total ou parcial após 33 meses de tratamento ou pela manutenção de titulação de inibidor acima de 500 (quinhentas) UB/ml por seis a nove meses após início do esquema de altas doses.

## 2.8 Custos da imunotolerância

A avaliação de tecnologias em saúde objetiva auxiliar a tomada de decisão para maior eficiência na gestão em saúde. Estas tecnologias compreendem medicamentos, equipamentos, procedimentos e sistemas de suporte técnico e de informação dentro dos serviços médicos (SILVA; SILVA; PEREIRA, 2016).

Os custos médicos com as diversas tecnologias em saúde podem ser diretos ou indiretos. Os primeiros estão associados aos cuidados com a doença, medicamentos, atividades dos profissionais de saúde, exames, estruturas físicas utilizadas para atendimento e recursos financeiros referentes ao deslocamento dos pacientes e seus cuidadores aos serviços de saúde (BRASIL, 2014a). Os custos indiretos se referem, por exemplo, ao tempo em que os pacientes deixam de produzir economicamente por estarem em recuperação de sua saúde, sendo mais complexos para contabilização (GONÇALVES; ALEMÃO, 2018).

Em relação aos custos diretos relacionados a medicamentos para tratamento de hemofilia, os fatores de coagulação representam alto custo para o sistema público de saúde (SOTO *et al.*, 2022). No Brasil, a aquisição de fatores de coagulação é financiada pelo SUS e é de responsabilidade do Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias do Ministério da Saúde. Em 2021 foram investidos R\$ 1,1 bilhão para o tratamento das hemofilias A e B no Brasil (BRASIL, 2022b).

A Federação Mundial de Hemofilia estabelece o valor mínimo de 1UI/*per capita* de FVIII como o necessário para tratamento de PCHA e de 3UI/*per capita* de FVIII para a realização de um programa de profilaxia (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2019). Entretanto, considera que valores de 4-6 UI/*per capita* são necessários para sustentação de um programa de profilaxia de forma contínua (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2019). Em 2020, o consumo de FVIII no Brasil foi de 4,26 UI/*per capita* (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2019). Este índice considera como denominador a população total do país (*per capita*) e não apenas o número de PCHA.

As PcHA com inibidor de alta resposta candidatas ao protocolo de IT e uso de agentes de *bypass* (seja na forma profilática ou sob demanda), demandam maior consumo de fatores de coagulação e, conseqüentemente, representam maior custo (OLDENBURG *et al.*, 2018). Estima-se que o aumento seja de duas a três vezes maior em relação às PcHA sem inibidor (DE PAULA; OZELO, 2009). Na América Latina, um estudo mexicano (LÓPEZ-FACUNDO *et al.*, 2019) com 24 PcHA, demonstrou um custo médio anual de US\$ 1.334.422,40 por PcHA sem inibidor e US\$ 5.548.765,00 por PcHA com inibidor (4,15 vezes maior).

Devido à imprevisibilidade e menor ação hemostática por parte de ambos os agentes de *bypass* (CCPa ou Fator VIII) e conforme a gravidade do sangramento, pode haver necessidade de doses altas dos mesmos para atingir hemostasia adequada (DE PAULA; OZELO, 2009).

Em Portugal, um estudo com 674 PcHA cadastradas no ano de 2017 (CAFÉ *et al.*, 2019) observou que o custo médio anual por PcHA sem inibidor é de € 39.654 e de € 302.189 para PcHA com inibidores, representando um custo 7,62 vezes maior para os últimos. Este estudo avaliou custos diretos (uso de fator de coagulação, consultas com equipe multiprofissional em hemofilia, hospitalização, visitas médicas, procedimentos ortopédicos) e custos indiretos (absenteísmo laboral e aposentadoria precoce).

Nos Estados Unidos, um estudo baseado em modelagem econômica (COLOWICK *et al.*, 2000), observou que o tratamento de uma PcHA com 5 anos de idade com inibidor de alta resposta e com expectativa de vida de 64,7 anos custaria US\$ 1.000.000,00 durante a IT e US\$ 1.900.000,00 durante os anos de vida restantes. Se a mesma PcHA de 5 anos e com inibidor de alta resposta não fosse submetida à IT, o custo do seu tratamento com agente de *bypass* durante toda a sua vida seria US\$ 4.600.000,00. Para os autores, o maior preço unitário dos agentes de *bypass* e a sua menor eficácia hemostática contribuiriam para o aumento dos custos. Com base nestes dados, os autores sugerem que o investimento na IT é justificável, pois os custos nos anos posteriores serão progressivamente reduzidos.

Um estudo francês que incluiu 4.172 PcHA (LAURENDEAU *et al.*, 2022), avaliou o custo médio anual por PcHA em cinco grupos de tratamento: 1) FVIII sob demanda (PcHA sem inibidor); 2) FVIII em profilaxia (PcHA sem inibidor); 3) IT com FVIII (PcHA com inibidores de alta resposta); 4) agente de *bypass* sob demanda (PcHA com inibidores de alta resposta) e 5) agente de *bypass* em profilaxia (PcHA com inibidores de alta resposta). O custo médio por PcHA foi de € 43.429,00 com FVIII sob demanda; € 210.590,20 com FVIII em profilaxia; € 834.501,90 em IT com FVIII; € 275.839,30 nas PcHA com agente de *bypass* sob demanda e € 830.596,80 na profilaxia com agentes de *bypass*. O estudo francês destaca que a IT, apesar de dispendiosa, deve ser realizada, pois, com taxa de resposta entre 60% e 90%, os custos nos anos seguintes serão menores, uma vez que as PcHA com resposta retornariam ao uso profilático de FVIII.

Em 2017, Kenet *et al.* (2017) realizaram uma modelagem econômica comparando o custo de dois regimes de IT até a negatização do inibidor. O primeiro consistia em baixa dose de FVIII (50 UI/kg/dose, três vezes por semana) associado ao uso profilático de agente de *bypass* (CCPa 85 UI/kg/dose, três vezes por semana ou FVIIar 90 mcg/kg/dia) e o segundo compreendia o uso de FVIII em alta dose (200 UI/kg/dia). Os autores observaram que os custos do esquema de baixa dose de FVIII e profilaxia com CCPa foi 24% menor do que o esquema com alta dose de FVIII. Por outro lado, o custo do regime de baixa dose de FVIII e profilaxia com FVIIar foi 46,5% superior quando comparado ao custo do esquema de alta dose de FVIII (KENET *et al.*, 2017).

A recuperação do investimento financeiro empregado durante o período da IT tem sido um questionamento de vários gestores envolvidos com o tratamento de HA e inibidor. Um estudo iraniano (CHERAGHALI; ESHGHI, 2012) demonstrou que os custos de fatores de coagulação durante a IT são recuperados naquele país em aproximadamente dois anos, considerando uma taxa de sucesso de 80%, com dose de FVIII de 100 U/kg/dia e período de 12 meses para tolerização ao FVIII (período inferior ao tempo máximo de 33 meses previsto no protocolo brasileiro).

A dificuldade de comparação entre os estudos de custos que avaliam a IT é relatada por

Cortesi *et al.* (2018), ao citar que, além da variação nas doses e tipo de FVIII (HAY; DIMICHELE; INTERNATIONAL IMMUNE TOLERANCE STUDY, 2012) utilizados nos protocolos de IT de diferentes países, outras variáveis, como o uso profilático e tipo de agente de *bypass*, critérios de resposta, horizonte temporal de avaliação, dinâmica relacionada ao modelo de compra e a taxa de conversão entre as moedas dificultam a validação externa dos resultados.

Devido à complexidade para generalização de resultados, é importante a avaliação regionalizada quanto aos custos relacionados ao consumo de fatores de coagulação direcionados à IT, pois cada país determina como é realizada a alocação de recursos disponíveis para o tratamento (DRUMMOND *et al.*, 2017; GRINGERI *et al.*, 2016).

Baseando-se nas considerações acima, o objetivo deste estudo foi avaliar os custos de fatores de coagulação antes, durante e após a IT e sua associação com o desfecho.

### 3 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O Brasil possui a quarta maior população mundial de PchA, o que corresponde a 6,64% do total de PchA no mundo (WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA, 2019). No Brasil, praticamente 100% das pessoas com hemofilia são tratadas no SUS. Em 2021, o orçamento da área responsável pelo Programa de Coagulopatias Hereditárias foi de 1,1 bilhão de reais (BRASIL, 2022b), dos quais aproximadamente 90% foram gastos para custear a aquisição de fatores de coagulação, como corroborado por outros estudos (CROTEAU, 2021; TEITEL, 2006). A decisão de avaliar especificamente os custos com fatores de coagulação neste estudo justifica-se pelo fato de os mesmos corresponderem a mais de 90% dos gastos do orçamento do Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias.

De acordo com publicações de outros países, até 30% das PchA graves podem desenvolver inibidor anti-FVIII e os custos destas PchA são aproximadamente 2,5 vezes maior do que com PchA sem inibidor (ARMSTRONG, 2014). A IT é o único tratamento disponível para erradicação de inibidor anti-FVIII em PchA, com resposta favorável entre 60% e 80% dos casos. Porém a IT é um tratamento de alto custo e que demanda grandes esforços da equipe de saúde, da PchA e sua família. Até o momento, apenas um estudo brasileiro avaliou o custo relacionado à IT no Brasil. Entretanto, este incluiu uma casuística menor de PchA (n=26), dos quais 13 PchA (50%; todos com sucesso) foram avaliados nos períodos antes, durante e após a IT. Este estudo foi divulgado como resumo em um congresso norte-americano (PREZOTTI *et al.*, 2015).

A IT foi oficialmente implantada no Brasil em 2012. Assim, em vistas dos altos custos envolvidos e mediante a escassez de estudos de custos sobre o tema no Brasil, a avaliação do perfil das PchA submetidas à IT e o custos associados a esta ação nesta primeira década são fundamentais para planejamento de ações e estratégias futuras.

Por isso, propusemos realizar um estudo de vida real, a partir de dados coletados de PchA submetidas à IT, provenientes de quatro CTHs de diferentes regiões brasileiras,

avaliando o custo de fatores de coagulação. Foram coletados também dados referentes a variáveis clínicas que potencialmente influenciam os custos (como peso, duração da IT, número de sangramentos com necessidade adicional de reposição com fator de coagulação e uso profilático de agentes de *bypass*). O estudo também contemplou avaliações de custo de fator de coagulação imediatamente antes, durante e após a IT e sua relação com os respectivos desfechos da IT.

Além da contribuição científica, os resultados desse estudo inédito poderão fornecer informações aos profissionais de saúde que atuam na área, além de subsidiar a tomada de decisões pelos gestores de saúde.

### 3.1 Pergunta do estudo

Diante do exposto acima, a pergunta deste estudo pode ser assim enunciada: sob a perspectiva do Ministério da Saúde do Brasil, existe diferença de custo de fatores de coagulação entre os desfechos da IT (sucesso total, sucesso parcial e falha) nos seguintes períodos: durante a IT, 12 meses anteriores e 12 meses posteriores à sua realização?

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo geral

Avaliar os custos de fatores de coagulação antes, durante e após o tratamento de IT e compará-los conforme os desfechos da IT, sob a perspectiva do Ministério da Saúde do Brasil.

### 4.2 Objetivos específicos

- a) Descrever os custos de concentrados de fator de coagulação relacionados ao tratamento de IT em três períodos: pré-IT (12 meses anteriores ao seu início), durante a IT e pós-IT (12 meses após o término do tratamento);
- b) Comparar os custos do tratamento de IT com concentrados de fator de coagulação em PcHA de acordo com os três desfechos: sucesso total, sucesso parcial e falha;
- c) Identificar a taxa de sangramento anualizada em cada desfecho nos três períodos avaliados.

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 Desenho do estudo

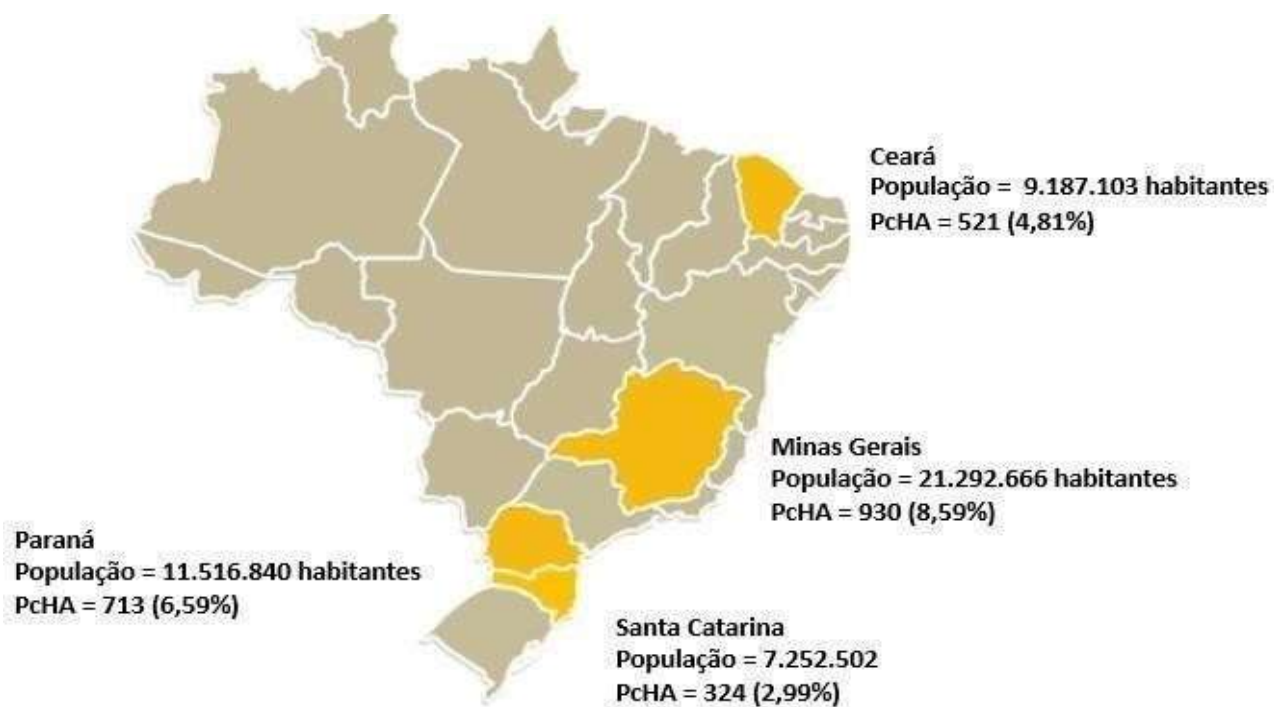
Trata-se de um estudo de coorte não concorrente, que avaliou o custo dos fatores de coagulação de PchA em IT e seus desfechos, nos períodos pré, durante e pós-IT. Os períodos pré-IT e pós-IT foram arbitrariamente definidos como 12 meses.

### 5.2 População e local do estudo

Este é um subprojeto do Estudo Imunotolerância Brasil (BRAZIT): Avaliação dos fatores associados à resposta ao tratamento de Imunotolerância em pacientes com Hemofilia A Hereditária, previamente aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de Minas Gerais e dos CTHs participantes (CAAE 52812415.8.0000.5149 – Anexo). Pelo fato de estar relacionado aos custos de fatores de coagulação e ao protocolo de IT, o estudo recebeu o acrônimo CO\$TIT.

Foram avaliados registros de prontuários físicos e eletrônicos de PchA hereditária e com inibidor anti-FVIII, que realizaram IT em quatro CTHs: Minas Gerais (HEMOMINAS), Santa Catarina (HEMOSC), Paraná (HEMEPAR) e Ceará (HEMOCE).

Os quatro CTHs descritos estão localizados em três regiões geográficas brasileiras distintas. Conforme dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), publicados no Diário Oficial da União, em sua Portaria nº 254, de 25 de agosto de 2020 (BRASIL, 2020), a população dos quatro estados estudados no ano de 2020 era de 49.249.111 habitantes (23,3% da população brasileira), perfazendo 2.488 PchA (22,9% do total de PchA cadastradas no Brasil) (BRASIL, 2020), como demonstrado na Figura 3.

**Figura 3 – Mapa do Brasil com as Unidades Federadas**

Em amarelo estão representados os estados com CTHs participantes no estudo. Para cada estado demonstra-se o total de sua população em 1º de julho de 2020, o número absoluto de PcHA no estado e o seu percentual em relação à população de PcHA no Brasil, considerando 10.821 PcHA cadastradas. PcHA, pessoas com hemofilia A; CTHs, Centros Tratadores de Hemofilia.  
Fonte: Hemovida Web Coagulopatias e IBGE (2020).

### 5.3 Critérios de inclusão

Foram incluídas PcHA hereditária, participantes do estudo BRAZIT, de quatro CTHs (Minas Gerais, Santa Catarina, Paraná e Ceará), de acordo com os seguintes critérios:

- PcHA que realizaram IT de acordo com o protocolo do Ministério da Saúde do Brasil;
- PcHA com finalização do protocolo de IT até 31 de julho de 2020, independente do desfecho. A finalização do protocolo foi determinada pela equipe médica assistente.

#### 5.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos registros de prontuários de PcHA hereditária cujos dados relacionados às variáveis do estudo encontravam-se incompletos ou em casos de falta de adesão, desistência do tratamento ou óbito, prejudicando a avaliação final dos dados.

#### 5.5 Coleta de dados

Os dados das PcHA submetidas à IT foram obtidos por meio de registros de prontuários (físico ou eletrônico), após a autorização da Direção Geral dos respectivos CTHs.

Os registros de prontuários internos de cada CTH foram consultados para avaliação do perfil clínico das PcHA hereditária incluídas no estudo: gravidade da HA, tipo de FVIII utilizado nos períodos pré, durante e pós-IT, tipo de agente *bypass* utilizado nestes períodos, duração da IT e número de sangramentos que necessitaram de aplicação adicional de fator de coagulação nos três períodos, além da resposta à IT.

Para coleta específica do consumo de fatores de coagulação foi acessado o registro de cada PcHA hereditária cadastrada no sistema Hemovida webcoagulopatias do Ministério da Saúde do Brasil e em registros de prontuários dos CTHs. O acesso ao sistema Hemovida webcoagulopatias foi realizado pelos colaboradores do estudo de cada CTH participante, com senha pessoal e autorizada.

Os dados relacionados aos valores de custo dos fatores de coagulação foram obtidos por meio de consulta eletrônica ao Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG), extraído do site Portal de Compras do Governo Federal do Brasil, mediante senha personalizada. Alguns dados não contemplados no SIASG foram fornecidos diretamente pela CGSH, de acordo com seus registros de compras.

## 5.6 Variáveis do estudo

As variáveis deste estudo foram analisadas entre 01 de agosto de 2011 e 31 de julho de 2021, incluindo-se os períodos pré, durante e pós-IT e estão descritas a seguir:

- a) **Gravidade da HA (leve, moderada ou grave).** Considerou-se HA grave quando a dosagem de FVIIIc foi inferior a 1% ao diagnóstico da HA; moderada se FVIIIc foi entre 1 e 5% ou leve se FVIIIc foi superior a 5% (WHITE *et al.*, 2001);
- b) **Ano de início da IT;**
- c) **Idade (em anos) ao início da IT.** Todas as PCHA em IT no período do estudo foram incluídas, independente da idade;
- d) **Peso corporal em quilogramas (kg).** Para avaliação no período pré-IT, foi utilizado o peso ao início da IT. Durante a IT, foi considerada a média aritmética do peso ao início e ao término da IT. No período pós-IT foi utilizado o peso registrado ao término da IT;
- e) **Duração (em anos) da IT;**
- f) **Uso exclusivo (ou não) de FVIII dp.** Esta variável foi considerada pelo fato de o FVIII dp ter sido preconizado ao início da implantação do protocolo brasileiro de IT;
- g) **Realização (ou não) de profilaxia com agente de *bypass* (CCPa ou FVIIar) no período pré-IT;**
- h) **Realização (ou não) de profilaxia com agente de *bypass* (CCPa ou FVIIar) durante a IT;**
- i) **Taxa de sangramento anualizada (TSA).** Corresponde ao número de sangramentos ocorridos no período de 12 meses. A TSA foi calculada de acordo com a seguinte fórmula (AY *et al.*, 2020):

$$TSA = \frac{\text{número de sangramentos no período} \times 12}{\text{número de meses observados}}$$

O termo taxa pode inicialmente indicar a ideia de percentual de sangramentos em

um determinado período, devido ao seu conceito epidemiológico. No entanto, no caso específico da hemofilia, o termo não indica um valor percentual, porém já se consolidou entre os tratadores mundiais e seus respectivos estudos em hemofilia (KEIPERT *et al.*, 2020). Neste estudo, foi considerado o número de sangramentos que necessitaram do uso de fator de coagulação para tratamento. A duração do sangramento e o local de acometimento não foram avaliados. A TSA foi avaliada nos períodos pré, durante e pós-IT;

- j) **Realização (ou não) de procedimentos durante a IT.** Foram considerados os procedimentos que necessitaram de dose adicional de fator de coagulação, com impacto no consumo e, conseqüentemente no custo durante a IT, tais como: extração dentária, inserção de cateter venoso central, intervenções cirúrgicas, punção articular e procedimento de radiossinoviortese;
- k) **Consumo de fatores de coagulação.** Foi considerada a média de consumo/kg de cada fator nos três desfechos, nos períodos pré, durante e pós-IT. As médias de consumo de FVIII<sub>dp</sub>, FVIII<sub>r</sub> e CCPa foram avaliadas em UI/kg e a média de consumo de FVII<sub>r</sub> em mg/kg;
- l) **Custo de fatores de coagulação.** Os custos unitários de FVIII<sub>dp</sub> (UI), FVIII<sub>r</sub> (UI), CCPa (UI) e FVII<sub>r</sub> (mg) foram coletados em moeda brasileira vigente (Reais – R\$) no período de abrangência do estudo (2011 a 2021), conforme Tabela 2.

Como o período avaliado compreende 10 anos, os valores foram ajustados anualmente pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) acumulado, referente ao mês de junho de 2022, por meio de calculadora disponibilizada pelo site do Banco Central do Brasil, de domínio público (BRASIL, 2022c). Os valores unitários ajustados pelo IPCA estão demonstrados na Tabela 3.

O IPCA é o índice oficial do Governo Federal para medição das metas inflacionárias e verifica as variações de custos referentes à alimentação, habitação, artigos de residência, vestuário, transporte, saúde, despesas pessoais, educação e comunicação em determinadas regiões metropolitanas brasileiras (BRASIL, 2022c). Os valores descritos na Tabela 3 foram posteriormente ajustados pela paridade de compra do dólar americano

(*purchasing parity power* – PPP dólar), equivalente ao ano de 2022, mediante consulta ao site do Fundo Monetário Internacional (INTERNATIONAL MONETARY FUND, 2022). O valor obtido para a correção foi de 2,56; ou seja, um PPP dólar em 2022 equivalendo a R\$ 2,56. Assim, os valores em R\$ de cada ano foram divididos por 2,56.

A paridade do poder de compra (PPC) é uma métrica diferente da taxa de câmbio e objetiva comparar o poder de compra entre países. É analisada utilizando-se preços de bens e serviços, visto que os mesmos diferem de um país para o outro (INTERNATIONAL MONETARY FUND, 2022). Os Estados Unidos é considerado o país de referência do dólar (PPC = 1).

Os valores ajustados pelo IPCA e PPP dólar foram multiplicados pelo consumo de cada fator de coagulação, das 91 PCHA, nos períodos avaliados, para avaliação do custo final. Para conhecimento, os valores de custo dos fatores também foram descritos em dólar americano comercial (US\$) e em R\$ e estão registrados nos Apêndices A, B e C. O valor utilizado para conversão entre US\$ e R\$ foi de 5,16; ou seja, 1 US\$ equivalendo a R\$ 5,16, conforme consulta ao site do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) em junho de 2022 (BRASIL, 2022d). Para conversão, os valores em R\$ foram divididos por 5,16.

**Tabela 2 – Custo em Reais (R\$) de uma UI de FVIII<sub>dp</sub>, FVIII<sub>r</sub>, CCPa e de um mg de FVII<sub>lar</sub> no período de 2011 a 2021**

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>FVIII<sub>dp</sub></b>	0,35	0,41	0,45	0,49	0,70	0,49	0,45	0,62	0,43	0,31	0,32
<b>FVIII<sub>r</sub></b>	0,58	0,68	0,76	0,82	1,17	1,22	1,08	1,17	1,06	1,39	1,35
<b>CCPa</b>	1,14	1,33	1,51	1,65	2,33	2,27	2,07	2,37	2,40	3,30	3,45
<b>FVII<sub>lar</sub></b>	1.065,46	1.244,10	1.378,08	1.499,30	2.124,54	2.059,10	1.839,04	2.104,23	2.184,34	2.925,20	2.862,09

FVIII<sub>dp</sub>, FVIII derivado de plasma; FVIII<sub>r</sub>, FVIII recombinante; CCPa, Complexo Protrombínico Parcialmente ativado; FVII<sub>lar</sub>, FVII ativado recombinante; UI, Unidades Internacionais; mg, miligrama.

Fonte: Portal de Compras do Governo Federal do Brasil e Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (2022).

**Tabela 3 – Custo em Reais (R\$) de uma UI de FVIII<sub>dp</sub>, FVIII<sub>r</sub>, CCPa e de um mg de FVII<sub>lar</sub> no período de 2011 a 2021, corrigido pelo IPCA referente ao mês de junho de 2022**

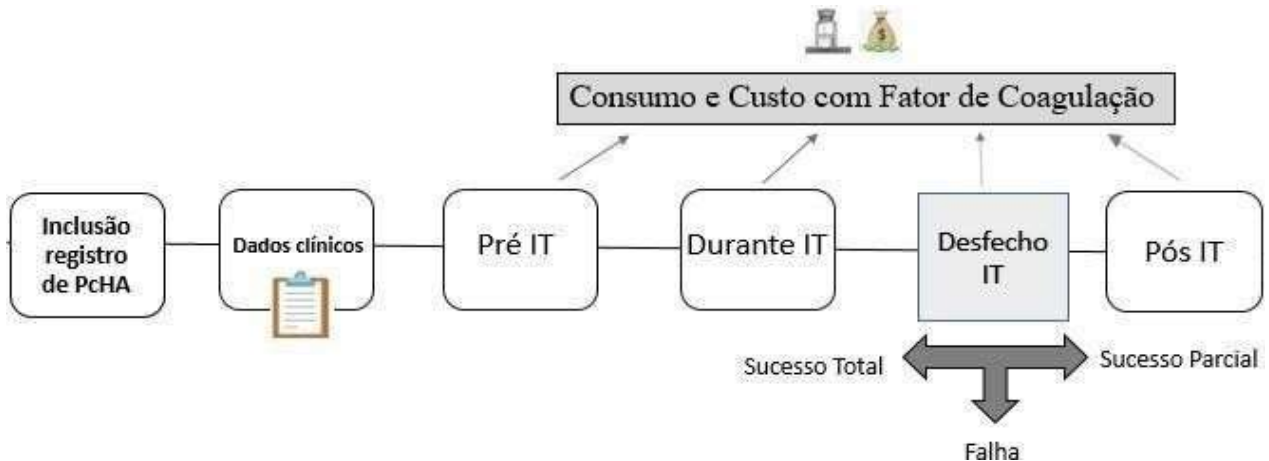
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
<b>FVIII<sub>dp</sub></b>	0,68	0,76	0,79	0,81	1,06	0,67	0,59	0,81	0,54	0,38	0,36
<b>FVIII<sub>r</sub></b>	1,14	1,27	1,32	1,35	1,76	1,69	1,44	1,52	1,32	1,70	1,51
<b>CCPa</b>	2,21	2,47	2,63	2,70	3,52	3,13	2,76	3,08	2,98	4,02	3,86
<b>FVII<sub>lar</sub></b>	2.077,65	2.314,03	2.397,86	2.458,85	3.208,06	2.841,56	2.445,92	2.735,49	2.708,58	3.568,74	3.205,54

FVIII<sub>dp</sub>, FVIII derivado de plasma; FVIII<sub>r</sub>, FVIII recombinante; CCPa, Complexo Protrombínico Parcialmente ativado; FVII<sub>lar</sub>, FVII ativado recombinante; UI, Unidades Internacionais; mg, miligrama; IPCA, Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo.

Fonte: IPCA/IBGE (2022).

A Figura 4 ilustra a estratégia utilizada para a coleta de dados deste estudo.

**Figura 4 – Ilustração relativa à coleta de dados do estudo**



Além de dados clínicos, o consumo de fatores de coagulação e o custo relacionado ao consumo foram coletados nos períodos pré, durante e pós-IT, para os três desfechos (sucesso total, sucesso parcial e falha).

PcHA, pessoas com hemofilia A; IT; Imunotolerância.

Fonte: elaborado pela autora.

A ficha de coleta de dados está descrita no Apêndice D.

### 5.7 Aspectos éticos

Como os registros de prontuários de PcHA incluídas neste estudo fazem parte do projeto BRAZIT, as 91 PcHA avaliadas já haviam assinado o Termo de Consentimento e/ou Assentimento (de acordo com a idade) autorizando o uso de seus dados. Portanto, não houve uma nova submissão para assinatura destes documentos. Como citado no item 5.2, o projeto BRAZIT foi previamente aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFMG e dos CTHs participantes (Anexo).

Conforme Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012 (BRASIL, 2012), o sigilo dos dados foi praticado em todas as etapas do estudo. As PcHA foram registradas com suas iniciais e somente o pesquisador local conhecia esta informação.

## 5.8 Análise estatística

Os dados foram processados e analisados por estatística descritiva e analítica. Os testes estatísticos e a definição da medida de tendência central e dispersão foram utilizados com base no resultado do teste de normalidade. Números absolutos e porcentagens foram utilizados para variáveis categóricas e medidas de tendência central (média, desvio padrão, mediana e intervalo interquartil - percentis 25 e 75) para variáveis contínuas.

Para avaliação da existência de associação entre os desfechos da IT e variáveis categóricas foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson ou, quando mais adequado, o teste exato de Fisher. Para avaliação da associação com variáveis contínuas foram utilizados os testes U de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Para comparação de médias de dois grupos dependentes, foi utilizado o teste t pareado.

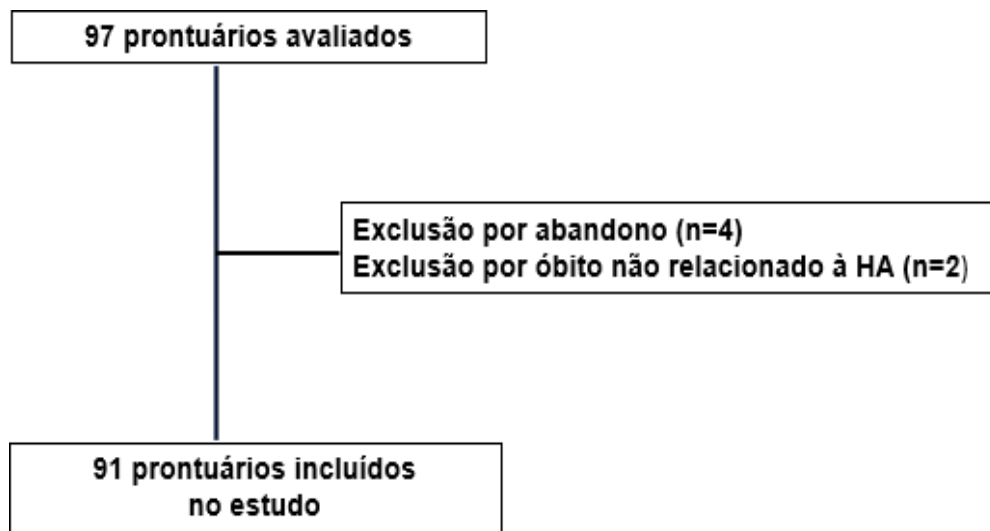
As análises foram realizadas com nível de significância de 0,05, por meio do software SPSS® versão 24.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Características da população estudada

Foram coletados dados de registros de prontuários de 97 PcHA nos quatro CTHs avaliados. Destes 97 registros, 6 foram excluídos (vide Figura 4). Assim, 91 (93,81%) foram incluídos para análise final, como demonstrado na Figura 5.

**Figura 5 – Fluxograma da inclusão de PcHA avaliadas no estudo**



PcHA, pessoas com Hemofilia A; HA, hemofilia A.  
Fonte: elaborado pela autora.

A Tabela 4 descreve as características das 91 PcHA avaliadas. Todas as 91 PcHA eram do sexo masculino e 86 (94,50%) eram portadoras de HA grave. A mediana de idade ao início da IT foi de 7,8 anos e a mediana de duração da IT foi de 2,7 anos. Um total de 64/91 (70,33%) PcHA obtiveram sucesso à IT.

Das 91 PcHA avaliadas, 29 (31,87%) eram procedentes do HEMEPAR, seguido pelo HEMOMINAS, com 28 (30,77%) PcHA (Tabela 4). Não houve diferença entre os quatro CTHs em relação ao desfecho da IT ( $p = 0,104$ ).

**Tabela 4 – Descrição das principais características das 91 PcHA incluídas no estudo**

Características (n=91)	n (%)
<b>Hemocentro de Origem</b>	
HEMEPAR	29 (31,9)
HEMOMINAS	28 (30,8)
HEMOCE	18 (19,8)
HEMOSC	16 (17,5)
HA grave (FVIIIc ≤ 1%), n (%)	86 (94,5)
Idade ao início da IT em anos, mediana (IQ)	7,8 (2,7 - 20,5)
Peso (kg) ao início da IT, mediana (IQ)	28,0 (15,0 - 64,5)
Duração da IT em anos, mediana (IQ)	2,7 (1,8 - 3,2)
<b>Desfecho da IT</b>	
Sucesso Total	29 (31,9)
Sucesso Parcial	35 (38,4)
Falha	27 (29,7)

PcHA, Pessoas com hemofilia A; HA, hemofilia A; IT, Imunotolerância; FVIIIc, Fator VIII coagulante; kg, quilograma; IQ, intervalo interquartil.

Fonte: elaborado pela autora.

A Tabela 5 demonstra as características da população incluída no estudo conforme o desfecho da IT. Uma maior proporção de PcHA com falha à IT utilizou agente de *bypass* durante a IT em comparação às PcHA que obtiveram sucesso (total ou parcial) ( $p = 0,034$ ) (Tabela 5). As PcHA que evoluíram com falha apresentaram TSA maior que os demais desfechos em todos os períodos do estudo: pré-IT ( $p=0,023$ ), durante a IT ( $p=0,003$ ) e pós-IT ( $p<0,001$ ) (Tabela 5).

O tempo de duração da IT foi maior nas PcHA que evoluíram com falha, com mediana de 3,1 anos (2,7-3,7 anos), em comparação às que evoluíram com sucesso ( $p<0,001$ ) (Tabela 5). A duração mínima da IT foi de 6,0 meses e a máxima de 5,3 anos. Das 91 PcHA, 40 (43,96%) ultrapassaram a duração máxima prevista pelo protocolo brasileiro de IT, de 33 meses. Destas 40 PcHA, 19 (47,5%) pertenciam ao desfecho falha, 14 (35,0%) ao sucesso parcial e 7 (17,5%) ao sucesso total (dados não mostrados na Tabela 5).

Não foram observadas diferenças entre os desfechos em relação ao peso das PcHA ao início e ao término da IT, à idade de início da IT, à realização de profilaxia com agentes de *bypass* pré-IT, ao uso exclusivo de FVIII<sub>dp</sub> durante a IT, à realização de procedimentos durante a IT ou ao tempo entre a detecção de inibidor e o início da IT (Tabela 5).

**Tabela 5 – Descrição das principais características das 91 PcHA incluídas no estudo, conforme o desfecho**

Características n = 91	Desfecho			P
	Sucesso total n = 29	Sucesso parcial n = 35	Falha n = 27	
HA grave (FVIIIc ≤ 1%), n (%)	28 (96,5)	32 (91,4)	26 (96,3)	0,730
Peso (kg) ao início da IT, mediana (IQ)	24,00 (15,00 – 56,00)	29,50 (16,25 – 66,50)	27,00 (15,00 – 57,00)	0,206
Peso (kg) ao final da IT, mediana (IQ)	31,00 (21,50 – 60,00)	35,00 (24,00 – 76,50)	33,00 (17,40 – 52,00)	0,082
Tempo de detecção de inibidor ≥12 meses antes do início da IT, n (%)	19 (65,52)	30 (85,72)	22 (81,48)	0,134
Profilaxia com agente de <i>bypass</i> * pré-IT, n (%)	10 (34,5)	16 (45,7)	16 (59,3)	0,179
Idade ao início da IT em anos, mediana (IQ)	3,6 (2,0 - 18,9)	9,2 (3,9 - 25,0)	7,8 (2,2 - 18)	0,233
Início da ITI até 31/12/2016, n (%)	19 (65,5)	29 (82,8)	23 (85,2)	0,157
Duração da IT em anos, mediana (IQ)	2,2 (1,8 - 2,7)	2,7 (1,2 - 3,2)	3,1 (2,7 – 3,7)	<0,001≠
Uso exclusivo de FVIII <sub>dp</sub> durante a IT, n (%)	13,0 (44,8)	22,0 (62,8)	14,0 (51,9)	0,525
Profilaxia com agente <i>bypass</i> durante a IT, n (%)	14,0 (48,3)	21,0 (60,0)	22,0 (81,5)	0,034 <sup>∞</sup>
TSA nos 12 meses anteriores à IT, mediana (IQ)	3,0 (2,0 – 6,0)	5,5 (2,0 – 9,7)	7,0 (5,0 - 10,5)	0,023 <sup>α</sup>
TSA durante a IT, mediana (IQ)	2,0 (0,5 – 4,1)	3,7 (1,7 - 5,5)	6,0 (3,0 – 7,5)	0,003 <sup>£</sup>
TSA nos 12 meses posteriores à IT, mediana (IQ)	0,0 (0,0 – 2,0)	0,3 (0,0 – 2,0)	5,0 (2,0 - 8,0)	<0,001 <sup>¥</sup>
PcHA e procedimento invasivo durante a IT, n (%)	4,0 (13,8)	5,0 (14,3)	3,0 (11,1)	1,000

\* Inclui o uso de ambos os agentes *bypass* (concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado e fator VII recombinante ativado).

<sup>∞</sup> O uso profilático de agente de *bypass* associou-se significativamente com o desfecho falha em relação ao sucesso total (p=0,029).

≠ Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,004; falha e sucesso total: p<0,001; sucesso parcial e sucesso total: p=0,613.

<sup>α</sup> Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,040; falha e sucesso total: p<0,001; sucesso parcial e sucesso total: p=0,244.

<sup>£</sup> Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,012; falha e sucesso total: p=0,002; sucesso parcial e sucesso total: p=0,131.

<sup>¥</sup> Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=<0,001; falha e sucesso total: p<0,001; sucesso parcial e sucesso total: p=0,712.

PcHA, Pessoas com hemofilia A; HA, Hemofilia A; IT, Imunotolerância; FVIII<sub>dp</sub>, Fator VIII derivado de plasma; FVIIIc, Fator VIII coagulante; TSA, taxa de sangramento anualizada; kg, quilograma; IQ, intervalo interquartil.

Fonte: elaborado pela autora.

A Tabela 6 descreve o número total de sangramentos que necessitaram de dose adicional de FVIII ou agentes de *bypass* nos períodos pré e pós-IT, a média de sangramentos por PcHA por desfecho e o percentual de redução do número total de sangramentos entre os períodos pré e pós-IT nos três desfechos.

Para avaliar se a redução do número de sangramentos no mesmo desfecho (intra-grupo) foi significativa, nos períodos pré e pós-IT, foi utilizado o teste t pareado. O número de sangramentos pós-IT (média=2,34; erro-padrão=0,32) foi menor do que no período pré-IT (média=6,92; erro-padrão=0,67) ( $p < 0,001$ ). Independente do desfecho, houve redução do número de sangramentos, com diferença (média emparelhada) de 4,58 sangramentos ( $p < 0,001$ ) (dados não mostrados na Tabela 6).

**Tabela 6 – Descrição do número total de sangramentos, média de sangramentos por PcHA e percentual de redução dos sangramentos das 91 PcHA nos períodos pré e pós-IT, conforme o desfecho**

Desfecho	Nº total de sangramentos / média		Redução (%) do nº total de sangramentos (pré-IT x pós-IT)
	Pré-IT *	Pós-IT*	
Sucesso total (n=29)	145 / 5,0	34 / 1,17	76,55
Sucesso parcial (n=35)	252 / 7,20	42 / 1,20	83,33
Falha (n=27)	226 / 8,37	139 / 5,15	38,49
Total PcHA (n=91)	623 / 6,84	215 / 2,36	65,49

\* Referente a 12 meses.

PcHA, pessoas com hemofilia A; IT, Imunotolerância.

Fonte: elaborado pela autora.

## 6.2 Procedimentos invasivos durante a imunotolerância

Procedimentos invasivos foram realizados em 12 (13,19%) das 91 PcHA durante a IT e todos corresponderam a procedimentos de pequeno porte. A radiossinoviortese foi o procedimento invasivo mais realizado (58,33% dos casos). Nenhuma das 91 PcHA realizou mais de um procedimento invasivo durante a IT. Não houve diferença entre a realização dos procedimentos e o desfecho da IT ( $p=1,00$ ) (Tabela 7).

A Tabela 7 descreve os procedimentos invasivos realizados durante a IT, de acordo com seu desfecho.

**Tabela 7 – Descrição dos procedimentos invasivos realizados durante a IT, conforme o desfecho**

<b>Desfecho</b>	<b>n (%)</b>	<b>Descrição do procedimento</b>
Sucesso total (n=29)	4 (13,80%)	Radiossinoviotese (n = 2; 6,90%) Herniorrafia inguinal (n = 2; 6,90%)
Sucesso parcial (n=35)	5 (14,28%)	Radiossinoviotese (n = 3; 8,57%) Extração dentária (n = 2; 5,71%)
Falha (n=27)	3 (11,11%)	Radiossinoviotese (n = 2; 7,41%) Infiltração articular com corticoterapia (n = 1; 3,70%)

PcHA, Pessoas com Hemofilia A; IT, Imunotolerância.

Fonte: elaborado pela autora.

A presença de cateter venoso central foi analisada separadamente, sendo que quatro das 91 PcHA (4,39%) necessitaram de sua implantação para realização da IT, sem diferença entre os três desfechos ( $p=0,243$ ).

### 6.3 Consumo e custo de fatores de coagulação

#### 6.3.1 Consumo e Custo de fator VIII e agente de bypass

No período pré-IT, observou-se diferença entre o consumo/kg dos diferentes fatores de coagulação e o desfecho: FVIIIIdp ( $p=0,035$ ), FVIIIr ( $p<0,001$ ), CCPa ( $p=0,014$ ) e FVIIar ( $p=0,002$ ), assim como houve diferença quanto aos custos médios por PcHA de FVIIIIdp ( $p=0,037$ ), FVIIIr ( $p<0,001$ ), CCPa ( $p=0,008$ ) e FVIIar ( $p=0,002$ ) conforme o desfecho (Tabela 8).

Durante a IT, foram observadas diferenças entre os desfechos em relação ao consumo/kg de FVIIIIdp ( $p<0,001$ ), CCPa ( $p=0,001$ ) e FVIIar ( $p<0,001$ ) (Tabela 9). Os custos médios por PcHA também diferiram entre os desfechos quanto ao FVIIIIdp ( $p<0,001$ ), CCPa ( $p=0,01$ ) e FVIIar ( $p<0,001$ ). Não foram observadas diferenças no consumo/kg de FVIIIr

( $p=0,280$ ) ou no custo médio de FVIIIr por PcHA entre os desfechos ( $p=0,274$ ).

No período pós-IT, o consumo de CCPa e FVIIar foram efetuados exclusivamente pelas PcHA que evoluíram com falha, enquanto o consumo de FVIII dp ou FVIII r foram consumidos somente pelos desfechos sucesso total e parcial. O consumo/kg e custo médio por PcHA de FVIII r e FVIII dp não diferiram entre os desfechos sucesso total e parcial ( $p=1,000$  para todas as comparações entre os dois desfechos) (Tabela 10).

**Tabela 8 – Média de consumo/kg e custo médio por PCHA dos fatores de coagulação, em PPP dólar, nos 12 meses pré-IT, conforme o desfecho**

	Média de consumo/kg				Custo médio por PCHA (PPP dólar)			
	Sucesso total n=29	Sucesso parcial n=35	Falha n=27	p	Sucesso total n=29	Sucesso parcial n=35	Falha n=27	p
<b>FVIII<sub>dp</sub></b>	682,95 UI	232,57 UI	23,74 UI	0,035#	8.412,48	2.085,71	260,81	0,037#
<b>DP</b>	1.646,95	572,79	78,05		25.897,99	5.903,09	962,78	
<b>FVIII<sub>r</sub></b>	3.179,03 UI	99,46 UI	274,27 UI	<0,001*	42.881,72	2.012,75	2.567,85	<0,001*
<b>DP</b>	3.556,34	399,55	594,55		48.652,27	7.403,16	5.809,27	
<b>CCPa</b>	745,76 UI	2.480,26 UI	2.180,71 UI	0,014£	39.580,91	156.750,03	115.779,84	0,008£
<b>DP</b>	1.377,66	2.990,67	3.496,72		99.970,79	260.802,70	231.618,98	
<b>FVII<sub>ar</sub></b>	2,43 mg	2,59 mg	6,88 mg	0,002¥	73.690,14	95.480,72	230.089,02	0,002¥
<b>DP</b>	5,31	3,63	9,25		254.823,65	163.353,39	436.360,53	

#FVIII<sub>dp</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,475; falha e sucesso total: p=0,029; sucesso parcial e sucesso total: p=0,558.

##FVIII<sub>dp</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,527; falha e sucesso total: p=0,030; sucesso parcial e sucesso total: p=0,524.

\*FVIII<sub>r</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=1,000; falha e sucesso total: p<0,001; sucesso parcial e sucesso total: p<0,001.

\*\*FVIII<sub>r</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=1,000; falha e sucesso total: p<0,001; sucesso parcial e sucesso total: p<0,001.

£CCPa: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,996; falha e sucesso total: p=0,218; sucesso parcial e sucesso total: p=0,011.

££CCPa: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,969; falha e sucesso total: p=0,156; sucesso parcial e sucesso total: p=0,006.

¥FVII<sub>ar</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,163; falha e sucesso total: p=0,001; sucesso parcial e sucesso total: p=0,233.

¥¥FVII<sub>ar</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,531; falha e sucesso total: p=0,001; sucesso parcial e sucesso total: p=0,054.

PCHA, pessoas com hemofilia A; FVIII<sub>dp</sub>, Fator VIII derivado de plasma; FVIII<sub>r</sub>, FVIII recombinante; CCPa, Complexo Protrombínico Parcialmente ativado; FVII<sub>ar</sub>, Fator VII ativado recombinante; DP, desvio padrão; UI, Unidades Internacionais; IT, Imunotolerância; mg, miligramas; kg, quilogramas; PPP dólar, poder de paridade de compra em relação ao dólar americano.

Fonte: elaborado pela autora.

**Tabela 9 – Média de consumo/kg e custo médio dos fatores de coagulação por PchA, em PPP dólar, durante a IT, conforme o desfecho**

	Média de consumo/kg				Custo médio por PchA (PPP dólar)			
	Sucesso total n=29	Sucesso parcial n=35	Falha n=27	p	Sucesso total n=29	Sucesso parcial n=35	Falha n=27	p
<b>FVIII<sub>dp</sub></b>	7.313,38 UI	14.617,93 UI	42.220,25 UI	<0,001 <sup>#</sup>	86.146,06	231.208,32	537.912,10	<0,001 <sup>#</sup>
<b>DP</b>	9.745,96	13.076,71	32.131,95		128.791,90	267.492,02	505.730,37	
<b>FVIII<sub>r</sub></b>	4.383,42 UI	7.965,10 UI	16.346,51 UI	0,280	57.481,77	106.414,41	249.856,97	0,274
<b>DP</b>	7.763,32	20.171,52	21.966,29		106.826,94	244.382,30	403.809,88	
<b>CCPa</b>	2.727,06 UI	4.994,67 UI	16.276,27 UI	0,001 <sup>£</sup>	116.629,17	254.258,88	1.006.883,75	0,005 <sup>££</sup>
<b>DP</b>	3.508,84	7.685,81	15.853,69		153.963,40	340.864,99	1.307.410,90	
<b>FVII<sub>r</sub></b>	3,23 mg	5,48 mg	34,15 mg	<0,001 <sup>¥</sup>	95.563,99	133.104,91	858.564,97	<0,001 <sup>¥</sup>
<b>DP</b>	6,88	14,94	36,15		270.517,62	322.290,71	928.339,99	

<sup>#</sup>FVIII<sub>dp</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,030; falha e sucesso total: p<0,001; sucesso parcial e sucesso total: p=0,117.

<sup>#</sup>FVIII<sub>dp</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,268; falha e sucesso total: p<0,001; sucesso parcial e sucesso total: p=0,048.

<sup>£</sup>CCPa: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,005; falha e sucesso total: p=0,002; sucesso parcial e sucesso total: p=1,000.

<sup>££</sup>CCPa: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,040; falha e sucesso total: p=0,005; sucesso parcial e sucesso total: p=1,000.

<sup>¥</sup>FVII<sub>r</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,002; falha e sucesso total: p<0,001; sucesso parcial e sucesso total: p=1,000.

<sup>¥</sup>FVII<sub>r</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,003; falha e sucesso total: p<0,001; sucesso parcial e sucesso total: p=1,000.

PchA, pessoas com hemofilia A; FVIII<sub>dp</sub>, Fator VIII derivado de plasma; FVIII<sub>r</sub>, FVIII recombinante; CCPa, Complexo Protrombínico Parcialmente ativado; FVII<sub>r</sub>, Fator VII ativado recombinante; UI, Unidades Internacionais; DP, desvio padrão; IT, Imunotolerância; mg, miligramas; kg, quilogramas; PPP dólar, poder de paridade de compra em relação ao dólar americano.

Fonte: elaborado pela autora.

**Tabela 10 – Média de consumo/kg e custo médio dos fatores de coagulação por PcHA, em PPP dólar, nos 12 meses pós-IT, conforme o desfecho**

	Média de consumo/kg				Custo médio por PcHA (PPP dólar)			
	Sucesso total n=29	Sucesso parcial n=35	Falha n=27	p	Sucesso total n=29	Sucesso parcial n=35	Falha n=27	p
<b>FVIII<sub>dp</sub></b>	1.460,14 UI	1.793,55 UI	0,00 UI	<0,001 <sup>≠</sup>	21.656,51	23.835,29	0,00	<0,001 <sup>≠</sup>
<b>DP</b>	2.601,45	3.320,20	0,00		58.314,87	43.527,60	0,00	
<b>FVIII<sub>r</sub></b>	3.737,25 UI	6.325,21 UI	0,00 UI	<0,001 <sup>*</sup>	67.126,63	140.944,71	0,00	<0,001 <sup>**</sup>
<b>DP</b>	2.461,91	13.240,85	0,00		52.560,72	268.808,13	0,00	
<b>CCPa</b>	0,00 UI	0,00 UI	8.829,43 UI	<0,001 <sup>£</sup>	0,00	0,00	477.601,43	<0,001 <sup>££</sup>
<b>DP</b>	0,00	0,00	8.098,96		0,00	0,00	532.852,30	
<b>FVII<sub>ar</sub></b>	0,00 mg	0,00 mg	8,75 mg	<0,001 <sup>¥</sup>	0,00	0,00	326.298,14	<0,001 <sup>¥¥</sup>
<b>DP</b>	0,00	0,00	9,29		0,00	0,00	414.545,91	

<sup>≠</sup>FVIII<sub>dp</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p<0,001; falha e sucesso total: p=0,003; sucesso parcial e sucesso total: p=1,000.

<sup>≠≠</sup>FVIII<sub>d</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p<0,001; falha e sucesso total: p=0,004; sucesso parcial e sucesso total: p=1,000.

<sup>\*</sup>FVIII<sub>r</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p<0,001; falha e sucesso total: p<0,001; sucesso parcial e sucesso total: p=1,000.

<sup>\*\*</sup>FVIII<sub>r</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p<0,001; falha e sucesso total: p<0,001; sucesso parcial e sucesso total: p=1,000.

<sup>£</sup>CCPa: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p<0,001; falha e sucesso total: p<0,001; sucesso parcial e sucesso total: p=1,000.

<sup>££</sup>CCPa: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p<0,001; falha e sucesso total: p<0,001; sucesso parcial e sucesso total: p=1,000.

<sup>¥</sup>FVII<sub>ar</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p<0,001; falha e sucesso total: p<0,001; sucesso parcial e sucesso total: p=1,000.

<sup>¥¥</sup>FVII<sub>ar</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p<0,001; falha e sucesso total: p<0,001; sucesso parcial e sucesso total: p=1,000.

PcHA, pessoas com hemofilia A; FVIII<sub>dp</sub>, Fator VIII derivado de plasma; FVIII<sub>r</sub>, FVIII recombinante; CCPa, Complexo Protrombínico Parcialmente ativado; FVII<sub>ar</sub>, Fator VII ativado recombinante; UI, Unidades Internacionais; DP, desvio padrão; IT, Imunotolerância; mg, miligramas; kg, quilogramas; PPP dólar, poder de paridade de compra em relação ao dólar americano.

Fonte: elaborado pela autora.

### 6.3.2 Custo de fatores de coagulação por peso corporal

As médias de custo/kg de todos os fatores de coagulação das 91 PCHA e de cada desfecho nos períodos pré, durante e pós-IT estão descritas na Tabela 11.

Houve diferença na média de custo/kg nas comparações entre os desfechos nos três períodos avaliados: pré-IT ( $p=0,039$ ), durante a IT ( $p<0,001$ ) e pós-IT ( $p<0,001$ ). No período pré-IT, foi observada diferença nas médias de custo/kg entre os desfechos sucesso total e falha ( $p<0,001$ ). Durante a IT, houve diferença nas médias de custo/kg entre os desfechos sucesso total e falha ( $p<0,001$ ) e entre sucesso parcial e falha ( $p<0,001$ ). No período pós-IT, não houve diferença nas médias de custo/kg entre os desfechos sucesso total e parcial ( $p=1,000$ ).

**Tabela 11 – Média de custo/kg, considerando-se todos os fatores de coagulação, em PPP dólar, das 91 PCHA nos três períodos avaliados, conforme o desfecho**

Período	Média de custo / kg (PPP dólar)				p
	Total 91 PCHA	Sucesso Total	Sucesso parcial	Falha	
Pré-IT	6.608,21	5.468,57	5.441,41	9.344,79	0,039 ≠
DP	6.474,10	6.150,06	4.341,18	8.285,61	
Durante a IT	34.713,76	11.168,16	20.917,05	77.888,09	<0,001*
DP	40.770,16	9.055,81	34.316,15	36.265,93	
Pós-IT	8.697,37	2.767,89	4.246,28	20.835,99	<0,001¥
DP	11.848,34	1.242,61	8.616,35	12.972,86	

≠ Entre os desfechos falha e sucesso parcial  $p=0,184$ ; falha x sucesso total  $p=0,042$ ; sucesso parcial x total  $p=1,000$ .

\* Entre os desfechos falha e sucesso parcial  $p<0,001$ ; falha x sucesso total  $p<0,001$ ; sucesso parcial x total  $p=0,473$ .

¥ Entre os desfechos falha e sucesso parcial  $p<0,001$ ; falha x sucesso total  $p<0,001$ ; sucesso parcial x total  $p=1,000$ .

kg, quilogramas; PCHA, pessoas com Hemofilia A; PPP dólar, poder de paridade de compra em relação ao dólar americano; IT, Imunotolerância; DP, desvio padrão.

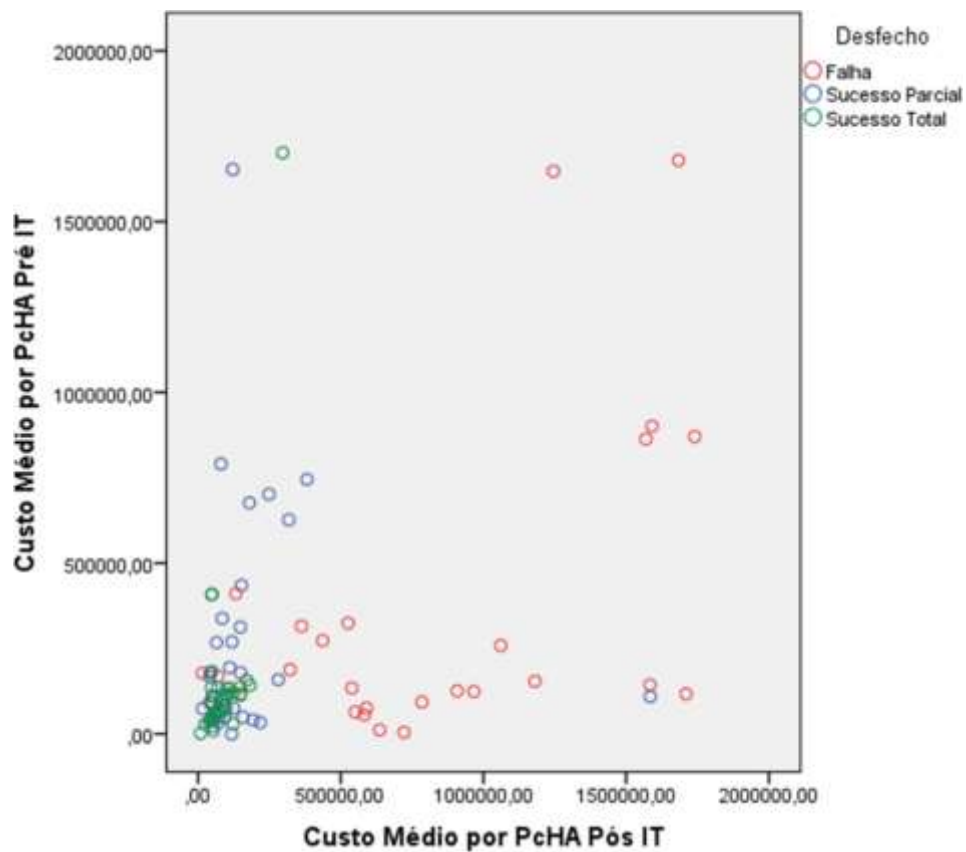
Fonte: elaborado pela autora.

Comparando-se os custos com os fatores de coagulação utilizados nos períodos pré e pós-IT, houve redução na média de custo/kg de 49,4% e 22,0% em PCHA que obtiveram sucesso total e parcial, respectivamente. Por outro lado, houve aumento de 123,0% da média de custo/kg entre o período pré-IT e pós-IT nas PCHA que evoluíram com falha à

IT (Tabela 11).

A Figura 6 ilustra o custo médio por PcHA de todos os fatores de coagulação consumidos nos três desfechos nos períodos pré e pós-IT.

**Figura 6 – Custo médio de fatores de coagulação por PcHA em PPP dólar, das 91 PcHA nos períodos pré e pós-IT, conforme o desfecho**



PcHA, pessoas com Hemofilia A; IT, Imunotolerância; PPP dólar, poder de paridade de compra em relação ao dólar americano.

Fonte: elaborado pela autora.

## 7 DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo avaliar os custos de fatores de coagulação em PCHA com inibidores de alta resposta e submetidas ao protocolo brasileiro de IT, sob a perspectiva do Ministério da Saúde do Brasil. Foram incluídas 91 PCHA de quatro estados brasileiros, pertencentes a três regiões brasileiras distintas, que corresponderam a aproximadamente 25% das PCHA com finalização da IT até o início deste estudo. Demonstrou-se que o desfecho falha apresentou o maior custo relacionado ao consumo de fatores de coagulação durante a IT e nos 12 meses pós-IT. Nos 12 meses pré-IT, o desfecho sucesso total apresentou o menor custo, não havendo diferença entre os desfechos sucesso parcial e falha. Ainda no período pré-IT, a TSA foi superior nas PCHA com falha à IT. No período pós-IT, não houve diferença de custo entre os desfechos sucesso parcial e total. Neste período, houve redução da TSA nos desfechos avaliados, inclusive no desfecho falha. A efetividade da IT nesse estudo foi de 70,3% (considerando-se os desfechos sucesso total e parcial). No presente momento, este é o estudo de custo em IT no Brasil com o maior número de PCHA avaliadas.

Avaliando-se o período pré-IT, observou-se que a TSA no desfecho falha foi superior aos demais desfechos, o que pode ser também uma possibilidade para justificar o maior consumo/kg e custo médio por PCHA em relação aos agentes de *bypass* (CCPa e FVIIar) neste desfecho. Em contrapartida, quando avaliado o percentual de PCHA em profilaxia com agentes de *bypass* no período pré-IT, não houve diferença em relação aos desfechos. Uma possibilidade para esta diferença (maior consumo no desfecho falha, porém sem diferença entre o percentual de PCHA em profilaxia com agente de *bypass* e o desfecho) poderia ser o maior consumo destes agentes na modalidade sob demanda no desfecho falha.

O percentual de PCHA com inibidor de alta resposta há pelo menos 12 meses e o peso corporal foram semelhantes entre os desfechos e não parecem justificar o maior custo do desfecho falha neste período.

Durante a IT, os agentes de *bypass* podem ser utilizados na forma profilática ou sob demanda. Embora a profilaxia com estes agentes eleve substancialmente o custo da IT, o Protocolo Brasileiro de Imunotolerância (BRASIL, 2015b) recomenda o uso profilático de agentes de *bypass* para PcHA com tendência hemorrágica ao início da IT. O protocolo não define os critérios para a tendência hemorrágica, ficando esta avaliação a critério do médico tratador.

No nosso estudo, durante a IT, o consumo de agentes de *bypass* foi maior no desfecho falha, refletindo o maior custo médio destes agentes por PcHA neste grupo. Possivelmente, devido à não tolerização ao FVIII, as PcHA com falha demandaram maior consumo de agentes de *bypass*. Além disso, é possível que um maior número de PcHA deste desfecho tenha sido alocado para tratamento profilático com agentes de *bypass*. A duração da IT foi superior no desfecho falha, contribuindo também para um maior período de consumo destes agentes.

Em relação ao número de sangramentos entre os períodos pré e pós-IT (ambos com horizonte temporal de 12 meses), observou-se redução percentual do número de sangramentos, inclusive nas PcHA com falha. Esse achado é corroborado por um estudo chinês (LI *et al.*, 2021) que encontrou redução da taxa mensal de sangramentos (e não a taxa anualizada de sangramentos) em PcHA com falha entre o período pré e durante a IT (o estudo não avaliou o período pós-IT). Uma das hipóteses levantadas pelos autores é a de que a titulação do inibidor possa ter reduzido durante a IT (quando comparada à titulação no período pré-IT) e esta redução, apesar de não ter sido suficiente para tolerização ao FVIII, poderia reduzir a taxa de sangramento. No nosso estudo, não foram comparadas as titulações de inibidor pré e pós-IT, mas esta é uma perspectiva para investigação futura.

Apesar da redução percentual do número de sangramentos observada, o desfecho falha apresentou um custo maior no período pós-IT em relação ao período pré-IT, possivelmente porque as PcHA iniciaram profilaxia com agentes de *bypass*, o que pode justificar o maior consumo pós-IT em relação ao período pré-IT neste desfecho.

Entretanto, essa possibilidade ainda está sendo analisada. A profilaxia com agentes de *bypass* após falha à IT era sugerida anteriormente à comercialização do emicizumabe (ETTINGSHAUSEN; KREUZ, 2010).

Mediante os desfechos de sucesso total ou parcial, a PcHA retorna à profilaxia com FVIII, que é inferior à dose preconizada na IT (a dose profilática varia de 25 a 30 UI/kg, três vezes por semana) (BRASIL, 2014b). No presente estudo, não houve diferença no custo médio/kg pós-IT entre os desfechos sucesso total e parcial. Ambos os desfechos são favoráveis à resposta hemostática ao FVIII, com repercussão na redução de custo observada nos primeiros 12 meses após o término da IT.

No nosso estudo, durante a IT, o custo médio por PcHA, considerando-se as 91 PcHA avaliadas, foi de 1.179.458,68 (em PPP dólar). Este custo foi inferior ao de um estudo iraniano (US\$ 2.243.649,60) que avaliou o custo de um protocolo de baixa dose (RASEKH *et al.*, 2011). Porém a dose de FVIII no estudo iraniano foi de 50 U/kg/dia, superior à preconizada pelo protocolo brasileiro de IT (50U/kg, três vezes por semana). Este dado ressalta a dificuldade na comparação entre os estudos de custo em IT, devido à heterogeneidade de seus desenhos, dose de FVIII utilizada e a descrição da moeda de cálculo.

Um estudo norte-americano (SU *et al.*, 2016) avaliou o custo de PcHA em IT de acordo com a idade. O custo médio por PcHA foi de US\$ 1.240.890,00 em PcHA com idade inferior a sete anos e média de duração de IT de 26,4 meses (n=45) e US\$ 2.310.669,00 em PcHA com idade superior a 26 anos e média de duração de IT de 30,2 meses (n=8). No nosso estudo, considerando-se um adulto com 70 kg, o custo médio na IT, sem considerar o desfecho, seria de 2.429.963,20 (em PPP dólar), valor semelhante ao verificado no estudo norte-americano para adultos.

A manipulação cirúrgica, ao envolver a estimulação dos processos inflamatório e imune (KEIPERT *et al.*, 2020), poderia interferir na duração da IT e/ou no seu desfecho. No presente estudo, a realização de procedimentos invasivos durante a IT foi registrada em

menos de 15% das PcHA e não houve diferença entre a sua realização e o desfecho da IT. Todos os procedimentos cirúrgicos foram de pequeno porte, sugerindo que procedimentos cirúrgicos menores parecem não influenciar a resposta à IT. Porém, como o nosso estudo não foi desenhado para testar essa hipótese e outros potenciais fatores confundidores não foram incluídos na análise, estes resultados não são conclusivos.

Dentre os procedimentos cirúrgicos de pequeno porte realizados, a utilização de cateter venoso central foi observada em 4/91 (4,39%) PcHA. Este resultado possui aplicabilidade clínica, pois reforça a possibilidade de realização da IT com baixa dose de FVIII em acesso venoso periférico na maioria das PcHA. Tal fato pode contribuir para maior adesão ao tratamento e evitar atrasos na infusão do FVIII, o que poderia interferir na resposta à IT. Em estudo multicêntrico de Rocino *et al.* (2016), com 71 PcHA submetidas à IT, 25 (35,2%) PcHA necessitaram de acesso venoso central. Este percentual foi superior ao encontrado em nosso estudo, porém o estudo referenciado avaliou PcHA utilizando vários regimes de doses de FVIII. Nove PcHA (13%) utilizaram dose semelhante ao nosso estudo. As demais PcHA fizeram uso de FVIII em dias alternados, diariamente ou duas vezes por dia. Este fato pode explicar o maior percentual de uso de cateteres centrais no estudo citado.

No presente estudo, observou-se que 49/91 (53,85%) das PcHA utilizaram somente FVIII<sub>dp</sub> durante a IT, provavelmente pelo fato de que muitos tratamentos de IT iniciaram-se na vigência das edições iniciais do protocolo brasileiro (que somente disponibilizava o FVIII<sub>dp</sub>) e por terem desenvolvido inibidor na vigência do uso de concentrado de FVIII<sub>dp</sub>. Das 91 PcHA, 71 (78,02%) iniciaram a IT até 31 de dezembro de 2016, ou seja, nos primeiros cinco anos da implantação do protocolo de IT no Brasil.

O percentual de sucesso (parcial e total) de 70,3% verificado neste estudo foi semelhante ao observado em outros estudos (DI MINNO *et al.*, 2022; KREUZ *et al.*, 2003). Esta taxa de resposta à IT corrobora a sua efetividade.

Neste estudo, a avaliação pós-IT limitou-se aos 12 meses que se seguiram à finalização

da IT. Entretanto, ainda assim, pode-se observar que houve redução de custo nos desfechos sucesso parcial (49,4%) e total (22,0%) no primeiro ano após o término da IT, comparando-se ao ano anterior ao seu início. O seguimento temporal mais prolongado das PcHA com sucesso parcial e total poderá indicar em quanto tempo o investimento na IT poderá ser recuperado. A observação das PcHA com sucesso parcial e total por um período maior de tempo também poderá avaliar a incidência de recorrência do inibidor. Neste estudo não foi observada recorrência de inibidor em nenhuma das 91 PcHA nos 12 meses pós-IT. O risco de recorrência de inibidor anti-FVIII pode variar de 3,8 a 12,5% em algumas séries de casos e ocorre com maior frequência entre 3 a 5 anos pós-IT (ANTUN *et al.*, 2015).

Este estudo possibilitou a avaliação de dados de 91 PcHA, cuja casuística é a maior no Brasil e uma das maiores já reportadas na literatura sobre o tema. Além disso, o custo foi avaliado de acordo com o desfecho, enquanto a maioria dos estudos relacionados ao tema não estratificam o custo da IT por desfecho. Outro ponto relevante foi a avaliação dos períodos pré e pós-IT, o que permitiu avaliar retrospectivamente diferenças em relação à TSA e ao custo dos fatores de coagulação.

Dentre as limitações do presente estudo, destacam-se: (i) estudo retrospectivo, baseado em dados de prontuários, com potencial subnotificação dos sangramentos. A possibilidade de subnotificação é maior no período pré-IT, pois, a partir do início da IT, o registro de sangramentos foi mais apurado, para cumprimento do protocolo; (ii) não inclusão de CTHs de todas as regiões brasileiras (não foram incluídas PcHA de estados das regiões Norte e Centro-Oeste). Entretanto, a casuística abrangeu 25% dos PcHA em IT no Brasil, provenientes de CTHs de três regiões brasileiras; (iii) não avaliação dos demais custos relacionados ao tratamento da HA (além do custo dos fatores de coagulação); (iv) dificuldade de comparação de resultados devido à diversidade das variáveis de custo analisadas nos estudos. Por exemplo, custo médio por PcHA durante o período da IT (LAURENDEAU *et al.*, 2022), custo médio anual por PcHA (CAFÉ *et al.*, 2019), custo médio por PcHA até negatização do inibidor (KENET *et al.*, 2017) e média de custo/kg (LI *et al.*, 2021). A padronização metodológica em estudos de avaliação

econômica em hemofilia é cada vez mais necessária (DRUMMOND *et al.*, 2017), devido ao número crescente de opções terapêuticas e de alto custo para os sistemas de saúde de diversos países.

Apesar da dificuldade de comparação entre este e outros estudos, os resultados aqui obtidos poderão orientar os gestores do SUS quanto aos custos da IT no Brasil (DE PAULA *et al.*, 2022), especialmente quanto às PCHA com falha, uma vez que estas demandarão outras alternativas terapêuticas, também de alto custo (MESSORI, 2018). A possibilidade de detectar fatores clínicos e laboratoriais preditores de reposta à IT pode ser uma alternativa para estratificar as PCHA que poderiam ser beneficiadas com a IT ou direcionar a escolha para outro agente terapêutico (CAMELO *et al.*, 2021).

## 8 CONCLUSÃO

Neste estudo, conclui-se que o desfecho falha está relacionado aos maiores custos relacionados ao consumo dos fatores de coagulação durante e pós-IT, ao passo que não houve diferença de custos entre os desfechos sucesso parcial e total nestes períodos. A TSA foi maior nas PCHA que evoluíram com falha em todos os períodos e reduziu no período pós-IT em todos os desfechos. Investigações futuras deverão focar na determinação de preditores de resposta à IT, o que promoverá o direcionamento de PCHA com preditores de falha para outras terapias, proporcionando maior eficiência do tratamento e redução de custos.

## REFERÊNCIAS

ABBONIZIO, F. *et al.* Therapeutic management and costs of severe haemophilia A patients with inhibitors in Italy. **Haemophilia**, v. 20, n. 4, p. e243-e250, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/hae.12456>.

ANTUN, A. *et al.* Inhibitor recurrence after immune tolerance induction: a multicenter retrospective cohort study. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 13, n. 11, p. 1980-1988, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.13143>.

ARMSTRONG, E. P. *et al.* Costs and utilization of hemophilia A and B patients with and without inhibitors. **Journal of Medical Economics**, v. 17, n. 11, p. 798-802, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3111/13696998.2014.953679>.

ASTERMARK, J. *et al.* A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. **Blood**, v. 109, n. 2, p. 546-551, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-04-017988>.

AY, C. *et al.* Treatment patterns and bleeding outcomes in persons with severe hemophilia A and B in a real-world setting. **Annals of Hematology**, v. 99, n. 12, p. 2763-2771, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04250-9>.

BACHELET, D. *et al.* Risk stratification integrating genetic data for factor VIII inhibitor development in patients with severe hemophilia A. **Plos One**, v. 14, n. 6, p. e0218258, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218258>.

BAGHAIPOUR, M. R.; CARLSSON, K. S. Strategies for inhibitor treatment and costs in the short and long term: a critical evaluation of recent clinical studies. **European Journal of Haematology**, v. 94, n. 77, p. 30-37, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejh.12499>.

BATSULI, G. *et al.* High-affinity, noninhibitory pathogenic C1 domain antibodies are present in patients with hemophilia A and inhibitors. **Blood**, v. 128, n. 16, p. 2055-2067, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-701805>.

BERNTORP, E. *et al.* Haemophilia. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 7, n. 1, p. 45, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00278-x>.

BLANCHETTE, V. S. *et al.* Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 12, n. 11, p. 1935-1939, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.12672>.

BRACKMANN, H. H. *et al.* Immune tolerance induction: What have we learned over time? **Haemophilia**, v. 24, supl. 3, p. 3-14, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/hae.13445>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012**. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas envolvendo Seres Humanos. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466\\_12\\_12\\_2012.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html). Acesso em: 12 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretriz de Avaliação Econômica**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014a. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economica.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf). Acesso em: 12 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n. 364, de 6 de maio de 2014**. Protocolo de Uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0364\\_06\\_05\\_2014.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0364_06_05_2014.html). Acesso em: 12 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Manual de Hemofilia**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015a. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_hemofilia\\_2ed.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_hemofilia_2ed.pdf). Acesso em: 10 jun. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Imunotolerância: Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Pacientes com hemofilia A e Inibidor**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015b. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_inducao\\_imunotolerancia\\_pacientes\\_hemofilia%20.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_inducao_imunotolerancia_pacientes_hemofilia%20.pdf). Acesso em: 20 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de

Atenção Especializada. **Manual de Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_diagnostico\\_coagulopatias\\_hereditarias\\_plaqueopatias.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_diagnostico_coagulopatias_hereditarias_plaqueopatias.pdf). Acesso em: 12 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidor ao fator VIII**: Relatório de recomendação. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/relatorio\\_emicizumabe\\_hemofiliaa\\_cp58\\_2019.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/relatorio_emicizumabe_hemofiliaa_cp58_2019.pdf). Acesso em: 24 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Economia. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Portaria n. PR-254, de 25 de agosto de 2020**. Divulga as estimativas da população para Estados e Municípios com data de referência em 1º de julho de 2020. Brasília: Ministério da Economia, 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-pr-254-de-25-de-agosto-de-2020-274382852>. Acesso em: 24 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.114, de 16 de novembro de 2021**. Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Indivíduos com hemofilia A e Inibidor. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-1.114-de-16-de-novembro-de-2021-360545310>. Acesso em: 12 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. **Alfadamoctocogue pegol para profilaxia secundária em pacientes com Hemofilia A, a partir de 12 anos, previamente tratados e sem inibidor**. Brasília: CONITEC, 2022a. Disponível em [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/sociedade/20220216\\_resoc256\\_alfadamoctocogue\\_hemofilia\\_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/sociedade/20220216_resoc256_alfadamoctocogue_hemofilia_final.pdf). Acesso em: 15 jan. 2023.

BRASIL. Casa Civil. **Investidos R\$ 1,1 bilhão para o tratamento da hemofilia no Brasil em 2021**. Brasília: Casa Civil, 2022b. Disponível em: <https://www.gov.br/casacivil/pt-br/assuntos/noticias/2022/abril/investidos-rs-1%2C1-bilhao-para-o-tratamento-da-hemofilia-no-brasil-em-2021>. Acesso em: 25 abr. 2022.

BRASIL. Banco Central. **Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo – IPCA**. Calculadora do Cidadão. Resultado da Correção pelo IPCA-E (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Brasília: Banco Central, 2022c. Disponível em: <https://www3.bcb.gov.br/CALCIDADAOPUBLICO/corrigerPorIndice.do?method=corrigirPorIndice>. Acesso em: 30 jun. 2022.

BRASIL. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. **Taxa de câmbio – R\$ / US\$ - comercial-venda-média – Anual de 1889 até 2021**. Brasília: IPEA, 2022d. Disponível em: <http://www.ipeadata.gov.br/ExibeSerie.aspx?serid=31924>. Acesso em 15 jun. 2022.

CAFÉ, A. *et al.* Haemophilia A: health and economic burden of a rare disease in Portugal. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 14, n. 1, p. 211, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1175-5>.

CAMELO, R. M. *et al.* Predictors of the outcome of immune tolerance induction in patients with haemophilia A and inhibitors: The Brazilian Immune Tolerance (BrazilT) Study protocol. **PLoS One**, v. 16, n. 8, p. e0256265, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256265>.

CAMELO, R. M. *et al.* Time between inhibitor detection and start of immune tolerance induction: Association with outcome in the BrazilT study. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 20, n. 11, p. 2526-2537, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.15878>.

CARPENTER, S. L. *et al.* Prophylactic bypassing agent use before and during immune tolerance induction in patients with haemophilia A and inhibitors to FVIII. **Haemophilia**, v. 24, n. 4, p. 570-577, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/hae.13534>.

CASTAMAN, G., FIJNVANDRAAT, K. Molecular and clinical predictors of inhibitor risk and its prevention and treatment in mild hemophilia A. **Blood**, v. 124, n. 15, p. 2333-2336, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-546127>.

CAVAZZA, M. *et al.* Social/economic costs and quality of life in patients with haemophilia in Europe. **The European Journal of Health Economics**, v. 17, supl. 1, p. 53-65, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10198-016-0785-2>.

CHAI-ADISAKSOPHA, C. *et al.* Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 9, n. 9, p. CD011441, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011441.pub2>.

CHERAGHALI, A. M.; ESHGHI, P. Cost Assessment of Implementation of Immune Tolerance Induction in Iran. **Value in Health Regional Issues**, v. 1, n. 1, p. 54-58, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2012.03.014>.

COLLINS, P. W. *et al.* Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in

congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. **British Journal of Haematology**, v. 160, n. 2, p. 153-170, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.12091>.

COLOWICK, A. B. *et al.* Immune tolerance induction in hemophilia patients with inhibitors: costly can be cheaper. **Blood**, v. 96, n. 5, p.1698-1702, 2000. PMID: 10961866.

COPPOLA, A. *et al.* Treatment Regimens with Bypassing Agents in Patients with Hemophilia A and Inhibitors: A Survey from the Italian Association of Hemophilia Centers (AICE). **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 44, n. 6, p. 551-560, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1648230>.

CORTESI, P. A. *et al.* Modern Treatments of Haemophilia: Review of Cost-Effectiveness Analyses and Future Directions. **PharmacoEconomics**, v. 36, n. 3, p. 263-284, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0588-z>.

CROTEAU, S. E. *et al.* Health care resource utilization and costs among adult patients with hemophilia A on factor VIII prophylaxis: an administrative claims analysis. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 27, n. 3, p. 316-326, 2021. DOI: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2021.27.3.316>.

D'ANGIOLELLA, L. S. *et al.* The socioeconomic burden of patients affected by hemophilia with inhibitors. **European Journal of Haematology**, v. 101, n. 4, p. 435-456, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejh.13108>.

DE PAULA, E. V.; OZELO, M. C. Pharmacoeconomic studies of bypassing agents in mild-to moderate bleeding episodes in patients with hemophilia and inhibitors: a critical appraisal. **Journal of Coagulation Disorders**, v. 1, n. 1, p. 93-97, 2009.

DE PAULA, R., *et al.* Hemofilia A congénita con inhibidores e inducción de inmunotolerancia en niños y adolescentes jóvenes: ¿podría Brasil ser un ejemplo para otros países? **Revista Hematología**, v. 26, n. 1, p. 1-10, 2022.

DELIGNAT, S. *et al.* Inhibitor Formation in Congenital Hemophilia A: an Immunological Perspective. **Seminars in thrombosis and hemostasis**, v. 44, n. 6, p. 517-530, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657777>.

DI MINNO, G. *et al.* Predictors of inhibitor eradication by primary immune tolerance induction in severe haemophilia A with high responding inhibitors. **Haemophilia**, v. 28, n. 1, p. 55-64, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1111/hae.14431>.

DI MINNO, G.; COPPOLA, A. A role for von Willebrand factor in immune tolerance induction in patients with haemophilia A and inhibitors? **Blood Transfusion**, v. 9, suppl. 2, p. s14-s20, 2011. DOI: <https://doi.org/10.2450/2011.004S>.

DRUMMOND, M. *et al.* Making economic evaluations more helpful for treatment choices in haemophilia. **Haemophilia**, v. 23, n. 2, p. e58-e66, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/hae.13173>.

DUNCAN, E.; COLLECUTT, M.; STREET, A. Nijmegen-Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors. **Methods in Molecular Biology**, v. 992, p. 321-333, 2013. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-62703-339-8\\_24](https://doi.org/10.1007/978-1-62703-339-8_24).

ETTINGSHAUSEN, C. E.; KREUZ, W. Early long-term FEIBA prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitor after failing immune tolerance induction: A prospective clinical case series. **Haemophilia**, v. 16, n. 1, p. 90-100, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02116.x>.

FARRUGIA, A. *et al.* Issues in assessing products for the treatment of hemophilia - the intersection between efficacy, economics, and ethics. **Journal of Blood Medicine**, v. 6, p. 185-195, 2015. DOI: <https://doi.org/10.2147/JBM.S79091>.

FERREIRA, C. N. *et al.* O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 5, p. 416-421, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010000500016>.

FERREIRA, C. R. The burden of rare diseases. **American journal of medical genetics. Part A**, v. 179, n. 6, p. 885-892, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61124>.

FRANCHINI, M. *et al.* FEIBA versus NovoSeven in hemophilia patients with inhibitors. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 39, n. 7, p. 772-778, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1354425>.

GIANGRANDE, P. L. F. *et al.* European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 13, n. 1, p. 66, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0800-z>.

GILBERT, G. E. Factor VIII–antibody structure and membrane binding. **Blood**, v. 137, n. 21, p. 2866-2868, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2021010947>.

GISH, J. S. *et al.* Structure of blood coagulation factor VIII in complex with an anti-C1 domain pathogenic antibody inhibitor. **Blood**, v. 137, n. 21, p. 2981-2986, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2020008940>.

GONÇALVES, M. A.; ALEMÃO, M. M. Avaliação econômica em saúde e estudos de custos: uma proposta de alinhamento semântico de conceitos e metodologias. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, supl. 5, p. 185-196, 2018. DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20180136>.

GOUW, S. C.; FIJNVANDRAAT, K. Identifying nongenetic risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 39, n. 7, p. 740-751, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0033-1354417>.

GRINGERI, A. *et al.* An innovative outcome-based care and procurement model of hemophilia management. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, v. 16, n. 3, p. 337-345, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737167.2016.1178066>.

HASSAN, S. *et al.* Factor VIII products and inhibitor development in previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia A: a systematic review. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 16, n. 6, p. 1055-1056, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14124>.

HAY, C. R. M.; DIMICHELE, D. M.; INTERNATIONAL IMMUNE TOLERANCE STUDY. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. **Blood**, v. 119, n. 6, p. 1335-1344, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-369132>.

HUANG, Z. *et al.* Medical costs and hospital utilization for hemophilia A and B urban inpatients in China: a national cross-sectional study. **BMC Health Services Research**, v. 22, n. 1, p. 230, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12913-022-07626-x>.

INTERNATIONAL MONETARY FUND. **Implied PPP conversion rate**. Washington: IMF, 2022. Disponível em: <https://www.imf.org/external/datamapper/PPPEX@WEO/UKR/EST>. Acesso em: 2 ago. 2022.

JANSEN, N. W.; ROOSEENDAAL, G.; LAFEBER, F. P. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. **British Journal of Haematology**, v. 143, n. 5, p. 632-640, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07386.x>.

JARDIM, L. L.; CHAVES, D. G.; REZENDE, S. M. Development of inhibitors in hemophilia A: An illustrated review. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 4, n. 5, p. 752-760, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/rth2.12335>.

KEIPERT, C. *et al.* Annual Bleeding Rates: Pitfalls of Clinical Trial Outcomes in Hemophilia Patients. **Clinical and Translational Science**, v. 13, n. 6, p. 1127-1136, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.12794>.

KENET, G. *et al.* Estimating the potential cost of a high dose immune tolerance induction (ITI) therapy relative to the cost of a combined therapy of a low dose ITI therapy with bypassing agent prophylaxis. **Haemophilia**, v. 23, n. 5, p. e394-e402, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/hae.13294>.

KIZILOCAK, H.; YOUNG, G. Diagnosis and Treatment of Hemophilia. **Clinical Advances in Hematology & Oncology**, v. 17, n. 6, p. 344-351, 2019. PMID: 31437138.

KREUZ, W. *et al.* Epidemiology of inhibitors and current treatment strategies. **Haematologica**, v. 88, n. 6, p. EREP4, 2003. PMID: 12826530.

KREUZ, W. The role of VWF for the success of immune tolerance induction. **Thrombosis Research**, v. 122, supl. 2, p. s7-s12, 2008. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(08\)70003-3](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(08)70003-3).

LACROIX-DESMAZES, S. *et al.* Tolerating Factor VIII: Recent Progress. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 2991, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02991>.

LAURENDEAU, C. *et al.* Costs and management of patients with hemophilia A in France: the Hemraude study. **European Journal of Health Economics**, v. 23, n. 1, p. 23-32, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10198-021-01339-4>.

LAVIGNE-LISSALDE, G. *et al.* Characteristics, Mechanisms of Action, and Epitope Mapping of Anti-factor VIII Antibodies. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 37, n. 2, p. 67-79, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-009-8119-0>.

LEISSINGER, C. A.; SINGLETON, T.; KRUSE-JARRES, R. How I use bypassing therapy for prophylaxis in patients with hemophilia A and inhibitors. **Blood**, v. 126, n. 2, p. 153-159, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-551952>.

LI, Z., *et al.* Low-dose immune tolerance induction alone or with immunosuppressants according to prognostic risk factors in Chinese children with hemophilia A inhibitors. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 5, n. 5, p. e12562, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/rth2.12562>.

LJUNG, R. *et al.* Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. **European journal of haematology**, v. 102, n. 2, p. 111-122, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejh.13193>.

LÓPEZ-ARROYO, J. L. *et al.* Consensus on hemophilia in Mexico. **Gaceta Medica de Mexico**, v. 157, supl. 1, p. s1-s35, 2021. DOI: <https://doi.org/10.24875/GMM.M21000463>.

LÓPEZ-FACUNDO, A. *et al.* Impacto económico de los inhibidores em hemofilia tipo A pediátrica. **Gaceta Medica de Mexico**, v. 155, n. 4, p. 369-376, 2019. DOI: <https://doi.org/10.24875/GMM.19004674>.

LUNA-ZÁIZAR, H. *et al.* F8 inversions of introns 22 and 1 confer a moderate risk of inhibitors in Mexican patients with severe hemophilia A: concordance analysis and literature review. **Blood Cells, Molecules & Diseases**, v. 71, p. 45-52, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2018.02.003>.

MANCUSO, M. E.; CANNAVO, A. Immune tolerance induction in hemophilia. **Clinical Investigation**, v. 5, n. 3, p. 321-335, 2015. DOI: <https://doi.org/10.4155/CLI.14.12>.

MANNUCCI, P. M. Hemophilia treatment innovation: 50 years of progress and more to come. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 21, n. 3, p. 403-412, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2022.12.029>.

MANNUCCI, P. M.; TUDDENHAM, E. G. The hemophilias – from royal genes to gene

therapy. **The New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 23, p. 1773-1779, 2001.  
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM200106073442307>.

MAUSER-BUNSCHOTEN, E. P. *et al.* Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. **Blood**, v. 86, n. 3, p. 983-988, 1995. PMID: 7620189.

MAZURKIEWICZ-PISAREK, A. *et al.* The factor VIII protein and its function. **Acta Biochimica Polonica**, v. 63, n. 1, p. 11-16, 2016.  
DOI: [https://doi.org/10.18388/abp.2015\\_1056](https://doi.org/10.18388/abp.2015_1056).

MERLIN, S. *et al.* A Novel Platform for Immune Tolerance Induction in Hemophilia A Mice. **Molecular Therapy**, v. 25, n. 8, p. 1815-1830, 2017.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.04.029>.

MESSORI, A. Inhibitors in Hemophilia A: a pharmacoeconomic perspective. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 44, n. 6, p. 561-567, 2018.  
DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1612627>.

NAKAR, C.; SHAPIRO, A. Hemophilia A with inhibitor: Immune tolerance induction (ITI) in the mirror of time. **Transfusion and Apheresis Science**, v. 58, n. 5, p. 578-589, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.08.008>.

NILSSON, I. M.; BERNTORP, E.; ZETTERVALL, O. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide, and factor VIII. **The New England Journal of Medicine**, v. 318, n. 15, p. 947-950, 1988.  
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM198804143181503>.

OLADAPO, A. O. *et al.* Inhibitor clinical burden of disease: a comparative analysis of the CHES data. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 13, n. 1, p. 198, 2018.  
DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0929-9>.

OLDENBURG, J. *et al.* Emicizumab prophylaxis in Hemophilia A with inhibitors. **The New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 9, p. 809-818, 2017.  
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703068>.

OLDENBURG, J. *et al.* The importance of inhibitor eradication in clinically complicated

hemophilia A patients. **Expert Review of Hematology**, v. 11, n. 11, p. 857-862, 2018.  
DOI: <https://doi.org/10.1080/17474086.2018.1521718>.

PEYVANDI, F., KUNICKI, T.; LILLICRAP, D. Genetic sequence analysis of inherited bleeding diseases. **Blood**, v. 122, n. 20, p. 3423-3431, 2013.  
DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-505511>.

PEYVANDI, F. *et al.* A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. **The New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 21, p. 2054-2064, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1516437>.

PEYVANDI, F.; MIRI, S.; GARAGIOLA, I. Immune Responses to Plasma-Derived Versus Recombinant FVIII Products. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 591898, 2021.  
DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.591878>.

PIO, S. F.; OLIVEIRA, G. C.; REZENDE, S. M. As bases moleculares da hemofilia A. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 2, p. 213-219, 2009.  
DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000200029>.

PRATT, K. P.; ARRUDA, V. R.; LACROIX-DESMAZES, S. Inhibitors - Recent insights. **Haemophilia**, v. 27, suppl. 3, p. 28-36, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/hae.14077>.

PREZOTTI, A. N. L. *et al.* Immune tolerance induction treatment is cost-effective in adult patients with long-standing high-reponding inhibitors. American Society of Hematology. **Blood**, v. 126, n. 23, p. 3530, 2015.  
DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.3530.3530>.

PRICE, V. E. *et al.* Unmeasured costs of haemophilia: the economic burden on families with children with haemophilia. **Haemophilia**, v. 21, n. 4, p. e294-e299, 2015.  
DOI: <https://doi.org/10.1111/hae.12715>.

PULLES, A. E. *et al.* Pathophysiology of hemophilic arthropathy and potential targets for therapy. **Pharmacological Research**, v. 115, p. 192-199, 2017.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.11.032>.

RASEKH, H. R. *et al.* Cost-utility analysis of immune tolerance induction therapy versus on-demand treatment with recombinant factor VII for hemophilia A with high titer inhibitors in Iran. **ClinicoEconomics and Outcomes Research**, v. 3, p. 207-212, 2011.

DOI: <https://doi.org/10.2147/CEOR.S25909>.

ROCINO, A. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A and inhibitors: effectiveness and cost analysis in an European Cohort (The ITER Study). **Haemophilia**, v. 22, n. 1, p. 96-102, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/hae.12780>.

SANCHEZ-VANEGAS, G. *et al.* Cost of patients with Hemophilia A and high-titer inhibitors in Colombia. **Value in Health Regional Issues**, v. 20, p. 164-171, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2019.08.473>.

SANTANA, M. A. P. *et al.* Prevalence of sporadic Haemophilia A. **Haemophilia**, v. 29, n. 2, p. 668-670, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/hae.14742>.

SAYAGO, M.; LORENZO, C. O acesso global e nacional ao tratamento da hemofilia: reflexões da bioética crítica sobre exclusão em saúde. **Interface (Botucatu)**, v. 24, p. e180722, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/Interface.180722>.

SCHEP, S. J. *et al.* Review of immune tolerance induction in hemophilia A. **Blood Reviews**, v. 32, n. 4, p. 326-338, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.02.003>.

SCHRAMM, W. The history of haemophilia - a short review. **Thrombosis Research**, v. 134, supl. 1, p. s4-s9, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.10.020>.

SILVA, E. N.; SILVA, M. T.; PEREIRA, M. G. Estudos de avaliação econômica em saúde: definição e aplicabilidade aos sistemas e serviços de saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 1, p. 205-207, 2016. DOI: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742016000100023>.

SOTO, A. V.; CORTEZ, S. D.; GONZÁLEZ, S. M. Efectividad de inducción de tolerancia inmune en niños con hemofilia A y aloanticuerpos neutralizantes. **Revista Chilena de Pediatría**, v. 91, n. 2, p. 232-238, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.v91i2.1364>.

SOTO, I. *et al.* The impact of improving haemophilia A management within the Spanish National Healthcare System: a social return on investment analysis. **BMC Health Services Research**, v. 22, n. 1, p. 115, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12913-021-07447-4>.

SRIVASTAVA, A. *et al.* WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3<sup>rd</sup> edition. **Haemophilia**, v. 26, supl. 6, p. 1-158, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/hae.14046>.

SU, J. *et al.* The Immune Tolerance Induction Factor Utilizations and Costs for the Management of male Haemophilia A Patients who Developed Inhibitors. **Blood**, v. 128, n. 22, p. 4758, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.4758.4758>.

SWINDLE, J. P. *et al.* Healthcare costs among patients with hemophilia A treated with factor replacement or bypassing agents. **Current medical Research and Opinion**, v. 35, n. 8, p. 1433-1440, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1596437>.

TEITEL, J. Inhibitor Economics. **Seminars in Hematology**, v. 43, n. 2, supl. 4, p. s14-s17, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2006.03.004>.

TEJEDA, G. M.; CASTILLO, G. D. Evolution of methods for the detection of hemophilia inhibitors. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia**, v. 36, n. 4, p. e1216, 2020.

USHER, C. *et al.* Analysis of Health Technology Assessments of Orphan Drugs in Ireland from 2012 to 2017. **PharmacoEconomics Open**, v. 3, n. 4, p. 583-589, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s41669-019-0136-1>.

VAN DEN BERG, H. M. *et al.* Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. **Blood**, v. 134, n. 3, p. 317-320, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2019000658>.

VINCE, F. A. H.; BRANDÃO, M. J. N. Uso de fator VII recombinante ativado para tratamento e profilaxia de grandes sangramentos. **ABCD ARQUIVOS BRASILEIROS de CIRURGIA DIGESTIVA**, v. 22, n. 3, p. 171-173, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-67202009000300007>.

VINE, A. K. Recent advances in haemostasis and thrombosis. **Retina**, v. 29, n. 1, p. 1-7, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31819091dc>.

WHITE, G. C. *et al.* Definitions in hemophilia: recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. **Thrombosis and**

**Haemostasis**, v. 85, n. 3, p. 560, 2001. PMID: 11307831.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. **Report on the Annual GlobalSurvey 2020**. Montréal: WFH, 2019. Disponível em: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1731.pdf>. Acesso em: 5 abr. 2022.

ZHOU, Z. Y. *et al.* Burden of illness: direct and indirect costs among persons with hemophilia A in the United States. **Journal of Medical Economics**, v. 18, n. 6, p. 457-465, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3111/13696998.2015.1016228>.

ZULFIKAR, B.; KOC, B.; OZDEMIR, N. Low-dose Immune Tolerance Induction in Hemophilia: A Single-Center Experience. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 41, n. 6, p. e355-e358, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001391>.

## APÊNDICES

### APÊNDICE A – Custo médio por pessoa com hemofilia A no período pré-imunotolerância

**Tabela A – Custo médio por PCHA, em dólar comercial americano (US\$) e em Reais (R\$) no período pré-IT, conforme o desfecho**

	Custo médio por PCHA (US\$)				Custo médio por PCHA (R\$)			
	Sucesso total n=29	Sucesso parcial n=35	Falha n=27	p	Sucesso total n=29	Sucesso parcial n=35	Falha n=27	p
<b>FVIII<sub>dp</sub></b>	4.173,63	1.034,77	129,39	0,037 <sup>≠</sup>	21.535,94	5.339,41	667,68	0,037 <sup>≠</sup>
<b>DP</b>	12.848,62	2.928,66	477,66		66.298,88	15.111,91	2.464,72	
<b>FVIII<sub>lr</sub></b>	21.274,65	998,57	1.273,97	<0,001 <sup>*</sup>	109.777,19	5.152,63	6.573,69	<0,001 <sup>*</sup>
<b>DP</b>	24.137,56	3.672,89	2.882,12		124.549,82	18.952,09	14.871,75	
<b>CCPa</b>	19.637,04	77.767,46	57.441,16	0,008 <sup>£</sup>	101.327,14	401.280,07	296.396,39	0,008 <sup>£</sup>
<b>DP</b>	49.597,91	129.390,49	114.911,74		255.925,22	667.654,91	592.944,59	
<b>FVII<sub>lar</sub></b>	26.559,45	47.370,28	114.152,69	0,002 <sup>¥</sup>	188.646,76	244.430,65	589.027,89	0,002 <sup>¥</sup>
<b>DP</b>	126.424,14	81.043,54	216.488,94		652.348,54	418.184,68	1.117.082,96	

<sup>≠</sup> FVIII<sub>dp</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,527; entre falha e sucesso total: p=0,003; entre sucesso parcial e sucesso total: p=0,524.

<sup>\*</sup> FVIII<sub>lr</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=1,000; entre falha e sucesso total: p<0,001; entre sucesso parcial e sucesso total: p<0,001.

<sup>£</sup> CCPa: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,969; entre falha e sucesso total: p=0,156; entre sucesso parcial e sucesso total: p=0,006.

<sup>¥</sup> FVII<sub>lar</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,531; entre falha e sucesso total: p=0,001; entre sucesso parcial e sucesso total: p=0,054.

PCHA, pessoas com hemofilia A; FVIII<sub>dp</sub>, Fator VIII derivado de plasma; FVIII<sub>lr</sub>, FVIII recombinante; CCPa, Complexo Protrombínico Parcialmente ativado; FVII<sub>lar</sub>, Fator VII ativado recombinante; UI, Unidades Internacionais; IT, Imunotolerância; mg, miligramas; kg, quilogramas; US\$, dólar americano; R\$, reais.

Fonte: elaborado pela autora.

APÊNDICE B – Custo médio por pessoa com hemofilia A durante a imunotolerância

**Tabela B – Custo médio por PcHA, em dólar comercial americano (US\$) e em Reais (R\$) durante a IT, conforme o desfecho**

	Custo médio por PcHA (US\$)				Custo médio por PcHA (R\$)			
	Sucesso total n=29	Sucesso parcial n=35	Falha n=27	p	Sucesso total n=29	Sucesso parcial n=35	Falha n=27	p
<b>FVIII<sub>dp</sub></b>	42.748,06	114.708,01	266.871,12	<0,001 <sup>≠</sup>	220.579,99	591.893,31	1.377.054,97	<0,001 <sup>≠</sup>
<b>DP</b>	63.896,76	132.709,22	250.904,99		329.707,26	684.779,58	1.294.669,76	
<b>FVIII<sub>r</sub></b>	28.518,08	52.794,75	123.960,05	0,274	147.153,33	272.420,90	639.633,86	0,274
<b>DP</b>	52.999,41	121.243,93	200.339,78		273.476,96	625.618,70	1.033.753,28	
<b>CCPa</b>	57.862,53	126.143,94	499.539,22	0,005 <sup>£</sup>	298.570,68	650.902,72	2.577.622,39	0,005 <sup>£</sup>
<b>DP</b>	76.384,94	169.111,31	648.637,96		394.146,30	872.614,37	3.346.971,90	
<b>FVII<sub>r</sub></b>	47.411,59	66.036,55	425.954,71	<0,001 <sup>¥</sup>	244.643,81	340.748,58	2.197.926,32	<0,001 <sup>¥</sup>
<b>DP</b>	134.210,29	159.896,16	460.571,78		692.525,12	825.064,21	2.376.550,38	

<sup>≠</sup> FVIII<sub>dp</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,268; entre falha e sucesso total: p<0,001; entre sucesso parcial e sucesso total: p=0,048.

<sup>£</sup> CCPa: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,040; entre falha e sucesso total: p=0,005; entre sucesso parcial e sucesso total: p=1,000.

<sup>¥</sup> FVII<sub>r</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p=0,003; entre falha e sucesso total: p<0,001; entre sucesso parcial e sucesso total: p=1,000.

PcHA, pessoas com hemofilia A; FVIII<sub>dp</sub>, Fator VIII derivado de plasma; FVIII<sub>r</sub>, FVIII recombinante; CCPa, Complexo Protrombínico Parcialmente ativado; FVII<sub>r</sub>, Fator VII ativado recombinante; UI, Unidades Internacionais; IT, Imunotolerância; mg, miligramas; kg, quilogramas; US\$, dólar americano; R\$, reais.

Fonte: elaborado pela autora.

APÊNDICE C – Custo médio por pessoa com hemofilia A pós-imunotolerância

**Tabela C – Custo médio por PcHA, em dólar comercial americano (US\$) e em Reais (R\$) no período pós-IT, conforme o desfecho**

	Custo médio por PcHA (US\$)				Custo médio por PcHA (R\$)			
	Sucesso total n=29	Sucesso parcial n=35	Falha n=27	p	Sucesso total n=29	Sucesso parcial n=35	Falha n=27	p
<b>FVIII<sub>dp</sub></b>	10.744,32	11.825,26	0,00	<0,001 <sup>≠</sup>	55.440,68	61.018,35	0,00	<0,001 <sup>≠</sup>
<b>DP</b>	28.931,41	21.595,09	0,00		149.288,07	111.430,67	0,00	
<b>FVIII<sub>r</sub></b>	33.303,13	69.926,06	0,00	<0,001 <sup>*</sup>	173.915,39	360.818,47	0,00	<0,001 <sup>*</sup>
<b>DP</b>	26.076,64	133.362,17	0,00		136.552,97	688.148,82	0,00	
<b>CCPa</b>	0,00	0,00	236.949,55	<0,001 <sup>£</sup>	0,00	0,00	1.222.659,67	<0,001 <sup>£</sup>
<b>DP</b>	0,00	0,00	264.360,83		0,00	0,00	1.364.101,88	
<b>FVII<sub>ar</sub></b>	0,00	0,00	161.884,35	<0,001 <sup>¥</sup>	0,00	0,00	835.323,24	<0,001 <sup>¥</sup>
<b>DP</b>	0,00	0,00	205.666,19		0,00	0,00	1.061.237,54	

<sup>≠</sup> FVIII<sub>dp</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p<0,001; entre falha e sucesso total: p=0,004; entre sucesso parcial e sucesso total: p=1,000.

<sup>\*</sup> FVIII<sub>r</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p<0,001; entre falha e sucesso total: p<0,001; entre sucesso parcial e sucesso total: p=1,000.

<sup>£</sup> CCPa: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p<0,001; entre falha e sucesso total: p<0,001; entre sucesso parcial e sucesso total: p=1,000.

<sup>¥</sup> FVII<sub>ar</sub>: Entre os desfechos falha e sucesso parcial: p<0,001; entre falha e sucesso total: p<0,001; entre sucesso parcial e sucesso total: p=1,000.

PcHA, pessoas com hemofilia A; FVIII<sub>dp</sub>, Fator VIII derivado de plasma; FVIII<sub>r</sub>, FVIII recombinante; CCPa, Complexo Protrombínico Parcialmente ativado; FVII<sub>ar</sub>, Fator VII ativado recombinante; UI, Unidades Internacionais; IT, Imunotolerância; mg, miligramas; kg, quilogramas; US\$, dólar americano; R\$, reais.

Fonte: elaborado pela autora.

## APÊNDICE D – Ficha de coleta de dados

**Avaliação dos Custos do Tratamento de Imunotolerância  
em Pacientes com Hemofilia A Hereditária**



**Hemocentro:** ( ) HEMOMINAS ( ) HEMOSC ( ) HEMEPAR ( ) HEMOCE

Identificação do paciente (iniciais)

Registro no Centro Responsável

Data de coleta dos dados

pela coleta

**A) Perfil Clínico**

Gravidade da HA ( ) Leve ( ) Moderada ( ) Grave

Idade ao início da IT

Data da IT

Duração da IT

Tipo de concentrado de FVIII utilizado durante a IT

( ) derivado de plasma ( ) recombinante ( ) derivado de plasma e recombinante

Tipo de agente de *bypass* utilizado durante a IT

( ) CCPa ( ) FVIIa recombinante ( ) CCPa e FVIIa recombinante

Modalidade do uso de agente de *bypass* durante a IT

( ) Profilática ( ) Terapêutica Especificar o agente utilizado: Número de sangramentos que necessitaram de dose adicional de fator:

Desfecho da IT: ( ) Sucesso Total ( ) Sucesso Parcial ( ) Falha

IT: Imunotolerância; FVIII<sub>dp</sub>: Fator VIII derivado de plasma; FVIII<sub>r</sub>: Fator VIII recombinante;

CCPa: Complexo Protrombínico Parcialmente ativado; FVII<sub>r</sub>: Fator VII ativado recombinante.



**B) Consumo de Fator de coagulação (em Unidades Internacionais)**

Fator de coagulação	Período de avaliação		
	Pré-IT	Durante a IT	Pós-IT
FVIII <sub>dp</sub>			
FVIII <sub>r</sub>			
CCPa			
FVII <sub>r</sub>			

FVIII<sub>dp</sub>: Fator VIII derivado de plasma; FVIII<sub>r</sub>: Fator VIII de origem recombinante;  
CCPa: Complexo protrombínico parcialmente ativado; FVII<sub>r</sub>: Fator VII ativado recombinante.

**C) Custo de Fator de coagulação**

Custo	Período de avaliação		
	Pré-IT	Durante a IT	Pós-IT
FVIII <sub>dp</sub>			
FVIII <sub>r</sub>			
CCPa			
FVII <sub>r</sub>			

FVIII<sub>dp</sub>: Fator VIII derivado de plasma; FVIII<sub>r</sub>: Fator VIII de origem recombinante;  
CCPa: Complexo Protrombínico Parcialmente ativado; FVII<sub>r</sub>: Fator VII ativado recombinante.

APÊNDICE E – Apresentação dos resultados preliminares do estudo no congresso da  
*International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) em 2022*



**PB1155 - Cost of factor concentrates in the Brazilian Protocol of Immune Tolerance Induction: preliminary results of the Co\$tIT Study**

**Authors:** Rezende SM, Franco, VKB, Silva JA, Dias MM, Oliveira AG, Santos AVO, Ribeiro RA, Martins N, Lorenzato CS, Álvares-Teodoro J, Camelo RM.

**Background:** Immune tolerance induction (ITI) is the standard treatment for eradicating inhibitors in haemophilia A (HA), but is costly. The Brazilian Ministry of Health purchases factor concentrates (FC) in a centralized manner. Therefore, the prices tend to be one of the lowest in the world market of hemophilia. However, assessment of cost on expenditure of FC in ITI is still missing in Brazil.

**Aims:** To access the costs of FC used during ITI in patients with HA (PwHA) using a national ITI protocol.

**Methods:** Co\$tIT is a subset of the BRAZIT, a Brazilian Cohort Study aimed at evaluating the predictors of ITI response. The protocol was based on a low-dose ITI regimen. For this study, we collected number of bleeding episodes, duration/outcome of ITI, and cost of FC use during ITI of PwHA from four hemophilia treatment centers in Brazil. We analysed the costs according to the outcome of ITI, which was defined as complete/partial success, and failure. All patients/guardians signed informed consent. The study was approved by ethical committees.

**Results:** We evaluated 62 severe (FVIII < 1%) PwHA on ITI. Total/partial success was achieved in 42 (68%), and 20 (32%) failed. Duration of ITI was longer (37 months vs 24 months) and there were more bleeding episodes (16.5 vs 4.5) in patients who failed compared with total/partial success, respectively. During ITI, the median total cost with FVIII (US\$379,448.25 vs US\$138,180.20), activated prothrombin complex concentrate (US\$191,420.25 vs US\$28,280.00) and recombinant activated factor VII (US\$580,720.25 vs US\$0.00) was higher in patients who failed compared with total/partial success, respectively.

**Conclusion(s):** ITI represents a substantial economic impact for the Brazilian Public Health System, especially when failure occurs. Predictors of response to ITI are awaited once could be used to focus on non-responders PwHA and drive management to other therapeutic strategies.

## APÊNDICE F – Termo de assentimento 6 a 12 anos – Projeto BRAZIT

Página 1 de 2

### TCLE - TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PESQUISA CIENTÍFICA (PACIENTE ENTRE 6 A 12 ANOS QUE JÁ PARTICIPA DO PROTOCOLO DE IMUNOTOLERÂNCIA)

Projeto: Avaliação de fatores associados à resposta ao tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A congênita e inibidor

Gostaríamos de convidar você para participar de um projeto de pesquisa. Seu responsável será informado sobre esse estudo e deverá também autorizar a sua participação. Você só participa deste estudo se você quiser. Você e seus responsáveis não terão nenhum gasto com a participação no estudo. Vocês têm o direito de escolher não fazer parte ou desistir do estudo em qualquer momento, sem perda de qualquer benefício a que têm direito em seu centro de tratamento.

Você tem hemofilia A e participa do tratamento de imunotolerância porque desenvolveu inibidores. Nem todo mundo consegue ficar sem inibidores após o tratamento de imunotolerância e queremos entender porque isso acontece. Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a eficiência do tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A. Para atingir esse objetivo, vamos precisar fazer algumas análises no seu sangue e consultar seus prontuários, onde o médico anota informações sobre você sempre que você vem para uma consulta.



Se você concordar em participar deste estudo, você será solicitado a ceder um pouco de sangue (10mL) para exames no laboratório quando terminar o seu tratamento. A amostra de sangue coletada será utilizada para dosagens de substâncias envolvidas na proteção do seu organismo e também para tentarmos melhorar o seu diagnóstico de hemofilia. Os resultados dos testes serão dados aos seus responsáveis pelo médico. Os riscos e desconfortos deste estudo incluem o desconforto de coletar o sangue (dor da picada de uma agulha e uma pequena chance de cor roxa). Além disso, existe o risco de que as suas informações sejam divulgadas sem permissão dos

pesquisadores. Para diminuir esses problemas, apenas pessoas treinadas irão coletar seu sangue e verão suas informações. Você tem garantia de indenização caso você tenha algum dano por causa de sua participação na pesquisa. As suas amostras serão destruídas ao final do projeto e nós não guardaremos mais nada no laboratório. Você não terá nenhum benefício direto do estudo, mas os resultados poderão ser importantes para o tratamento de outros pacientes no futuro.

Você pode consultar seu médico a qualquer momento sobre esse projeto. Os contatos do seu médico estão abaixo. Além disso, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde você recebe seu tratamento. O CEP protege os participantes e está aberto a tirar as suas dúvidas. Os contatos do CEP também estão listados ao final desse documento.



Este Termo de Assentimento deverá ser rubricado em todas as suas folhas por você e pelo pesquisador responsável pelo projeto e assinado na última página por vocês. Este Termo de Assentimento será elaborado em duas vias, sendo uma do pesquisador e outra para você.

**TA - TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PESQUISA CIENTÍFICA  
(PACIENTE ENTRE 6 E 12 ANOS QUE IRÁ PARTICIPAR DO PROTOCOLO DE IMUNOTOLERÂNCIA)**

Projeto: Avaliação de fatores associados à resposta ao tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A congênita e inibidor

Queremos convidar você para participar de um projeto de pesquisa. Seu responsável será informado sobre esse estudo e deverá também autorizar a sua participação. Você só participa deste estudo se você quiser. Você e seus responsáveis não terão nenhum gasto com a participação no estudo. Vocês têm o direito de escolher não fazer parte ou desistir do estudo em qualquer momento, sem perda de qualquer benefício a que têm direito em seu centro de tratamento.

Você tem hemofilia A e vai participar do tratamento de imunotolerância porque desenvolveu inibidores. Nem todo mundo consegue ficar sem inibidores após o tratamento de imunotolerância e queremos entender porque isso acontece. Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a eficiência do tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A. Para atingir esse objetivo, vamos precisar fazer algumas análises no seu sangue e consultar seus os prontuários, onde o médico anota informações sobre você sempre que você vem para uma consulta.



Se você concordar em participar deste estudo, você será solicitado a ceder um pouco de sangue (20mL) para exames no laboratório. Você vai coletar 10mL antes de começar o tratamento e mais 10mL só quando terminar o tratamento. As amostras de sangue coletadas serão utilizadas para dosagens de substâncias envolvidas na proteção do seu organismo e também para tentarmos melhorar o seu diagnóstico de hemofilia. Os resultados dos testes serão dados aos seus responsáveis pelo médico. Os riscos e desconfortos deste estudo incluem o desconforto de coletar o sangue (dor da picada de

uma agulha e uma pequena chance de cor roxa). Além disso, existe o risco de que as suas informações sejam divulgadas sem permissão dos pesquisadores. Para diminuir esses problemas, apenas pessoas treinadas irão coletar seu sangue e verão suas informações. Você tem garantia de indenização caso você tenha algum dano por causa de sua participação na pesquisa. As suas amostras serão destruídas ao final do projeto e nós não guardaremos mais nada no laboratório. Você não terá nenhum benefício direto do estudo, mas os resultados poderão ser importantes para o tratamento de outros pacientes no futuro.

Você pode consultar seu médico a qualquer momento sobre esse projeto. Os contatos do seu médico estão abaixo. Além disso, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde você recebe seu tratamento. O CEP protege os participantes e está aberto a tirar as suas dúvidas. Os contatos do CEP também estão listados ao final desse documento.

Este Termo de Assentimento deverá ser rubricado em todas as suas folhas por você e pelo pesquisador responsável pelo projeto e assinado na última página por vocês. Este Termo de Assentimento será elaborado em duas vias, sendo uma do pesquisador e outra para você.



**TA - TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PESQUISA CIENTÍFICA  
(PACIENTE ENTRE 6 E 12 ANOS QUE JÁ PARTICIPOU DO PROTOCOLO DE IMUNOTOLERÂNCIA)**

Projeto: Avaliação de fatores associados à resposta ao tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A congênita e inibidor

Queremos convidar você para participar de um projeto de pesquisa. Seu responsável será informado sobre esse estudo e deverá também autorizar a sua participação. Você só participa deste estudo se você quiser. Você e seus responsáveis não terão nenhum gasto com a participação no estudo. Vocês têm o direito de escolher não fazer parte ou desistir do estudo em qualquer momento, sem perda de qualquer benefício a que têm direito em seu centro de tratamento.

Você tem hemofilia A e participou do tratamento de imunotolerância porque desenvolveu inibidores. Nem todo mundo consegue ficar sem inibidores após o tratamento de imunotolerância e queremos entender porque isso acontece. Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a eficiência do tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A. Para atingir esse objetivo, vamos precisar fazer algumas análises no seu sangue e consultar seus os prontuários, onde o médico anota informações sobre você sempre que você vem para uma consulta.



Se você concordar em participar deste estudo, você será solicitado a ceder um pouco de sangue (10mL) para exames no laboratório. As amostras de sangue coletadas serão utilizadas para dosagens de substâncias envolvidas na proteção do seu organismo e também para tentarmos melhorar o seu diagnóstico de hemofilia. Os resultados dos testes serão dados aos responsáveis pelo médico. Os riscos e desconfortos deste estudo incluem o desconforto de coletar o sangue (dor da picada de uma agulha e uma pequena chance de cor roxa). Além disso, existe o risco de que as suas informações sejam divulgadas sem permissão dos pesquisadores. Para diminuir esses problemas, apenas pessoas treinadas irão coletar seu sangue e verão suas informações. Você tem garantia de indenização caso você tenha algum dano por causa de sua participação na pesquisa. As suas amostras serão destruídas ao final do projeto e nós não guardaremos mais nada no laboratório. Você não terá nenhum benefício direto do estudo, mas os resultados poderão ser importantes para o tratamento de outros pacientes no futuro.

Você pode consultar seu médico a qualquer momento sobre esse projeto. Os contatos do seu médico estão abaixo. Além disso, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde você recebe seu tratamento. O CEP protege os participantes e está aberto a tirar as suas dúvidas. Os contatos do CEP também estão listados ao final desse documento.

Você pode consultar seu médico a qualquer momento sobre esse projeto. Os contatos do seu médico estão abaixo. Além disso, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde você recebe seu tratamento. O CEP protege os participantes e está aberto a tirar as suas dúvidas. Os contatos do CEP também estão listados ao final desse documento.

Este Termo de Assentimento deverá ser rubricado em todas as suas folhas por você e pelo pesquisador responsável pelo projeto e assinado na última página por vocês. Este Termo de Assentimento será elaborado em duas vias, sendo uma do pesquisador e outra para você.



### Declaração de assentimento

Declaro que fui informado sobre os métodos e meios de coleta de material a ser utilizado, os problemas, riscos que podem vir a ocorrer em consequência da pesquisa. Dou meu assentimento de livre e espontânea vontade para que eu participe deste projeto de pesquisa.

Nome do participante: \_\_\_\_\_ Nº Prontuário: \_\_\_\_\_

Assinatura do participante

Data

Assinatura do pesquisador no centro

**Contato com os pesquisadores:** Daniel Chaves - Fundação Hemominas - (31) 3768-4587 - daniel.chaves@hemominas.mg.gov.br; Suely Rezende - UFMG - (31) 3409-9746 - srezende@medicina.ufmg.br; Doralice Tan - Hemocentro de Marília - (14) 3402-1744 - hemocentro@famema.br; Vivian Franco - Hemocentro de Santa Catarina - (48) 3251-9700 - viviankbf@hotmail.com; Lêda Pinto - Hemocentro do Pará - (91) 3110-6500 - iedapinto@hotmail.com; Rosângela Ribeiro - Hemocentro do Ceará - (85) 3101 2296 - rosangela.ar@uol.com.br; Maria do Rosário Roberti - Hemocentro de Goiás - (62) 3201-4564 - mariadorosrioroberti@gmail.com; Edvis Serafim - Hemocentro de Natal - (84) 3232-6753 - edvisserafim@hotmail.com; Maria Aline Cerqueira - Hemocentro do Piauí - (86) 98809-9300 - alinecerqueira@yahoo.com.br; Daniele Neves - Hemocentro de Rondônia - (69) 99930-4784 - danicafontes@yahoo.com.br; Leina Etto - Hemocentro da Paraíba - (83) 99986-9494 - leina.etto@gmail.com; Andrea Guimarães - Hemocentro S. J. do Rio Preto - (17) 98138-7107 - aagarciaarp@hotmail.com; Sandra Vallin - Universidade Federal de São Paulo - (11) 99402-8112 - sandra.vallin23@unifesp.br; Fábila Callado - Hemocentro de Pernambuco - (81) 99952-9355 - fabiamrac@yahoo.com.br; Claudia Lorenzato - Hemocentro do Paraná - (41) 3281-4000 - csloren@terra.com.br; Monica Cerqueira - Hemocentro do Rio de Janeiro - (21) 2332-8611 - monicahcerqueira@gmail.com.

**Contato com os Comitês de Ética:** Fundação Hemominas - Telefone: (31) 3768 4587 - E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br - Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 321, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais; Universidade Federal de Minas Gerais - Telefone: (31) 3409 4592 - E-mail: coep@prpq.ufmg.br - Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, Sala 2005, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais; Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) - Telefone: (14) 3402 1744 - E-mail: cep@famema.br - Endereço: Av. Monte Carmelo, 800, Marília, São Paulo; Hemocentro de Santa Catarina - Telefone: (48) 3251 9826 - E-mail: cep.fns@hemosc.org.br - Endereço: Av. Othon Gama D'Éça, 756, Centro, Florianópolis, Santa Catarina; Hemocentro do Pará - Hospital Ophir Loyola - Telefone: (91) 3265 6645 - Endereço: Av. Magalhães Barata, 992, Belém, Pará; Secretaria de Saúde do Estado do Ceará - Telefone: (85) 3488 2137 - E-mail: cepsesa@saude.ce.gov.br - Endereço: Av. Almirante Barroso, 600, Bloco E, Praia de Iracema, Fortaleza, Ceará; Secretaria de Saúde do Estado de Goiás - Telefone: (62) 3201 3810 - E-mail: ouvidoria@saude.go.gov.br - Endereço: Rua SC-1, 299, Parque Santa Cruz, Goiânia, Goiás; São José do Rio Preto - Telefone: (17) 3201 5813 - E-mail: cepfamerp@famerp.br - Endereço: Av. Brg. Faria Lima, 5416 - Vila São Pedro, São José do Rio Preto, São Paulo; UNIFESP - Telefone: (11) 5571 1062 - E-mail: cep@unifesp.edu.br - Endereço: Rua Francisco de Castro, 55, Vila Clementino, São Paulo, São Paulo; Hemocentro de Pernambuco - Telefone: (81) 3182-4771 - E-mail: cep@hemope.pe.gov.br - Endereço: Rua Joaquim Nabuco, 171 - Graças, Recife, Pernambuco. Secretaria de Saúde do Paraná - Telefone: (41) 3212-5871 - E-mail: vbacon@sesa.pr.gov.br - Endereço: Av. República Argentina, 4406 - Novo Mundo - Curitiba - Paraná. Hemocentro do Rio de Janeiro - Telefone: (21) 2332-8611 - E-mail: cep@hemorio.rj.gov.br - Endereço: R. Frei Caneca, 8 - Centro, Rio de Janeiro - Rio de Janeiro.

## APÊNDICE G – Termo de assentimento 12 a 17 anos – Projeto BRAZIT

Página 1 de 3

### **TA - TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PESQUISA CIENTÍFICA(PACIENTE ENTRE 12 A 17 ANOS QUE JÁ PARTICIPA DO PROTOCOLO DE IMUNOTOLERÂNCIA)**

Projeto: Avaliação de fatores associados à resposta ao tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A congênita e inibidor

Gostaríamos de convidar você para participar de um projeto de pesquisa. Seu responsável será informado sobre esse estudo e deverá também autorizar a sua participação. A participação neste estudo é voluntária. Você e seus responsáveis não terão nenhum gasto com a participação no estudo. Vocês têm o direito de escolher não fazer parte ou desistir do estudo em qualquer momento, sem perda de qualquer benefício a que têm direito em seu centro de tratamento.

Você tem hemofilia A e participa do tratamento de imunotolerância porque desenvolveu inibidores. Os inibidores são anticorpos contra o fator VIII presente no concentrado que você recebe para tratar a hemofilia. Os anticorpos são uma defesa do organismo e fazem parte do nosso sistema imunológico, mas nesse caso eles podem atrapalhar o tratamento dos pacientes. Nem todo mundo desenvolve esses anticorpos, e alguns pacientes não têm sucesso no tratamento de imunotolerância. Ainda não se sabe por que alguns pacientes respondem e outros não respondem ao tratamento, e queremos entender porque isso acontece.

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a eficiência do tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e o papel do DNA (molécula herdada dos seus pais) no desenvolvimento desses anticorpos. O DNA de cada pessoa é composto por quatro letras (A,T,C e G) chamados nucleotídeos. A sequência dessas letras forma palavras (genes), e essas palavras determinam quais serão as proteínas fabricadas pelo nosso corpo. Para atingir esse objetivo, vamos precisar fazer algumas análises no seu sangue e consultar os seus prontuários, onde o médico anota informações sobre você sempre que comparece para uma consulta.

Se você concordar em participar deste estudo, você será solicitado a ceder um pouco de sangue (10mL) para exames laboratoriais quando terminar o tratamento de imunotolerância. Este material será separado e estocado no laboratório de Hematologia Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e no Laboratório de Pesquisa no Hemocentro de Belo Horizonte da Fundação Hemominas e será usado apenas para os fins propostos nesta pesquisa. A amostra de sangue coletada será utilizada para dosagens de moléculas envolvidas na resposta imune (anticorpos, citocinas e micropartículas). Também será utilizada para analisar regiões específicas do DNA que podem estar envolvidas com o desenvolvimento de inibidores. Essas regiões contêm informações de: I) genes que participam normalmente da regulação do nosso sistema imunológico, II) genes responsáveis por transporte de substâncias entre as células, III) regiões próximas a esses genes que podem ser importantes (como as que determinam a quantidade que produzimos dessas proteínas, e o gene da lactase, que digere o açúcar do leite que bebemos), assim como IV) marcadores que podem nos dizer o tanto de DNA de europeus, africanos e índios que herdamos dos nossos pais e avós. Também queremos analisar quais mutações (letras diferentes) existem no gene do fator VIII (responsável por sua doença) e de outro fator de coagulação, o von Willebrand. Uma parte da sua amostra será enviada para o Laboratório Multiusuário de Genômica da Universidade Federal de Minas Gerais, na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais. Lá eles farão as análises do seu DNA por uma técnica chamada sequenciamento, definindo em detalhes toda a sequência de letras e palavras dessas regiões. A amostra excedente será descartada após as análises genéticas pela equipe responsável pelo Laboratório Multiusuário de Genômica. Outra parte da sua amostra ficará armazenada na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, sob os cuidados da Professora Suely Meireles Rezende. Na Faculdade de Medicina também poderemos realizar o sequenciamento do DNA ou a

técnica de genotipagem (que procura apenas por letras específicas) para confirmar as mutações encontradas no Laboratório Multiusuário de Genômica, ou complementar as análises que não funcionaram.

Ao aceitar participar deste projeto, você também autoriza a consulta do seu prontuário médico pela equipe de pesquisadores. Os pesquisadores consultarão os registros (prontuários) para conhecer e analisar dados como (I) a sua idade quando do início do tratamento, (II) quantidade de FVIII infundido em você, (III) motivo da infusão de FVIII, (IV) tipo de FVIII utilizado no seu tratamento, (V) histórico das suas dosagens de inibidor, (VI) seu pico histórico de inibidores em Unidades de Bethesda/mL e (VII) quantidade e tipos hemorragias que você teve durante o tratamento. Os resultados dos testes genéticos, quando disponíveis, serão repassados a você pelo médico do estudo e anexados ao prontuário. Os resultados de análise do sistema imunológico não serão repassados a você, pois eles não alteram o seu tratamento. Mesmo assim, caso você tenha interesse, você pode solicitar os resultados à equipe do projeto de pesquisa. Os riscos e desconfortos deste estudo incluem o desconforto de coletar o sangue (dor da picada de uma agulha e uma pequena chance de cor roxa no local da punção) e quebra de confidencialidade. Para minimizar esses riscos, apenas profissional técnico treinado fará a coleta da amostra. Além disso, apenas pesquisadores autorizados e treinados terão acesso ao seu prontuário. As suas amostras serão destruídas ao final do projeto e nós não guardaremos mais nada no laboratório. Você não terá nenhum benefício direto do estudo, mas os resultados poderão ser importantes para o tratamento de outros pacientes no futuro. Os seus dados genéticos serão mantidos em sigilo pela equipe da pesquisa e não repassaremos essas informações para outras pessoas. Os resultados dos exames genéticos não serão fornecidos a terceiros como, por exemplo: seguradoras, empregadores, supervisores hierárquicos, entre outros. Vamos garantir a privacidade dos dados. As suas informações ficarão protegidas em computadores com senha e os dados serão codificados para que você não seja identificado. Você tem garantia de aconselhamento genético ao final do estudo, e pode nos procurar caso queira esclarecimentos sobre os dados genéticos. Você tem direito de receber os resultados dos seus exames genéticos, bastando solicitá-los à equipe do projeto.

Você não será identificado quando o sangue coletado ou os registros médicos forem utilizados, seja para propósitos de publicação científica ou educativa. Ao assinar este Termo de Assentimento, você autoriza a leitura e acompanhamento dos seus prontuários médicos. Na divulgação dos resultados, o seu nome não será mostrado, garantindo a você sigilo e privacidade. Você tem garantia de ressarcimento de suas despesas (transporte, alimentação, etc.) caso compareça ao centro de tratamento para fins exclusivos da pesquisa. Você tem garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Depois que você for incluído na pesquisa, caso você queira desistir da sua participação, você deve informar a equipe do projeto por escrito, em documento assinado. Caso desista de participar, as amostras serão descartadas. As suas amostras ficarão armazenadas na Universidade Federal de Minas Gerais e na Fundação Hemominas e poderão, no futuro, serem utilizadas para outros testes. Caso isso aconteça, um novo projeto de pesquisa será submetido para análise pelo sistema CEP-CONEP e um novo assentimento deverá ser assinado. Não realizaremos nenhuma análise nas suas amostras sem seu assentimento.

Você pode consultar seu médico a qualquer momento sobre esse projeto. Os contatos do seu médico estão abaixo. Além disso, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde recebe tratamento. O CEP protege os participantes de pesquisa e está aberto a tirar as suas dúvidas. Os contatos do CEP também estão listados ao final deste documento.

Este Termo de Assentimento deverá ser rubricado em todas as folhas e assinado na última folha por você e pelo pesquisador responsável pelo projeto. Este Termo de Assentimento será elaborado em duas vias, sendo uma do pesquisador e outra do participante.

**TA - TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PESQUISA CIENTÍFICA(PACIENTE ENTRE 12 A 17 ANOS QUE IRÁ PARTICIPAR DO PROTOCOLO DE IMUNOTOLERÂNCIA)**

Projeto: Avaliação de fatores associados à resposta ao tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A congênita e inibidor

Gostaríamos de convidar você para participar de um projeto de pesquisa. Seu responsável será informado sobre esse estudo e deverá também autorizar a sua participação. A participação neste estudo é voluntária. Você e seus responsáveis não terão nenhum gasto com a participação no estudo. Vocês têm o direito de escolher não fazer parte ou desistir do estudo em qualquer momento, sem perda de qualquer benefício a que têm direito em seu centro de tratamento.

Você tem hemofilia A e irá participar do tratamento de imunotolerância porque desenvolveu inibidores. Os inibidores são anticorpos contra o fator VIII presente no concentrado que você recebe para tratar a hemofilia. Os anticorpos são uma defesa do organismo e fazem parte do nosso sistema imunológico, mas nesse caso eles podem atrapalhar o tratamento dos pacientes. Nem todo mundo desenvolve esses anticorpos, e alguns pacientes não têm sucesso no tratamento de imunotolerância. Ainda não se sabe por que alguns pacientes respondem e outros não respondem ao tratamento, e queremos entender porque isso acontece.

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a eficiência do tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e o papel do DNA (molécula herdada dos seus pais) no desenvolvimento desses anticorpos. O DNA de cada pessoa é composto por quatro letras (A,T,C e G) chamados nucleotídeos. A sequência dessas letras forma palavras (genes), e essas palavras determinam quais serão as proteínas fabricadas pelo nosso corpo. Para atingir esse objetivo, vamos precisar fazer algumas análises no seu sangue e consultar os seus prontuários, onde o médico anota informações sobre você sempre que comparece para uma consulta.

Se você concordar em participar deste estudo, você será solicitado a ceder um pouco de sangue (20mL) para exames laboratoriais. Serão feitas duas coletas de sangue: uma antes de iniciar o tratamento de imunotolerância (10mL) e outra no final do tratamento (10mL). Este material será separado e estocado no laboratório de Hematologia Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e no Laboratório de Pesquisa no Hemocentro de Belo Horizonte da Fundação Hemominas e será usado apenas para os fins propostos nesta pesquisa. A amostra de sangue coletada será utilizada para dosagens de moléculas envolvidas na resposta imune (anticorpos, citocinas e micropartículas). Também será utilizada para analisar regiões específicas do DNA que podem estar envolvidas com o desenvolvimento de inibidores. Essas regiões contêm informações de: I) genes que participam normalmente da regulação do nosso sistema imunológico, II) genes responsáveis por transporte de substâncias entre as células, III) regiões próximas a esses genes que podem ser importantes (como as que determinam a quantidade que produzimos dessas proteínas, e o gene da lactase, que digere o açúcar do leite que bebemos), assim como IV) marcadores que podem nos dizer o tanto de DNA de europeus, africanos e índios que herdamos dos nossos pais e avós. Também queremos analisar quais mutações (letras diferentes) existem no gene do fator VIII (responsável por sua doença) e de outro fator de coagulação, o von Willebrand. Uma parte da sua amostra será enviada para o Laboratório Multiusuário de Genômica da Universidade Federal de Minas Gerais, na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais. Lá eles farão as análises do seu DNA por uma técnica chamada sequenciamento, definindo em detalhes toda a sequência de letras e palavras dessas regiões. A amostra excedente será descartada após as análises genéticas pela equipe responsável pelo Laboratório Multiusuário de Genômica. Outra parte da sua amostra ficará armazenada na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, sob os cuidados da Professora Suely Meireles Rezende. Na Faculdade de Medicina também poderemos realizar o sequenciamento do DNA ou a técnica de genotipagem (que procura apenas por letras

específicas) para confirmar as mutações encontradas no Laboratório Multiusuário de Genômica, ou complementar as análises que não funcionaram.

Ao aceitar participar deste projeto, você também autoriza a consulta do seu prontuário médico pela equipe de pesquisadores. Os pesquisadores consultarão os registros (prontuários) para conhecer e analisar dados como (I) a sua idade quando do início do tratamento, (II) quantidade de FVIII infundido em você, (III) motivo da infusão de FVIII, (IV) tipo de FVIII utilizado no seu tratamento, (V) histórico das suas dosagens de inibidor, (VI) seu pico histórico de inibidores em Unidades de Bethesda/mL e (VII) quantidade e tipos hemorragias que você teve durante o tratamento. Os resultados dos testes genéticos, quando disponíveis, serão repassados a você pelo médico do estudo e anexados ao prontuário. Os resultados de análise do sistema imunológico não serão repassados a você, pois eles não alteram o seu tratamento. Mesmo assim, caso você tenha interesse, você pode solicitar os resultados à equipe do projeto de pesquisa. Os riscos e desconfortos deste estudo incluem o desconforto de coletar o sangue (dor da picada de uma agulha e uma pequena chance de cor roxa no local da punção) e quebra de confidencialidade. Para minimizar esses riscos, apenas profissional técnico treinado fará a coleta da amostra. Além disso, apenas pesquisadores autorizados e treinados terão acesso ao seu prontuário. As suas amostras serão destruídas ao final do projeto e nós não guardaremos mais nada no laboratório. Você não terá nenhum benefício direto do estudo, mas os resultados poderão ser importantes para o tratamento de outros pacientes no futuro. Os seus dados genéticos serão mantidos em sigilo pela equipe da pesquisa e não repassaremos essas informações para outras pessoas. Os resultados dos exames genéticos não serão fornecidos a terceiros como, por exemplo: seguradoras, empregadores, supervisores hierárquicos, entre outros. Vamos garantir a privacidade dos dados. As suas informações ficarão protegidas em computadores com senha e os dados serão codificados para que você não seja identificado. Você tem garantia de aconselhamento genético ao final do estudo, e pode nos procurar caso queira esclarecimentos sobre os dados genéticos. Você tem direito de receber os resultados dos seus exames genéticos, bastando solicitá-los à equipe do projeto.

Você não será identificado quando o sangue coletado ou os registros médicos forem utilizados, seja para propósitos de publicação científica ou educativa. Ao assinar este Termo de Assentimento, você autoriza a leitura e acompanhamento dos seus prontuários médicos. Na divulgação dos resultados, o seu nome não será mostrado, garantindo a você sigilo e privacidade. Você tem garantia de ressarcimento de suas despesas (transporte, alimentação, etc.) caso compareça ao centro de tratamento para fins exclusivos da pesquisa. Você tem garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Depois que você for incluído na pesquisa, caso você queira desistir da sua participação, você deve informar a equipe do projeto por escrito, em documento assinado. Caso desista de participar, as amostras serão descartadas. As suas amostras ficarão armazenadas na Universidade Federal de Minas Gerais e na Fundação Hemominas e poderão, no futuro, serem utilizadas para outros testes. Caso isso aconteça, um novo projeto de pesquisa será submetido para análise pelo sistema CEP-CONEP e um novo assentimento deverá ser assinado. Não realizaremos nenhuma análise nas suas amostras sem seu assentimento.

Você pode consultar seu médico a qualquer momento sobre esse projeto. Os contatos do seu médico estão abaixo. Além disso, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde recebe tratamento. O CEP protege os participantes de pesquisa e está aberto a tirar as suas dúvidas. Os contatos do CEP também estão listados ao final deste documento.

Este Termo de Assentimento deverá ser rubricado em todas as folhas e assinado na última folha por você e pelo pesquisador responsável pelo projeto. Este Termo de Assentimento será elaborado em duas vias, sendo uma do pesquisador e outra do participante.

**TA - TERMO DE ASSENTIMENTO PARA PESQUISA CIENTÍFICA (PACIENTE ENTRE 12 A 17 ANOS QUE JÁ FINALIZOU PROTOCOLO DE IMUNOTOLERÂNCIA)**

Projeto: Avaliação de fatores associados à resposta ao tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A congênita e inibidor

Gostaríamos de convidar você para participar de um projeto de pesquisa. Seu responsável será informado sobre esse estudo e deverá também autorizar a sua participação. A participação neste estudo é voluntária. Você e seus responsáveis não terão nenhum gasto com a participação no estudo. Vocês têm o direito de escolher não fazer parte ou desistir do estudo em qualquer momento, sem perda de qualquer benefício a que têm direito em seu centro de tratamento.

Você tem hemofilia A e participou do tratamento de imunotolerância porque desenvolveu inibidores. Os inibidores são anticorpos contra o fator VIII presente no concentrado que você recebe para tratar a hemofilia. Os anticorpos são uma defesa do organismo e fazem parte do nosso sistema imunológico, mas nesse caso eles podem atrapalhar o tratamento dos pacientes. Nem todo mundo desenvolve esses anticorpos, e alguns pacientes não têm sucesso no tratamento de imunotolerância. Ainda não se sabe por que alguns pacientes respondem e outros não respondem ao tratamento, e queremos entender porque isso acontece.

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a eficiência do tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e o papel do DNA (molécula herdada dos seus pais) no desenvolvimento desses anticorpos. O DNA de cada pessoa é composto por quatro letras (A,T,C e G) chamados nucleotídeos. A sequência dessas letras forma palavras (genes), e essas palavras determinam quais serão as proteínas fabricadas pelo nosso corpo. Para atingir esse objetivo, vamos precisar fazer algumas análises no seu sangue e consultar os seus prontuários, onde o médico anota informações sobre você sempre que comparece para uma consulta.

Se você concordar em participar deste estudo, você será solicitado a ceder um pouco de sangue (10mL) para exames laboratoriais. Este material será separado e estocado no laboratório de Hematologia Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e no Laboratório de Pesquisa no Hemocentro de Belo Horizonte da Fundação Hemominas e será usado apenas para os fins propostos nesta pesquisa. A amostra de sangue coletada será utilizada para dosagens de moléculas envolvidas na resposta imune (anticorpos, citocinas e micropartículas). Também será utilizada para analisar regiões específicas do DNA que podem estar envolvidas com o desenvolvimento de inibidores. Essas regiões contêm informações de: I) genes que participam normalmente da regulação do nosso sistema imunológico, II) genes responsáveis por transporte de substâncias entre as células, III) regiões próximas a esses genes que podem ser importantes (como as que determinam a quantidade que produzimos dessas proteínas, e o gene da lactase, que digere o açúcar do leite que bebemos), assim como IV) marcadores que podem nos dizer o tanto de DNA de europeus, africanos e índios que herdamos dos nossos pais e avós. Também queremos analisar quais mutações (letras diferentes) existem no gene do fator VIII (responsável por sua doença) e de outro fator de coagulação, o von Willebrand. Uma parte da sua amostra será enviada para o Laboratório Multiusuário de Genômica da Universidade Federal de Minas Gerais, na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais. Lá eles farão as análises do seu DNA por uma técnica chamada sequenciamento, definindo em detalhes toda a sequência de letras e palavras dessas regiões. A amostra excedente será descartada após as análises genéticas pela equipe responsável pelo Laboratório Multiusuário de Genômica. Outra parte da sua amostra ficará armazenada na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, sob os cuidados da Professora Suely Meireles Rezende. Na Faculdade de Medicina também poderemos realizar o sequenciamento do DNA ou a técnica de genotipagem (que procura apenas por letras

específicas) para confirmar as mutações encontradas no Laboratório Multiusuário de Genômica, ou complementar as análises que não funcionaram.

Ao aceitar participar deste projeto, você também autoriza a consulta do seu prontuário médico pela equipe de pesquisadores. Os pesquisadores consultarão os registros (prontuários) para conhecer e analisar dados como (I) a sua idade quando do início do tratamento, (II) quantidade de FVIII infundido em você, (III) motivo da infusão de FVIII, (IV) tipo de FVIII utilizado no seu tratamento, (V) histórico das suas dosagens de inibidor, (VI) seu pico histórico de inibidores em Unidades de Bethesda/mL e (VII) quantidade e tipos hemorragias que você teve durante o tratamento. Os resultados dos testes genéticos, quando disponíveis, serão repassados a você pelo médico do estudo e anexados ao prontuário. Os resultados de análise do sistema imunológico não serão repassados a você, pois eles não alteram o seu tratamento. Mesmo assim, caso você tenha interesse, você pode solicitar os resultados à equipe do projeto de pesquisa. Os riscos e desconfortos deste estudo incluem o desconforto de coletar o sangue (dor da picada de uma agulha e uma pequena chance de cor roxa no local da punção) e quebra de confidencialidade. Para minimizar esses riscos, apenas profissional técnico treinado fará a coleta da amostra. Além disso, apenas pesquisadores autorizados e treinados terão acesso ao seu prontuário. As suas amostras serão destruídas ao final do projeto e nós não guardaremos mais nada no laboratório. Você não terá nenhum benefício direto do estudo, mas os resultados poderão ser importantes para o tratamento de outros pacientes no futuro. Os seus dados genéticos serão mantidos em sigilo pela equipe da pesquisa e não repassaremos essas informações para outras pessoas. Os resultados dos exames genéticos não serão fornecidos a terceiros como, por exemplo: seguradoras, empregadores, supervisores hierárquicos, entre outros. Vamos garantir a privacidade dos dados. As suas informações ficarão protegidas em computadores com senha e os dados serão codificados para que você não seja identificado. Você tem garantia de aconselhamento genético ao final do estudo, e pode nos procurar caso queira esclarecimentos sobre os dados genéticos. Você tem direito de receber os resultados dos seus exames genéticos, bastando solicitá-los à equipe do projeto.

Você não será identificado quando o sangue coletado ou os registros médicos forem utilizados, seja para propósitos de publicação científica ou educativa. Ao assinar este Termo de Assentimento, você autoriza a leitura e acompanhamento dos seus prontuários médicos. Na divulgação dos resultados, o seu nome não será mostrado, garantindo a você sigilo e privacidade. Você tem garantia de ressarcimento de suas despesas (transporte, alimentação, etc.) caso compareça ao centro de tratamento para fins exclusivos da pesquisa. Você tem garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Depois que você for incluído na pesquisa, caso você queira desistir da sua participação, você deve informar a equipe do projeto por escrito, em documento assinado. Caso desista de participar, as amostras serão descartadas. As suas amostras ficarão armazenadas na Universidade Federal de Minas Gerais e na Fundação Hemominas e poderão, no futuro, serem utilizadas para outros testes. Caso isso aconteça, um novo projeto de pesquisa será submetido para análise pelo sistema CEP-CONEP e um novo assentimento deverá ser assinado. Não realizaremos nenhuma análise nas suas amostras sem seu assentimento.

Você pode consultar seu médico a qualquer momento sobre esse projeto. Os contatos do seu médico estão abaixo. Além disso, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde recebe tratamento. O CEP protege os participantes de pesquisa e está aberto a tirar as suas dúvidas. Os contatos do CEP também estão listados ao final deste documento.

Este Termo de Assentimento deverá ser rubricado em todas as folhas e assinado na última folha por você e pelo pesquisador responsável pelo projeto. Este Termo de Assentimento será elaborado em duas vias, sendo uma do pesquisador e outra do participante.

### Declaração de assentimento

Declaro que fui informado sobre os métodos e meios de coleta de material a ser utilizado, os problemas, riscos que podem vir a ocorrer em consequência da pesquisa. Dou meu assentimento de livre e espontânea vontade para que eu participe deste projeto de pesquisa.

Nome do participante: \_\_\_\_\_ Nº Prontuário: \_\_\_\_\_

Assinatura do participante

Data

Assinatura do pesquisador no centro

**Contato com os pesquisadores:** Daniel Chaves - Fundação Hemominas - (31) 3768-4587 - daniel.chaves@hemominas.mg.gov.br; Suely Rezende - UFMG - (31) 3409-9746 - srezende@medicina.ufmg.br; Doralice Tan - Hemocentro de Marília - (14) 3402-1744 - hemocentro@famema.br; Vivian Franco - Hemocentro de Santa Catarina - (48) 3251-9700 - viviankbf@hotmail.com; Iêda Pinto - Hemocentro do Pará - (91) 3110-6500 - iedapinto@hotmail.com; Rosângela Ribeiro - Hemocentro do Ceará - (85) 3101 2296 - rosangela.ar@uol.com.br; Maria do Rosário Roberti - Hemocentro de Goiás - (62) 3201-4564 - mariadorosrioroberti@gmail.com; Edvis Serafim - Hemocentro de Natal - (84) 3232-6753 - edvisserafim@hotmail.com; Maria Aline Cerqueira - Hemocentro do Piauí - (86) 98809-9300 - alinecerqueira@yahoo.com.br; Daniele Neves - Hemocentro de Rondônia - (69) 99930-4784 - danicafontes@yahoo.com.br; Leina Etto - Hemocentro da Paraíba - (83) 99986-9494 - leina.etto@gmail.com; Andrea Guimarães - Hemocentro S. J. do Rio Preto - (17) 98138-7107 - aagarciarp@hotmail.com; Sandra Vallin - Universidade Federal de São Paulo - (11) 99402-8112 - sandra.vallin23@unifesp.br; Fábila Callado - Hemocentro de Pernambuco - (81) 99952-9355 - fabiamrac@yahoo.com.br; Claudia Lorenzato - Hemocentro do Paraná - (41) 3281-4000 - csloren@terra.com.br; Monica Cerqueira - Hemocentro do Rio de Janeiro - (21) 2332-8611 - monicahcerqueira@gmail.com.

**Contato com os Comitês de Ética:** Fundação Hemominas - Telefone: (31) 3768 4587 - E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br - Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 321, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais; Universidade Federal de Minas Gerais - Telefone: (31) 3409 4592 - E-mail: coep@prpq.ufmg.br - Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, Sala 2005, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais; Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) - Telefone: (14) 3402 1744 - E-mail: cep@famema.br - Endereço: Av. Monte Carmelo, 800, Marília, São Paulo; Hemocentro de Santa Catarina - Telefone: (48) 3251 9826 - E-mail: cep.fns@hemosc.org.br - Endereço: Av. Othon Gama D'Éça, 756, Centro, Florianópolis, Santa Catarina; Hemocentro do Pará - Hospital Ophir Loyola - Telefone: (91) 3265 6645 - Endereço: Av. Magalhães Barata, 992, Belém, Pará; Secretaria de Saúde do Estado do Ceará - Telefone: (85) 3488 2137 - E-mail: cepesa@saude.ce.gov.br - Endereço: Av. Almirante Barroso, 600, Bloco E, Praia de Iracema, Fortaleza, Ceará; Secretaria de Saúde do Estado de Goiás - Telefone: (62) 3201 3810 - E-mail: ouvidoria@saude.go.gov.br - Endereço: Rua SC-1, 299, Parque Santa Cruz, Goiânia, Goiás; São José do Rio Preto - Telefone: (17) 3201 5813 - E-mail: cepfamerp@famerp.br - Endereço: Av. Brg. Faria Lima, 5416 - Vila São Pedro, São José do Rio Preto, São Paulo; UNIFESP - Telefone: (11) 5571 1062 - E-mail: cep@unifesp.edu.br - Endereço: Rua Francisco de Castro, 55, Vila Clementino, São Paulo, São Paulo; Hemocentro de Pernambuco - Telefone: (81) 3182-4771 - E-mail: cep@hemope.pe.gov.br - Endereço: Rua Joaquim Nabuco, 171 - Graças, Recife, Pernambuco. Secretaria de Saúde do Paraná - Telefone: (41) 3212-5871 - E-mail: vbacon@sesa.pr.gov.br - Endereço: Av. República Argentina, 4406 - Novo Mundo - Curitiba - Paraná. Hemocentro do Rio de Janeiro - Telefone: (21) 2332-8611 - E-mail: cep@hemorio.rj.gov.br - Endereço: R. Frei Caneca, 8 - Centro, Rio de Janeiro - Rio de Janeiro.

## APÊNDICE H – Termo de consentimento adulto – Projeto BRAZIT

Página 1 de 3

**TCLE - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA CIENTÍFICA  
(ADULTO QUE JÁ PARTICIPA DO PROTOCOLO DE IMUNOTOLERÂNCIA)**

Projeto: Avaliação de fatores associados à resposta ao tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A congênita e inibidor

Vimos pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido convidar você a participar de um projeto de pesquisa. A participação neste estudo é voluntária. Você não terá nenhum gasto com a participação no estudo. Você tem o direito de escolher não fazer parte ou desistir do estudo em qualquer momento, sem perda de qualquer benefício a que tem direito em seu centro de tratamento.

Você tem hemofilia A e participa do tratamento de imunotolerância porque desenvolveu inibidores. Os inibidores são anticorpos contra o fator VIII presente no concentrado que você recebe para tratar a hemofilia. Os anticorpos são uma defesa do organismo e fazem parte do seu sistema imunológico, mas nesse caso eles podem atrapalhar o tratamento dos pacientes. Nem todo mundo desenvolve esses anticorpos, e alguns pacientes não têm sucesso no tratamento de imunotolerância. Ainda não se sabe por que alguns pacientes respondem e outros não respondem ao tratamento, e queremos entender porque isso acontece.

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a eficiência do tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e o papel do DNA (molécula herdada dos seus pais) no desenvolvimento desses anticorpos. O DNA de cada pessoa é composto por quatro letras (A,T,C e G) chamados nucleotídeos. A sequência dessas letras forma palavras (genes), e essas palavras determinam quais serão as proteínas fabricadas pelo nosso corpo. Para atingir esse objetivo, vamos precisar fazer algumas análises no seu sangue e consultar seus prontuários, onde o médico anota informações sobre você sempre que você vem para uma consulta.

Se você concordar em participar deste estudo, você será solicitado a ceder um pouco de sangue (10mL) para exames laboratoriais quando terminar o tratamento de imunotolerância. Este material será separado e estocado no laboratório de Hematologia Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e no Laboratório de Pesquisa no Hemocentro de Belo Horizonte da Fundação Hemominas e será usado apenas para os fins propostos nesta pesquisa. A amostra de sangue coletada será utilizada para dosagens de moléculas envolvidas na resposta imune (anticorpos, citocinas e micropartículas). Também será utilizada para analisar regiões específicas do DNA que podem estar envolvidas com o desenvolvimento de inibidores. Essas regiões contêm informações de: I) genes que participam normalmente da regulação do nosso sistema imunológico, II) genes responsáveis por transporte de substâncias entre as células, III) regiões próximas a esses genes que podem ser importantes (como as que determinam a quantidade que produzimos dessas proteínas, e o gene da lactase, que digere o açúcar do leite que bebemos), assim como IV) marcadores que podem nos dizer o tanto de DNA de europeus, africanos e índios que herdamos dos nossos pais e avós. Também queremos analisar quais mutações (letras diferentes) existem no gene do fator VIII (responsável por sua doença) e de outro fator de coagulação, o von Willebrand. Uma parte da sua amostra será enviada para o Laboratório Multiusuário de Genômica da Universidade Federal de Minas Gerais, na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais. Lá eles farão as análises do seu DNA por uma técnica chamada sequenciamento, definindo em detalhes toda a sequência de letras e palavras dessas regiões. A amostra excedente será descartada após as análises genéticas pela equipe responsável pelo Laboratório Multiusuário de Genômica. Outra parte da sua amostra ficará armazenada na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, sob os cuidados da Professora Suely Meireles Rezende. Na Faculdade de Medicina também poderemos realizar o sequenciamento do DNA ou a técnica de genotipagem (que procura apenas por letras específicas) para confirmar as mutações encontradas no Laboratório Multiusuário de Genômica, ou complementar as análises que não funcionaram.

Ao aceitar participar deste projeto, você também autoriza a consulta do seu prontuário médico pela equipe de pesquisadores. Os pesquisadores consultarão os registros (prontuários) para conhecer e analisar dados como (I) sua idade quando do início do tratamento, (II) quantidade de FVIII infundido em você, (III) motivo da infusão de FVIII, (IV) tipo de FVIII utilizado no seu tratamento, (V) histórico de suas dosagens de inibidor, (VI) seu pico histórico de inibidores em Unidades de Bethesda/mL e (VII) quantidade e tipos de hemorragias que você teve durante o tratamento. Os resultados dos testes genéticos, quando disponíveis, serão repassados a você pelo médico do estudo e anexados ao prontuário. Os resultados de análise do sistema imunológico não serão repassados a você, pois eles não alteram o seu tratamento. Mesmo assim, caso você tenha interesse, você pode solicitar os resultados à equipe do projeto de pesquisa. Os riscos e desconfortos deste estudo incluem o desconforto de coletar o sangue (dor da picada de uma agulha e uma pequena chance de cor roxa no local da punção) e quebra de confidencialidade. Para minimizar esses riscos, apenas profissional técnico treinado fará a coleta da amostra. Além disso, apenas pesquisadores autorizados e treinados terão acesso ao seu prontuário. As suas amostras serão destruídas ao final do projeto e nós não guardaremos mais nada no laboratório. Você não terá nenhum benefício direto do estudo, mas os resultados poderão ser importantes para o tratamento de outros pacientes no futuro. Os seus dados genéticos serão mantidos em sigilo pela equipe da pesquisa e não repassaremos essas informações para outras pessoas. Os resultados dos exames genéticos não serão fornecidos a terceiros como, por exemplo: seguradoras, empregadores, supervisores hierárquicos, entre outros. Vamos garantir a privacidade dos seus dados. Suas informações ficarão protegidas em computadores com senha e os seus dados serão codificados para que você não seja identificado. Você tem garantia de aconselhamento genético ao final do estudo, e pode nos procurar caso queira esclarecimentos sobre seus dados genéticos. Você tem direito de receber os resultados dos seus exames genéticos, bastando solicitá-los à equipe do projeto.

Você não será identificado quando o sangue coletado ou os registros médicos forem utilizados, seja para propósitos de publicação científica ou educativa. Ao assinar este consentimento informado, você autoriza a leitura e acompanhamento dos seus prontuários médicos. Na divulgação dos resultados, o seu nome não será mostrado, garantindo a você sigilo e privacidade. Você terá garantia de ressarcimento de suas despesas (transporte, alimentação, etc.) caso compareça ao centro de tratamento para fins exclusivos da pesquisa. Você tem garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Depois que você for incluído na pesquisa, caso você queira desistir da sua participação, você deve informar a equipe do projeto por escrito, em documento assinado. Caso desista de participar suas amostras serão descartadas. Suas amostras ficarão armazenadas na Universidade Federal de Minas Gerais e na Fundação Hemominas e poderão, no futuro, serem utilizadas para outros testes. Caso isso aconteça, um novo projeto de pesquisa será submetido para análise pelo sistema CEP-CONEP e um novo consentimento deverá ser assinado. Não realizaremos nenhuma análise em suas amostras sem seu consentimento.

Você pode consultar seu médico a qualquer momento sobre esse projeto. Os contatos do seu médico estão abaixo. Além disso, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde você recebe seu tratamento. O CEP protege os participantes e está aberto a tirar as suas dúvidas. Os contatos do CEP também estão listados ao final desse documento.

Este Termo de Consentimento deverá ser rubricado em todas as folhas e assinado na última folha por você e pelo pesquisador responsável pelo projeto. Este Termo de Consentimento será elaborado em duas vias, sendo uma do pesquisador e outra do participante.

**TCLE - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA CIENTÍFICA  
(ADULTO QUE IRÁ PARTICIPAR DO PROTOCOLO DE IMUNOTOLERÂNCIA)**

Projeto: Avaliação de fatores associados à resposta ao tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A congênita e inibidor

Vimos pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido convidar você a participar de um projeto de pesquisa. A participação neste estudo é voluntária. Você não terá nenhum gasto com a participação no estudo. Você tem o direito de escolher não fazer parte ou desistir do estudo em qualquer momento, sem perda de qualquer benefício a que tem direito em seu centro de tratamento.

Você tem hemofilia A e irá participar do tratamento de imunotolerância porque desenvolveu inibidores. Os inibidores são anticorpos contra o fator VIII presente no concentrado que você recebe para tratar a hemofilia. Os anticorpos são uma defesa do organismo e fazem parte do seu sistema imunológico, mas nesse caso eles podem atrapalhar o tratamento dos pacientes. Nem todo mundo desenvolve esses anticorpos, e alguns pacientes não têm sucesso no tratamento de imunotolerância e ainda não se sabe por que alguns pacientes respondem e outros não respondem ao tratamento e queremos entender porque isso acontece.

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a eficiência do tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e o papel do DNA (molécula herdada dos seus pais) no desenvolvimento desses anticorpos. O DNA de cada pessoa é composto por quatro letras (A,T,C e G) chamados nucleotídeos. A sequência dessas letras forma palavras (genes), e essas palavras determinam quais serão as proteínas fabricadas pelo nosso corpo. Para atingir esse objetivo, vamos precisar fazer algumas análises no seu sangue e consultar seus prontuários, onde o médico anota informações sobre você sempre que você vem para uma consulta.

Se você concordar em participar deste estudo, você será solicitado a ceder um pouco de sangue (20mL). Serão feitas duas coletas de sangue: uma antes de iniciar o tratamento de imunotolerância (10mL) e outra no final do tratamento (10mL). Este material será separado e estocado no laboratório de Hematologia Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e no Laboratório de Pesquisa no Hemocentro de Belo Horizonte da Fundação Hemominas e será usado apenas para os fins propostos nesta pesquisa. A amostra de sangue coletada será utilizada para dosagens de moléculas envolvidas na resposta imune (anticorpos, citocinas e micropartículas). Também será utilizada para analisar regiões específicas do DNA que podem estar envolvidas com o desenvolvimento de inibidores. Essas regiões contêm informações de: I) genes que participam normalmente da regulação do nosso sistema imunológico, II) genes responsáveis por transporte de substâncias entre as células, III) regiões próximas a esses genes que podem ser importantes (como as que determinam a quantidade que produzimos dessas proteínas, e o gene da lactase, que digere o açúcar do leite que bebemos), assim como IV) marcadores que podem nos dizer o tanto de DNA de europeus, africanos e índios que herdamos dos nossos pais e avós. Também queremos analisar quais mutações (letras diferentes) existem no gene do fator VIII (responsável por sua doença) e de outro fator de coagulação, o von Willebrand. Uma parte da sua amostra será enviada para o Laboratório Multiusuário de Genômica da Universidade Federal de Minas Gerais, na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais. Lá eles farão as análises do seu DNA por uma técnica chamada sequenciamento, definindo em detalhes toda a sequência de letras e palavras dessas regiões. A amostra excedente será descartada após as análises genéticas pela equipe responsável pelo Laboratório Multiusuário de Genômica. Outra parte da sua amostra ficará armazenada na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, sob os cuidados da Professora Suely Meireles Rezende. Na Faculdade de Medicina também poderemos realizar o sequenciamento do DNA ou a técnica de genotipagem (que procura apenas por letras

específicas) para confirmar as mutações encontradas no Laboratório Multiusuário de Genômica, ou complementar as análises que não funcionaram.

Ao aceitar participar deste projeto, você também autoriza a consulta do seu prontuário médico pela equipe de pesquisadores. Os pesquisadores consultarão os registros (prontuários) para conhecer e analisar dados como (I) a sua idade quando do iniciado tratamento, (II) quantidade de FVIII infundido em você, (III) motivo da infusão de FVIII, (IV) tipo de FVIII utilizado no seu tratamento, (V) histórico das suas dosagens de inibidor, (VI) seu pico histórico de inibidores em Unidades de Bethesda/mL e (VII) quantidade e tipos hemorragias que você teve durante o tratamento. Os resultados dos testes genéticos, quando disponíveis, serão repassados a você pelo médico do estudo e anexados ao seu prontuário. Os resultados de análise do sistema imunológico não serão repassados a você, pois eles não alteram o seu tratamento. Mesmo assim, caso você tenha interesse, você pode solicitar os resultados à equipe do projeto de pesquisa. Os riscos e desconfortos deste estudo incluem o desconforto de coletar o sangue (dor da picada de uma agulha e uma pequena chance de cor roxa no local da punção) e quebra de confidencialidade. Para minimizar esses riscos, apenas profissional técnico treinado fará as coletas das suas amostras. Além disso, apenas pesquisadores autorizados e treinados terão acesso ao seu prontuário. As suas amostras serão destruídas ao final do projeto e nós não guardaremos mais nada no laboratório. Você não terá nenhum benefício direto do estudo, mas os resultados poderão ser importantes para o tratamento de outros pacientes no futuro. Os seus dados genéticos serão mantidos em sigilo pela equipe da pesquisa e não repassaremos essas informações para outras pessoas. Os resultados dos exames genéticos não serão fornecidos a terceiros como, por exemplo: seguradoras, empregadores, supervisores hierárquicos, entre outros. Vamos garantir a privacidade dos seus dados. Suas informações ficarão protegidas em computadores com senha e os seus dados serão codificados para que você não seja identificado. Você tem garantia de aconselhamento genético ao final do estudo, e pode nos procurar caso queira esclarecimentos sobre seus dados genéticos. Você tem direito de receber os resultados dos seus exames genéticos, bastando solicitá-los à equipe do projeto.

Você não será identificado quando o sangue coletado ou os registros médicos forem utilizados, seja para propósitos de publicação científica ou educativa. Ao assinar este consentimento informado, você autoriza a leitura e acompanhamento dos seus prontuários médicos. Na divulgação dos resultados, o seu nome não será mostrado, garantindo a você sigilo e privacidade. Você terá garantia de ressarcimento de suas despesas (transporte, alimentação, etc.) caso compareça ao centro de tratamento para fins exclusivos da pesquisa. Você tem garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Depois que você for incluído na pesquisa, caso você queira desistir da sua participação, você deve informar a equipe do projeto por escrito, em documento assinado. Caso desista de participar suas amostras serão descartadas. Suas amostras ficarão armazenadas na Universidade Federal de Minas Gerais e na Fundação Hemominas e poderão, no futuro, serem utilizadas para outros testes. Caso isso aconteça, um novo projeto de pesquisa será submetido para análise pelo sistema CEP-CONEP e um novo consentimento deverá ser assinado por você. Não realizaremos nenhuma análise em suas amostras sem seu consentimento.

Você pode consultar seu médico a qualquer momento sobre esse projeto. Os contatos do seu médico estão abaixo. Além disso, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde você recebe seu tratamento. O CEP protege os participantes e está aberto a tirar as suas dúvidas. Os contatos do CEP também estão listados ao final desse documento.

Este Termo de Consentimento deverá ser rubricado em todas as folhas e assinado na última folha por você pelo pesquisador responsável pelo projeto. Este Termo de Consentimento será elaborado em duas vias, sendo uma do pesquisador e outra do participante.

**TCLE - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA CIENTÍFICA  
(ADULTO QUE JÁ REALIZOU PROTOCOLO DE IMUNOTOLERÂNCIA)**

Projeto: Avaliação de fatores associados à resposta ao tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A congênita e inibidor

Vimos pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido convidar você a participar de um projeto de pesquisa. A participação neste estudo é voluntária. Você não terá nenhum gasto com a participação no estudo. Você tem o direito de escolher não fazer parte ou desistir do estudo em qualquer momento, sem perda de qualquer benefício a que tem direito em seu centro de tratamento.

Você tem hemofilia A e participou do tratamento de imunotolerância porque desenvolveu inibidores. Os inibidores são anticorpos contra o fator VIII presente no concentrado que você recebe para tratar a hemofilia. Os anticorpos são uma defesa do organismo e fazem parte do seu sistema imunológico, mas nesse caso eles podem atrapalhar o tratamento dos pacientes. Nem todo mundo desenvolve esses anticorpos, e alguns pacientes não têm sucesso no tratamento de imunotolerância. Ainda não se sabe por que alguns pacientes respondem e outros não respondem ao tratamento, e queremos entender porque isso acontece.

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a eficiência do tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e o papel do DNA (molécula herdada dos seus pais) no desenvolvimento desses anticorpos. O DNA de cada pessoa é composto por quatro letras (A,T,C e G) chamados nucleotídeos. A sequência dessas letras forma palavras (genes), e essas palavras determinam quais serão as proteínas fabricadas pelo nosso corpo. Para atingir esse objetivo, vamos precisar fazer algumas análises no seu sangue e consultar seus prontuários, onde o médico anota informações sobre você sempre que você vem para uma consulta.

Se você concordar em participar deste estudo, você será solicitado a ceder um pouco de sangue (10mL) para exames laboratoriais. Este material será separado e estocado no laboratório de Hematologia Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e no Laboratório de Pesquisa no Hemocentro de Belo Horizonte da Fundação Hemominas e será usado apenas para os fins propostos nesta pesquisa. A amostra de sangue coletada será utilizada para dosagens de moléculas envolvidas na resposta imune (anticorpos, citocinas e micropartículas). Também será utilizada para analisar regiões específicas do DNA que podem estar envolvidas com o desenvolvimento de inibidores. Essas regiões contêm informações de: I) genes que participam normalmente da regulação do nosso sistema imunológico, II) genes responsáveis por transporte de substâncias entre as células, III) regiões próximas a esses genes que podem ser importantes (como as que determinam a quantidade que produzimos dessas proteínas, e o gene da lactase, que digere o açúcar do leite que bebemos), assim como IV) marcadores que podem nos dizer o tanto de DNA de europeus, africanos e índios que herdamos dos nossos pais e avós. Também queremos analisar quais mutações (letras diferentes) existem no gene do fator VIII (responsável por sua doença) e de outro fator de coagulação, o von Willebrand. Uma parte da sua amostra será enviada para o Laboratório Multiusuário de Genômica da Universidade Federal de Minas Gerais, na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais. Lá eles farão as análises do seu DNA por uma técnica chamada sequenciamento, definindo em detalhes toda a sequência de letras e palavras dessas regiões. A amostra excedente será descartada após as análises genéticas pela equipe responsável pelo Laboratório Multiusuário de Genômica. Outra parte da sua amostra ficará armazenada na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, sob os cuidados da Professora Suely Meireles Rezende. Na Faculdade de Medicina também poderemos realizar o sequenciamento do DNA ou a técnica de genotipagem (que procura apenas por letras específicas) para confirmar as mutações encontradas no Laboratório Multiusuário de Genômica, ou complementar as análises que não funcionaram.

Ao aceitar participar deste projeto, você também autoriza a consulta do seu prontuário médico pela equipe de pesquisadores. Os pesquisadores consultarão os registros (prontuários) para conhecer e analisar dados como (I) sua idade quando do início do tratamento, (II) quantidade de FVIII infundido em você, (III) motivo da infusão de FVIII, (IV) tipo de FVIII utilizado no seu tratamento, (V) histórico de suas dosagens de inibidor, (VI) seu pico histórico de inibidores em Unidades de Bethesda/mL e (VII) quantidade e tipos de hemorragias que você teve durante o tratamento. Os resultados dos testes genéticos, quando disponíveis, serão repassados a você pelo médico do estudo e anexados ao prontuário. Os resultados de análise do sistema imunológico não serão repassados a você, pois eles não alteram o seu tratamento. Mesmo assim, caso você tenha interesse, você pode solicitar os resultados à equipe do projeto de pesquisa. Os riscos e desconfortos deste estudo incluem o desconforto de coletar o sangue (dor da picada de uma agulha e uma pequena chance de cor roxa no local da punção) e quebra de confidencialidade. Para minimizar esses riscos, apenas profissional técnico treinado fará a coleta da amostra. Além disso, apenas pesquisadores autorizados e treinados terão acesso ao seu prontuário. As suas amostras serão destruídas ao final do projeto e nós não guardaremos mais nada no laboratório. Você não terá nenhum benefício direto do estudo, mas os resultados poderão ser importantes para o tratamento de outros pacientes no futuro. Os seus dados genéticos serão mantidos em sigilo pela equipe da pesquisa e não repassaremos essas informações para outras pessoas. Os resultados dos exames genéticos não serão fornecidos a terceiros como, por exemplo: seguradoras, empregadores, supervisores hierárquicos, entre outros. Vamos garantir a privacidade dos seus dados. Suas informações ficarão protegidas em computadores com senha e os seus dados serão codificados para que você não seja identificado. Você tem garantia de aconselhamento genético ao final do estudo, e pode nos procurar caso queira esclarecimentos sobre seus dados genéticos. Você tem direito de receber os resultados dos seus exames genéticos, bastando solicitá-los à equipe do projeto.

Você não será identificado quando o sangue coletado ou os registros médicos forem utilizados, seja para propósitos de publicação científica ou educativa. Ao assinar este consentimento informado, você autoriza a leitura e acompanhamento dos seus prontuários médicos. Na divulgação dos resultados, o seu nome não será mostrado, garantindo a você sigilo e privacidade. Você terá garantia de ressarcimento de suas despesas (transporte, alimentação, etc.) caso compareça ao centro de tratamento para fins exclusivos da pesquisa. Você tem garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Depois que você for incluído na pesquisa, caso você queira desistir da sua participação, você deve informar a equipe do projeto por escrito, em documento assinado. Caso desista de participar, seus dados não serão incluídos na análise e suas amostras serão descartadas. Suas amostras ficarão armazenadas na Universidade Federal de Minas Gerais e na Fundação Hemominas e poderão, no futuro, serem utilizadas para outros testes. Caso isso aconteça, um novo projeto de pesquisa será submetido para análise pelo sistema CEP-CONEP e um novo consentimento deverá ser assinado. Não realizaremos nenhuma análise em suas amostras sem seu consentimento.

Você pode consultar seu médico a qualquer momento sobre esse projeto. Os contatos do seu médico estão abaixo. Além disso, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde você recebe seu tratamento. O CEP protege os participantes e está aberto a tirar as suas dúvidas. Os contatos do CEP também estão listados ao final desse documento.

Este Termo de Consentimento deverá ser rubricado em todas as folhas e assinado na última folha por você e pelo pesquisador responsável pelo projeto. Este Termo de Consentimento será elaborado em duas vias, sendo uma do pesquisador e outra do participante.

### Declaração de consentimento

Declaro que fui informado sobre os métodos e meios de coleta de material a ser utilizado, os problemas, riscos que podem vir a ocorrer em consequência da pesquisa. Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade para que eu participe deste projeto de pesquisa.

Nome do participante: \_\_\_\_\_ Nº Prontuário: \_\_\_\_\_

Assinatura do participante

Data

Assinatura do pesquisador no centro

**Contato com os pesquisadores:** Daniel Chaves - Fundação Hemominas - (31) 3768-4587 - daniel.chaves@hemominas.mg.gov.br; Suely Rezende - UFMG - (31) 3409-9746 - srezende@medicina.ufmg.br; Doralice Tan - Hemocentro de Marília - (14) 3402-1744 - hemocentro@famema.br; Vivian Franco - Hemocentro de Santa Catarina - (48) 3251-9700 - viviankbf@hotmail.com; Iêda Pinto - Hemocentro do Pará - (91) 3110-6500 - iedapinto@hotmail.com; Rosângela Ribeiro - Hemocentro do Ceará - (85) 3101 2296 - rosangela.ar@uol.com.br; Maria do Rosário Roberti - Hemocentro de Goiás - (62) 3201-4564 - mariadorosrioroberti@gmail.com; Edvis Serafim - Hemocentro de Natal - (84) 3232-6753 - edvisserafim@hotmail.com; Maria Aline Cerqueira - Hemocentro do Piauí - (86) 98809-9300 - alinecerqueira@yahoo.com.br; Daniele Neves - Hemocentro de Rondônia - (69) 99930-4784 - danicafontes@yahoo.com.br; Leina Etto - Hemocentro da Paraíba - (83) 99986-9494 - leina.etto@gmail.com; Andrea Guimarães - Hemocentro S. J. do Rio Preto - (17) 98138-7107 - aagarcia@hotmai.com; Sandra Vallin - Universidade Federal de São Paulo - (11) 99402-8112 - sandra.vallin23@unifesp.br; Fábila Callado - Hemocentro de Pernambuco - (81) 99952-9355 - fabiamrac@yahoo.com.br; Claudia Lorenzato - Hemocentro do Paraná - (41) 3281-4000 - csloren@terra.com.br; Monica Cerqueira - Hemocentro do Rio de Janeiro - (21) 2332-8611 - monicahcerqueira@gmail.com.

**Contato com os Comitês de Ética:** Fundação Hemominas - Telefone: (31) 3768 4587 - E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br - Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 321, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais; Universidade Federal de Minas Gerais - Telefone: (31) 3409 4592 - E-mail: coep@prpq.ufmg.br - Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, Sala 2005, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais; Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) - Telefone: (14) 3402 1744 - E-mail: cep@famema.br - Endereço: Av. Monte Carmelo, 800, Marília, São Paulo; Hemocentro de Santa Catarina - Telefone: (48) 3251 9826 - E-mail: cep.fns@hemosc.org.br - Endereço: Av. Othon Gama D'Eça, 756, Centro, Florianópolis, Santa Catarina; Hemocentro do Pará - Hospital Ophir Loyola - Telefone: (91) 3265 6645 - Endereço: Av. Magalhães Barata, 992, Belém, Pará; Secretaria de Saúde do Estado do Ceará - Telefone: (85) 3488 2137 - E-mail: cepsesa@saude.ce.gov.br - Endereço: Av. Almirante Barroso, 600, Bloco E, Praia de Iracema, Fortaleza, Ceará; Secretaria de Saúde do Estado de Goiás - Telefone: (62) 3201 3810 - E-mail: ouvidoria@saude.go.gov.br - Endereço: Rua SC-1, 299, Parque Santa Cruz, Goiânia, Goiás; São José do Rio Preto - Telefone: (17) 3201 5813 - E-mail: cepfamerp@famerp.br - Endereço: Av. Brg. Faria Lima, 5416 - Vila São Pedro, São José do Rio Preto, São Paulo; UNIFESP - Telefone: (11) 5571 1062 - E-mail: cep@unifesp.edu.br - Endereço: Rua Francisco de Castro, 55, Vila Clementino, São Paulo, São Paulo; Hemocentro de Pernambuco - Telefone: (81) 3182-4771 - E-mail: cep@hemope.pe.gov.br - Endereço: Rua Joaquim Nabuco, 171 - Graças, Recife, Pernambuco. Secretaria de Saúde do Paraná - Telefone: (41) 3212-5871 - E-mail: vbacon@sesa.pr.gov.br - Endereço: Av. República Argentina, 4406 - Novo Mundo - Curitiba - Paraná. Hemocentro do Rio de Janeiro - Telefone: (21) 2332-8611 - E-mail: cep@hemorio.rj.gov.br - Endereço: R. Frei Caneca, 8 - Centro, Rio de Janeiro - Rio de Janeiro.

APÊNDICE I – Termo de consentimento para adulto responsável por criança –  
Projeto BRAZIT

Página 1 de 3

**TCLE - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA CIENTÍFICA  
(RESPONSÁVEL POR PACIENTE QUE JÁ PARTICIPA DO PROTOCOLO DE IMUNOTOLERÂNCIA)**

Projeto: Avaliação de fatores associados à resposta ao tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A congênita e inibidor

Vimos pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido convidar a criança pela qual você é responsável a participar de um projeto de pesquisa. A participação neste estudo é voluntária. Você e a criança não terão nenhum gasto com a participação no estudo. Vocês têm o direito de escolher não fazer parte ou desistir do estudo em qualquer momento, sem perda de qualquer benefício a que têm direito em seu centro de tratamento.

A criança pela qual você é responsável tem hemofilia A e participa do tratamento de imunotolerância porque desenvolveu inibidores. Os inibidores são anticorpos contra o fator VIII presente no concentrado que a criança recebe para tratar a hemofilia. Os anticorpos são uma defesa do organismo e fazem parte do nosso sistema imunológico, mas nesse caso eles podem atrapalhar o tratamento dos pacientes. Nem todo mundo desenvolve esses anticorpos, e alguns pacientes não têm sucesso no tratamento de imunotolerância. Ainda não se sabe por que alguns pacientes respondem e outros não respondem ao tratamento, e queremos entender porque isso acontece.

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a eficiência do tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e o papel do DNA (molécula herdada dos pais) no desenvolvimento desses anticorpos. O DNA de cada pessoa é composto por quatro letras (A,T,C e G) chamados nucleotídeos. A sequência dessas letras forma palavras (genes), e essas palavras determinam quais serão as proteínas fabricadas pelo nosso corpo. Para atingir esse objetivo, vamos precisar fazer algumas análises no sangue da criança e consultar os prontuários dela, onde o médico anota informações sobre ela sempre que comparece para uma consulta.

Se vocês concordarem em participar deste estudo, será solicitado que a criança ceda um pouco de sangue (10mL) para exames laboratoriais quando terminar o tratamento de imunotolerância. Caso a criança seja menor de 5 anos, a coleta de sangue será de apenas 5mL. Este material será separado e estocado no laboratório de Hematologia Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e no Laboratório de Pesquisa no Hemocentro de Belo Horizonte da Fundação Hemominas e será usado apenas para os fins propostos nesta pesquisa. A amostra de sangue coletada será utilizada para dosagens de moléculas envolvidas na resposta imune (anticorpos, citocinas e micropartículas). Também será utilizada para analisar regiões específicas do DNA que podem estar envolvidas com o desenvolvimento de inibidores. Essas regiões contêm informações de: I) genes que participam normalmente da regulação do nosso sistema imunológico, II) genes responsáveis por transporte de substâncias entre as células, III) regiões próximas a esses genes que podem ser importantes (como as que determinam a quantidade que produzimos dessas proteínas, e o gene da lactase, que digere o açúcar do leite que bebemos), assim como IV) marcadores que podem nos dizer o tanto de DNA de europeus, africanos e índios que herdamos dos nossos pais e avós. Também queremos analisar quais mutações (letras diferentes) existem no gene do fator VIII (responsável por sua doença) e de outro fator de coagulação, o von Willebrand. Uma parte da amostra será enviada para o Laboratório Multiusuário de Genômica da Universidade Federal de Minas Gerais, na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais. Lá eles farão as análises do DNA por uma técnica chamada sequenciamento, definindo em detalhes toda a sequência de letras e palavras dessas regiões. A amostra excedente será descartada após as análises genéticas pela equipe responsável pelo Laboratório Multiusuário de Genômica. Outra parte da amostra ficará armazenada na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, sob os cuidados da Professora Suely Meireles Rezende. Na Faculdade de Medicina também poderemos realizar o sequenciamento do DNA ou a técnica de genotipagem (que procura apenas por letras

específicas) para confirmar as mutações encontradas no Laboratório Multiusuário de Genômica, ou complementar as análises que não funcionaram.

Ao aceitar participar deste projeto, você também autoriza a consulta do prontuário médico da criança pela equipe de pesquisadores. Os pesquisadores consultarão os registros (prontuários) para conhecer e analisar dados como (I) a idade da criança quando do tratamento, (II) quantidade de FVIII infundido na criança, (III) motivo da infusão de FVIII, (IV) tipo de FVIII utilizado no tratamento da criança, (V) histórico das dosagens de inibidor da criança, (VI) pico histórico de inibidores da criança em Unidades de Bethesda/mL e (VII) quantidade e tipos hemorragias que a criança teve durante o tratamento. Os resultados dos testes genéticos, quando disponíveis, serão repassados a você e a criança pelo médico do estudo e anexados ao prontuário. Os resultados de análise do sistema imunológico não serão repassados a vocês, pois eles não alteram o tratamento da criança. Mesmo assim, caso vocês tenham interesse, vocês podem solicitar os resultados à equipe do projeto de pesquisa. Os riscos e desconfortos deste estudo incluem o desconforto de coletar o sangue (dor da picada de uma agulha e uma pequena chance de cor roxa no local da punção) e quebra de confidencialidade. Para minimizar esses riscos, apenas profissional técnico treinado fará a coleta da amostra da criança. Além disso, apenas pesquisadores autorizados e treinados terão acesso ao prontuário dela. As amostras da criança serão destruídas ao final do projeto e nós não guardaremos mais nada no laboratório. A criança não terá nenhum benefício direto do estudo, mas os resultados poderão ser importantes para o tratamento de outros pacientes no futuro. Os dados genéticos da criança serão mantidos em sigilo pela equipe da pesquisa e não repassaremos essas informações para outras pessoas. Os resultados dos exames genéticos não serão fornecidos a terceiros como, por exemplo: seguradoras, empregadores, supervisores hierárquicos, entre outros. Vamos garantir a privacidade dos dados da criança a qual você é responsável. As informações da criança ficarão protegidas em computadores com senha e os dados serão codificados para que ela não seja identificada. Vocês têm garantia de aconselhamento genético ao final do estudo, e podem nos procurar caso queira esclarecimentos sobre os dados genéticos. A criança tem direito de receber os resultados dos seus exames genéticos, bastando solicitá-los à equipe do projeto.

A criança não será identificada quando o sangue coletado ou os registros médicos forem utilizados, seja para propósitos de publicação científica ou educativa. Ao assinar este consentimento informado, você autoriza a leitura e acompanhamento dos prontuários médicos da criança. Na divulgação dos resultados, o nome da criança não será mostrado, garantindo a ela sigilo e privacidade. Vocês terão garantia de ressarcimento de suas despesas (transporte, alimentação, etc.) caso compareçam ao centro de tratamento para fins exclusivos da pesquisa. Vocês têm garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Depois que a criança for incluída na pesquisa, caso vocês queiram desistir da sua participação, vocês devem informar a equipe do projeto por escrito, em documento assinado. Caso desistam de participar, as amostras serão descartadas. As amostras da criança ficarão armazenadas na Universidade Federal de Minas Gerais e na Fundação Hemominas e poderão, no futuro, serem utilizadas para outros testes. Caso isso aconteça, um novo projeto de pesquisa será submetido para análise pelo sistema CEP-CONEP e um novo consentimento deverá ser assinado. Não realizaremos nenhuma análise nas amostras da criança sem seu consentimento.

Você pode consultar o médico da criança a qualquer momento sobre esse projeto. Os contatos do médico da criança estão abaixo. Além disso, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde a criança recebe tratamento. O CEP protege os participantes de pesquisa e está aberto a tirar as suas dúvidas. Os contatos do CEP também estão listados ao final deste documento.

Este Termo de Consentimento deverá ser rubricado em todas as folhas e assinado na última folha por você e pelo pesquisador responsável pelo projeto. Este Termo de Consentimento será elaborado em duas vias, sendo uma do pesquisador e outra do responsável pelo participante.

**TCLE - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA CIENTÍFICA  
(RESPONSÁVEL POR PACIENTE QUE IRÁ PARTICIPAR DO PROTOCOLO DE IMUNOTOLERÂNCIA)**

Projeto: Avaliação de fatores associados à resposta ao tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A congênita e inibidor

Vimos pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido convidar a criança pela qual você é responsável a participar de um projeto de pesquisa. A participação neste estudo é voluntária. Você e a criança não terão nenhum gasto com a participação no estudo. Vocês têm o direito de escolher não fazer parte ou desistir do estudo em qualquer momento, sem perda de qualquer benefício a que têm direito em seu centro de tratamento.

A criança pela qual você é responsável tem hemofilia A e irá participar do tratamento de imunotolerância porque desenvolveu inibidores. Os inibidores são anticorpos contra o fator VIII presente no concentrado que a criança recebe para tratar a hemofilia. Os anticorpos são uma defesa do organismo e fazem parte do nosso sistema imunológico, mas nesse caso eles podem atrapalhar o tratamento dos pacientes. Nem todo mundo desenvolve esses anticorpos, e alguns pacientes não têm sucesso no tratamento de imunotolerância. Ainda não se sabe por que alguns pacientes respondem e outros não respondem ao tratamento, e queremos entender porque isso acontece.

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a eficiência do tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e o papel do DNA (molécula herdada dos pais) no desenvolvimento desses anticorpos. O DNA de cada pessoa é composto por quatro letras (A,T,C e G) chamados nucleotídeos. A sequência dessas letras forma palavras (genes), e essas palavras determinam quais serão as proteínas fabricadas pelo nosso corpo. Para atingir esse objetivo, vamos precisar fazer algumas análises no sangue da criança e consultar os prontuários dela, onde o médico anota informações sobre ela sempre que comparece para uma consulta.

Se vocês concordarem em participar deste estudo, será solicitado que a criança ceda um pouco de sangue (10mL) para exames laboratoriais. Serão feitas duas coletas de sangue: uma antes de iniciar o tratamento de imunotolerância e outra no final do tratamento. Caso a criança seja menor de 5 anos, a coleta de sangue será de apenas 5mL. Este material será separado e estocado no laboratório de Hematologia Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e no Laboratório de Pesquisa no Hemocentro de Belo Horizonte da Fundação Hemominas e será usado apenas para os fins propostos nesta pesquisa. A amostra de sangue coletada será utilizada para dosagens de moléculas envolvidas na resposta imune (anticorpos, citocinas e micropartículas). Também será utilizada para analisar regiões específicas do DNA que podem estar envolvidas com o desenvolvimento de inibidores. Essas regiões contêm informações de: I) genes que participam normalmente da regulação do nosso sistema imunológico, II) genes responsáveis por transporte de substâncias entre as células, III) regiões próximas a esses genes que podem ser importantes (como as que determinam a quantidade que produzimos dessas proteínas, e o gene da lactase, que digere o açúcar do leite que bebemos), assim como IV) marcadores que podem nos dizer o tanto de DNA de europeus, africanos e índios que herdamos dos nossos pais e avós. Também queremos analisar quais mutações (letras diferentes) existem no gene do fator VIII (responsável por sua doença) e de outro fator de coagulação, o von Willebrand. Uma parte da amostra será enviada para o Laboratório Multiusuário de Genômica da Universidade Federal de Minas Gerais, na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais. Lá eles farão as análises do DNA por uma técnica chamada sequenciamento, definindo em detalhes toda a sequência de letras e palavras dessas regiões. A amostra excedente será descartada após as análises genéticas pela equipe responsável pelo Laboratório Multiusuário de Genômica. Outra parte da amostra ficará armazenada na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, sob os cuidados da Professora Suely Meireles Rezende. Na Faculdade de Medicina também

poderemos realizar o sequenciamento do DNA ou a técnica de genotipagem (que procura apenas por letras específicas) para confirmar as mutações encontradas no Laboratório Multiusuário de Genômica, ou complementar as análises que não funcionaram.

Ao aceitar participar deste projeto, você também autoriza a consulta do prontuário médico da criança pela equipe de pesquisadores. Os pesquisadores consultarão os registros (prontuários) para conhecer e analisar dados como (I) a idade da criança quando do tratamento, (II) quantidade de FVIII infundido na criança, (III) motivo da infusão de FVIII, (IV) tipo de FVIII utilizado no tratamento da criança, (V) histórico das dosagens de inibidor da criança, (VI) pico histórico de inibidores da criança em Unidades de Bethesda/mL e (VII) quantidade e tipos hemorragias que a criança teve durante o tratamento. Os resultados dos testes genéticos, quando disponíveis, serão repassados a você e a criança pelo médico do estudo e anexados ao prontuário. Os resultados de análise do sistema imunológico não serão repassados a vocês, pois eles não alteram o tratamento da criança. Mesmo assim, caso vocês tenham interesse, vocês podem solicitar os resultados à equipe do projeto de pesquisa. Os riscos e desconfortos deste estudo incluem o desconforto de coletar o sangue (dor da picada de uma agulha e uma pequena chance de cor roxa no local da punção) e quebra de confidencialidade. Para minimizar esses riscos, apenas profissional técnico treinado fará a coleta da amostra da criança. Além disso, apenas pesquisadores autorizados e treinados terão acesso ao prontuário dela. As amostras da criança serão destruídas ao final do projeto e nós não guardaremos mais nada no laboratório. A criança não terá nenhum benefício direto do estudo, mas os resultados poderão ser importantes para o tratamento de outros pacientes no futuro. Os dados genéticos da criança serão mantidos em sigilo pela equipe da pesquisa e não repassaremos essas informações para outras pessoas. Os resultados dos exames genéticos não serão fornecidos a terceiros como, por exemplo: seguradoras, empregadores, supervisores hierárquicos, entre outros. Vamos garantir a privacidade dos dados da criança a qual você é responsável. As informações da criança ficarão protegidas em computadores com senha e os dados serão codificados para que ela não seja identificada. Vocês têm garantia de aconselhamento genético ao final do estudo, e podem nos procurar caso queira esclarecimentos sobre os dados genéticos. A criança tem direito de receber os resultados dos seus exames genéticos, bastando solicitá-los à equipe do projeto.

A criança não será identificada quando o sangue coletado ou os registros médicos forem utilizados, seja para propósitos de publicação científica ou educativa. Ao assinar este consentimento informado, você autoriza a leitura e acompanhamento dos prontuários médicos da criança. Na divulgação dos resultados, o nome da criança não será mostrado, garantindo a ela sigilo e privacidade. Vocês terão garantia de ressarcimento de suas despesas (transporte, alimentação, etc.) caso compareçam ao centro de tratamento para fins exclusivos da pesquisa. Vocês têm garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Depois que a criança for incluída na pesquisa, caso vocês queiram desistir da sua participação, vocês devem informar a equipe do projeto por escrito, em documento assinado. Caso desistam de participar, as amostras serão descartadas. As amostras da criança ficarão armazenadas na Universidade Federal de Minas Gerais e na Fundação Hemominas e poderão, no futuro, serem utilizadas para outros testes. Caso isso aconteça, um novo projeto de pesquisa será submetido para análise pelo sistema CEP-CONEP e um novo consentimento deverá ser assinado. Não realizaremos nenhuma análise nas amostras da criança sem seu consentimento.

Você pode consultar o médico da criança a qualquer momento sobre esse projeto. Os contatos do médico da criança estão abaixo. Além disso, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde a criança recebe tratamento. O CEP protege os participantes de pesquisa e está aberto a tirar as suas dúvidas. Os contatos do CEP também estão listados ao final deste documento.

Este Termo de Consentimento deverá ser rubricado em todas as folhas e assinado na última folha por você e pelo pesquisador responsável pelo projeto. Este Termo de Consentimento será elaborado em duas vias, sendo uma do pesquisador e outra do responsável pelo participante.

**TCLE - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA CIENTÍFICA  
(RESPONSÁVEL POR PACIENTE QUE JÁ PARTICIPOU DO PROTOCOLO DE IMUNOTOLERÂNCIA)**

Projeto: Avaliação de fatores associados à resposta ao tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A congênita e inibidor

Vimos pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido convidar a criança pela qual você é responsável a participar de um projeto de pesquisa. A participação neste estudo é voluntária. Você e a criança não terão nenhum gasto com a participação no estudo. Vocês têm o direito de escolher não fazer parte ou desistir do estudo em qualquer momento, sem perda de qualquer benefício a que têm direito em seu centro de tratamento.

A criança pela qual você é responsável tem hemofilia A e participou do tratamento de imunotolerância porque desenvolveu inibidores. Os inibidores são anticorpos contra o fator VIII presente no concentrado que a criança recebe para tratar a hemofilia. Os anticorpos são uma defesa do organismo e fazem parte do nosso sistema imunológico, mas nesse caso eles podem atrapalhar o tratamento dos pacientes. Nem todo mundo desenvolve esses anticorpos, e alguns pacientes não têm sucesso no tratamento de imunotolerância. Ainda não se sabe por que alguns pacientes respondem e outros não respondem ao tratamento, e queremos entender porque isso acontece.

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a eficiência do tratamento de imunotolerância em pacientes com hemofilia A e o papel do DNA (molécula herdada dos pais) no desenvolvimento desses anticorpos. O DNA de cada pessoa é composto por quatro letras (A,T,C e G) chamados nucleotídeos. A sequência dessas letras forma palavras (genes), e essas palavras determinam quais serão as proteínas fabricadas pelo nosso corpo. Para atingir esse objetivo, vamos precisar fazer algumas análises no sangue da criança e consultar os prontuários dela, onde o médico anota informações sobre ela sempre que comparece para uma consulta.

Se vocês concordarem em participar deste estudo, será solicitado que a criança ceda um pouco de sangue (10mL) para exames laboratoriais quando terminar o tratamento de imunotolerância. Caso a criança seja menor de 5 anos, a coleta de sangue será de apenas 5mL. Este material será separado e estocado no laboratório de Hematologia Molecular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e no Laboratório de Pesquisa no Hemocentro de Belo Horizonte da Fundação Hemominas e será usado apenas para os fins propostos nesta pesquisa. A amostra de sangue coletada será utilizada para dosagens de moléculas envolvidas na resposta imune (anticorpos, citocinas e micropartículas). Também será utilizada para analisar regiões específicas do DNA que podem estar envolvidas com o desenvolvimento de inibidores. Essas regiões contêm informações de: I) genes que participam normalmente da regulação do nosso sistema imunológico, II) genes responsáveis por transporte de substâncias entre as células, III) regiões próximas a esses genes que podem ser importantes (como as que determinam a quantidade que produzimos dessas proteínas, e o gene da lactase, que digere o açúcar do leite que bebemos), assim como IV) marcadores que podem nos dizer o tanto de DNA de europeus, africanos e índios que herdamos dos nossos pais e avós. Também queremos analisar quais mutações (letras diferentes) existem no gene do fator VIII (responsável por sua doença) e de outro fator de coagulação, o von Willebrand. Uma parte da amostra será enviada para o Laboratório Multiusuário de Genômica da Universidade Federal de Minas Gerais, na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais. Lá eles farão as análises do DNA por uma técnica chamada sequenciamento, definindo em detalhes toda a sequência de letras e palavras dessas regiões. A amostra excedente será descartada após as análises genéticas pela equipe responsável pelo Laboratório Multiusuário de Genômica. Outra parte da amostra ficará armazenada na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, sob os cuidados da Professora Suely Meireles Rezende. Na Faculdade de Medicina também poderemos realizar o sequenciamento do DNA ou a técnica de genotipagem (que procura apenas por letras

específicas) para confirmar as mutações encontradas no Laboratório Multiusuário de Genômica, ou complementar as análises que não funcionaram.

Ao aceitar participar deste projeto, você também autoriza a consulta do prontuário médico da criança pela equipe de pesquisadores. Os pesquisadores consultarão os registros (prontuários) para conhecer e analisar dados como (I) a idade da criança quando do tratamento, (II) quantidade de FVIII infundido na criança, (III) motivo da infusão de FVIII, (IV) tipo de FVIII utilizado no tratamento da criança, (V) histórico das dosagens de inibidor da criança, (VI) pico histórico de inibidores da criança em Unidades de Bethesda/mL e (VII) quantidade e tipos hemorragias que a criança teve durante o tratamento. Os resultados dos testes genéticos, quando disponíveis, serão repassados a você e a criança pelo médico do estudo e anexados ao prontuário. Os resultados de análise do sistema imunológico não serão repassados a vocês, pois eles não alteram o tratamento da criança. Mesmo assim, caso vocês tenham interesse, vocês podem solicitar os resultados à equipe do projeto de pesquisa. Os riscos e desconfortos deste estudo incluem o desconforto de coletar o sangue (dor da picada de uma agulha e uma pequena chance de cor roxa no local da punção) e quebra de confidencialidade. Para minimizar esses riscos, apenas profissional técnico treinado fará a coleta da amostra da criança. Além disso, apenas pesquisadores autorizados e treinados terão acesso ao prontuário dela. As amostras da criança serão destruídas ao final do projeto e nós não guardaremos mais nada no laboratório. A criança não terá nenhum benefício direto do estudo, mas os resultados poderão ser importantes para o tratamento de outros pacientes no futuro. Os dados genéticos da criança serão mantidos em sigilo pela equipe da pesquisa e não repassaremos essas informações para outras pessoas. Os resultados dos exames genéticos não serão fornecidos a terceiros como, por exemplo: seguradoras, empregadores, supervisores hierárquicos, entre outros. Vamos garantir a privacidade dos dados da criança a qual você é responsável. As informações da criança ficarão protegidas em computadores com senha e os dados serão codificados para que ela não seja identificada. Vocês têm garantia de aconselhamento genético ao final do estudo, e podem nos procurar caso queira esclarecimentos sobre os dados genéticos. A criança tem direito de receber os resultados dos seus exames genéticos, bastando solicitá-los à equipe do projeto.

A criança não será identificada quando o sangue coletado ou os registros médicos forem utilizados, seja para propósitos de publicação científica ou educativa. Ao assinar este consentimento informado, você autoriza a leitura e acompanhamento dos prontuários médicos da criança. Na divulgação dos resultados, o nome da criança não será mostrado, garantindo a ela sigilo e privacidade. Vocês terão garantia de ressarcimento de suas despesas (transporte, alimentação, etc.) caso compareçam ao centro de tratamento para fins exclusivos da pesquisa. Vocês têm garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Depois que a criança for incluída na pesquisa, caso vocês queiram desistir da sua participação, vocês devem informar a equipe do projeto por escrito, em documento assinado. Caso desistam de participar, as amostras serão descartadas. As amostras da criança ficarão armazenadas na Universidade Federal de Minas Gerais e na Fundação Hemominas e poderão, no futuro, serem utilizadas para outros testes. Caso isso aconteça, um novo projeto de pesquisa será submetido para análise pelo sistema CEP-CONEP e um novo consentimento deverá ser assinado. Não realizaremos nenhuma análise nas amostras da criança sem seu consentimento.

Você pode consultar o médico da criança a qualquer momento sobre esse projeto. Os contatos do médico da criança estão abaixo. Além disso, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde a criança recebe tratamento. O CEP protege os participantes de pesquisa e está aberto a tirar as suas dúvidas. Os contatos do CEP também estão listados ao final deste documento.

Este Termo de Consentimento deverá ser rubricado em todas as folhas e assinado na última folha por você e pelo pesquisador responsável pelo projeto. Este Termo de Consentimento será elaborado em duas vias, sendo uma do pesquisador e outra do responsável pelo participante.

**Declaração de consentimento**

Declaro que fui informado sobre os métodos e meios de coleta de material a ser utilizado, os problemas, riscos que podem vir a ocorrer em consequência da pesquisa. Dou meu consentimento de livre e espontânea vontade para que a criança pela qual sou responsável participe deste projeto de pesquisa.

Nome do participante: \_\_\_\_\_ Nº Prontuário: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo participante

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador no centro

**Contato com os pesquisadores:** Daniel Chaves - Fundação Hemominas - (31) 3768-4587 - daniel.chaves@hemominas.mg.gov.br; Suely Rezende - UFMG - (31) 3409-9746 - srezende@medicina.ufmg.br; Doralice Tan - Hemocentro de Marília - (14) 3402-1744 - hemocentro@famema.br; Vivian Franco - Hemocentro de Santa Catarina - (48) 3251-9700 - viviankbf@hotmail.com; Lêda Pinto - Hemocentro do Pará - (91) 3110-6500 - iedapinto@hotmail.com; Rosângela Ribeiro - Hemocentro do Ceará - (85) 3101 2296 - rosangela.ar@uol.com.br; Maria do Rosário Roberti - Hemocentro de Goiás - (62) 3201-4564 - mariadorosrioroberti@gmail.com; Edvis Serafim - Hemocentro de Natal - (84) 3232-6753 - edvisserafim@hotmail.com; Maria Aline Cerqueira - Hemocentro do Piauí - (86) 98809-9300 - alinecerqueira@yahoo.com.br; Daniele Neves - Hemocentro de Rondônia - (69) 99930-4784 - danicafontes@yahoo.com.br; Leina Etto - Hemocentro da Paraíba - (83) 99986-9494 - leina.etto@gmail.com; Andrea Guimarães - Hemocentro S. J. do Rio Preto - (17) 98138-7107 - aagarciarp@hotmail.com; Sandra Vallin - Universidade Federal de São Paulo - (11) 99402-8112 - sandra.vallin23@unifesp.br; Fábila Callado - Hemocentro de Pernambuco - (81) 99952-9355 - fabiamrac@yahoo.com.br; Claudia Lorenzato - Hemocentro do Paraná - (41) 3281-4000 - csloren@terra.com.br; Monica Cerqueira - Hemocentro do Rio de Janeiro - (21) 2332-8611 - monicahcerqueira@gmail.com.

**Contato com os Comitês de Ética:** Fundação Hemominas - Telefone: (31) 3768 4587 - E-mail: cep@hemominas.mg.gov.br - Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 321, Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais; Universidade Federal de Minas Gerais - Telefone: (31) 3409 4592 - E-mail: coep@prpq.ufmg.br - Endereço: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar, Sala 2005, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais; Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA) - Telefone: (14) 3402 1744 - E-mail: cep@famema.br - Endereço: Av. Monte Carmelo, 800, Marília, São Paulo; Hemocentro de Santa Catarina - Telefone: (48) 3251 9826 - E-mail: cep.fns@hemosc.org.br - Endereço: Av. Othon Gama D'Eça, 756, Centro, Florianópolis, Santa Catarina; Hemocentro do Pará - Hospital Ophir Loyola - Telefone: (91) 3265 6645 - Endereço: Av. Magalhães Barata, 992, Belém, Pará; Secretaria de Saúde do Estado do Ceará - Telefone: (85) 3488 2137 - E-mail: cepesa@saude.ce.gov.br - Endereço: Av. Almirante Barroso, 600, Bloco E, Praia de Iracema, Fortaleza, Ceará; Secretaria de Saúde do Estado de Goiás - Telefone: (62) 3201 3810 - E-mail: ouvidoria@saude.go.gov.br - Endereço: Rua SC-1, 299, Parque Santa Cruz, Goiânia, Goiás; São José do Rio Preto - Telefone: (17) 3201 5813 - E-mail: cepfamerp@famerp.br - Endereço: Av. Brg. Faria Lima, 5416 - Vila São Pedro, São José do Rio Preto, São Paulo; UNIFESP - Telefone: (11) 5571 1062 - E-mail: cep@unifesp.edu.br - Endereço: Rua Francisco de Castro, 55, Vila Clementino, São Paulo, São Paulo; Hemocentro de Pernambuco - Telefone: (81) 3182-4771 - E-mail: cep@hemope.pe.gov.br - Endereço: Rua Joaquim Nabuco, 171 - Graças, Recife, Pernambuco. Secretaria de Saúde do Paraná - Telefone: (41) 3212-5871 - E-mail: vbacon@sesa.pr.gov.br - Endereço: Av. República Argentina, 4406 - Novo Mundo - Curitiba - Paraná. Hemocentro do Rio de Janeiro - Telefone: (21) 2332-8611 - E-mail: cep@hemorio.rj.gov.br - Endereço: R. Frei Caneca, 8 - Centro, Rio de Janeiro - Rio de Janeiro.

## ANEXO – Parecer consubstanciado que aprovou o projeto BRAZIT

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Projeto Imunotolerância Brasil

**Pesquisador:** Suely Meireles Rezende

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 52812415.8.0000.5149

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Patrocinador Principal:** Ministério da Saúde

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.501.431

#### Apresentação do Projeto:

A hemofilia A (HA) é uma doença hemorrágica hereditária caracterizada pela deficiência do fator VIII (FVIII) da coagulação. O gene que codifica a produção do FVIII está localizado no cromossomo X na região Xq-28 e por isso a HA é uma doença ligada ao cromossomo X. O diagnóstico laboratorial da hemofilia é realizado através da dosagem do FVIII no plasma, por meio da realização de testes funcionais da coagulação. A hemofilia não tem cura e sua terapêutica se baseia na administração (infusão endovenosa) de concentrados do fator deficiente em resposta aos episódios hemorrágicos (tratamento sob demanda) ou para preveni-los (tratamento profilático). Uma das complicações mais temíveis da hemofilia é o desenvolvimento de inibidores, que são aloanticorpos neutralizadores da atividade coagulante do FVIII que resultam da infusão dos concentrados de FVIII. Clinicamente, a presença desses anticorpos dificulta a contenção dos sangramentos pela reposição dos concentrados de fator deficientes, podendo ocorrer hemorragias mais graves e de difícil controle. As alternativas de tratamento, nessa situação, além de não serem capazes de garantir hemostasia eficiente, são de alto custo. O tratamento de imunotolerância (IT) é o único tratamento disponível para a cura dos inibidores, sendo capaz de erradicá-los em 60%-90% dos casos, de acordo com diferentes estudos. Esse tratamento é baseado na administração frequente de altas doses (100 a 300UI/Kg/dia) ou baixas doses (25-50 UI/Kg/3 x por semana) de

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II

**CEP:** 31.270-901

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.501.431

concentrado de fator VIII, associado ou não a medicamentos imunossupressores. A IT pode durar vários meses, ou até anos. As limitações da IT são relacionadas ao alto custo e a necessidade de infusões endovenosas frequentes, o que pode representar um problema, sobretudo para o acesso venoso em crianças. Além disso, não há garantia de sucesso para todos os casos. No Brasil, a IT foi recentemente instituída como política pública no Sistema Único de Saúde no final de 2011 através do ofício circular 076/2011, sendo efetivada através da portaria no. 478 de 16 de junho de 2014. Atualmente existem 224 pacientes com hemofilia A em tratamento de IT em 21 centros de hemofilia estaduais. A inclusão dos pacientes na IT e seu acompanhamento é realizado conforme protocolo do Ministério da Saúde.

Metodologia: serão convidados a participar da pesquisa todos os pacientes com hemofilia A atendidos na Fundação Hemominas que façam parte dos seguintes grupos: (I) forem iniciar protocolo de imunotolerância; (II) já tenham sido incluídos no protocolo de imunotolerância e não tenham finalizado o mesmo por sucesso ou falha; (III) já tenham finalizado o protocolo de imunotolerância. Será construída uma plataforma de banco de dados para coleta de variáveis relacionadas aos dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes na linha de base do estudo (inclusão na IT), durante o acompanhamento e ao final da IT (mediante sucesso ou falha da IT). Uma amostra de sangue será coletada no momento da inclusão do paciente no protocolo de IT e ao final da IT no momento do sucesso, falha ou aos 33 meses de tratamento que é o tempo máximo da IT) para análise de variáveis imunológicas e moleculares (genotipagem do gene do fator VIII). A análise de custo da IT será realizada através da avaliação das infusões de concentrado de fator VIII para IT inseridas no sistema Hemovidaweb Coagulopatias gerenciado pela Coordenação Nacional de Sangue e Hemoderivados. Serão avaliados os dados clínicos, citocinas plasmáticas, micropartículas plasmáticas, anticorpos anti-fator VIII, reatividade de IgG, Ig1 e Ig4 anti-fator VIII. As variáveis clínicas a serem coletadas são: (I) idade do paciente quando do início do protocolo de imunotolerância, (II) quantidade (em Unidades Internacionais) de FVIII infundido durante o protocolo, detalhando esquemas de alta/baixa dose e alteração do esquema de dose de FVIII utilizado, (III) data de início e término do protocolo de IT, (IV) tipo de FVIII utilizado no tratamento, (V) histórico das dosagens de inibidor (antes, durante e após o protocolo), (VI) pico histórico de inibidores em Unidades de Bethesda/mL e data, (VII) quantidade e tipos de episódios hemorrágicos ocorridos durante o tratamento, (VIII) história familiar de hemofilia, (IX) história familiar de inibidor, (X) meia vida de FVIII ao final do protocolo de IT e (XI) teste de recuperação do FVIII ao final do protocolo de IT. As variáveis contínuas relacionadas aos pacientes e tratamento

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Sl 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II

**CEP:** 31.270-901

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.501.431

serão expressas em mediana e variação interquartil. As variáveis categóricas relacionadas aos pacientes e tratamento serão expressas em números e percentuais. As diferenças entre as variáveis contínuas serão avaliadas por análise de variância e o teste de Mann-Whitney. As diferenças entre as variáveis categóricas serão avaliadas por teste de chi-quadrado e teste exato de Fischer. Os resultados das dosagens de citocinas, IgG1, IgG4, IgG e micropartículas, os dados clínicos coletados e os resultados das mutações no gene do FVIII serão separados por grupo de participantes com e sem sucesso no protocolo de imunotolerância. A análise estatística será feita por teste chi-quadrado, teste não-paramétrico Kruskal-Wallis para variáveis sem distribuição normal e teste Mann Whitney para variáveis que apresentarem distribuição normal. Diferenças estatísticas serão consideradas significativas quando valor de  $p < 0,05$ . O software SPSS será utilizado para a análise estatística.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar os fatores associados à resposta ao tratamento de IT em pacientes com hemofilia A congênita e inibidor.

#### **Objetivos Secundários:**

1. Comparar a eficiência da imunotolerância realizada com concentrado de fator de origem plasmática e recombinante; 2. Comparar a eficiência da imunotolerância realizada com dose baixa e alta de concentrado de fator; 3. Relacionar a eficiência da imunotolerância com pico histórico de inibidor, tempo de existência do inibidor e a titulação do inibidor antes do início da imunotolerância; 4. Relacionar a resposta a imunotolerância com fatores clínicos, genéticos e imunológicos do paciente; 5. Avaliar os custos da imunotolerância.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Foram relatados os riscos de quebra da confidencialidade, riscos inerentes à coleta de amostra e de perda de amostra biológica coletada. Não foram relacionados benefícios diretos aos participantes da pesquisa, mas os resultados poderão ser importantes para o tratamento de outros pacientes no futuro.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante para a área da Saúde, com previsão de término em 31/7/2019.

As solicitações do COEP foram atendidas. Foram incluídos nos TCLEs e TALEs os benefícios do estudo e o esclarecimento sobre o tempo de armazenamento do material biológico e seu destino após utilização. O prazo de armazenamento de material biológico nos biorrepositórios da UFMG e da Fundação Hemominas serão os mesmos, e as amostras biológicas serão destruídas ao final da

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II

**CEP:** 31.270-901

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.501.431

pesquisa, conforme cronograma do projeto original. Foi esclarecido que o destino de cada tipo de amostra por biorepositório foi definido conforme os Regimentos de Biorrepositório: o Laboratório de Hematologia Molecular da Faculdade de Medicina da UFMG ficará responsável por biorrepositório de amostras de DNA e alíquotas de amostras de plasma. Por outro lado, o Laboratório do Serviço de Pesquisa da Fundação Hemominas ficará responsável por biorrepositório de alíquotas de amostras de plasma. Foi esclarecido que o presente estudo não é multicêntrico, embora esteja prevista a inclusão futura de outros centros coparticipantes.

Foi incluída carta de anuência do Laboratório de Hematologia.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados os seguintes documentos: informações básicas do projeto no modelo Plataforma Brasil, parecer consubstanciado aprovado pela Câmara do Departamento de Clínica Médica, Termo de Constituição de Biorrepositório, Regimento Institucional de Biorrepositório (UFMG), Regimento Institucional de Biorrepositório (HEMOMINAS-instituição coparticipante), TCLE para o responsável por paciente que já participa do protocolo de imunotolerância, TCLE para o responsável por paciente que já finalizou o protocolo de imunotolerância, TCLE para o adulto que participará do protocolo de imunotolerância, TCLE para o adulto que já participa do protocolo de imunotolerância, ficha de inclusão e acompanhamento de pacientes, carta de anuência da coordenadora do Laboratório de Hematologia.

**Recomendações:**

Recomenda-se a aprovação do projeto de pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Somos favoráveis à aprovação do projeto "Projeto Imunotolerância Brasil" da pesquisadora responsável Profa. Dra. Suely Meireles Rezende.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Aprovado conforme parecer.

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 1.501.431

emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_595182.pdf	08/04/2016 17:10:49		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Hematologia.jpg	08/04/2016 17:10:25	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Suely.pdf	08/04/2016 17:10:14	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_HEMOMINAS.pdf	08/04/2016 17:10:00	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
Outros	RESPOSTA_AO_PARECER_CONSUBSTANCIADO_1.pdf	08/04/2016 17:09:24	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Imunotolerancia_TCLE_Responsavel_Versao1.doc	08/04/2016 17:06:18	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Imunotolerancia_TCLE_Responsavel_Sem_tratamento_Versao1.doc	08/04/2016 17:06:04	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Imunotolerancia_TCLE_Responsavel_Em_tratamento_Versao1.doc	08/04/2016 17:05:51	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Imunotolerancia_TCLE_Adulto_Versao1.doc	08/04/2016 17:05:35	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Imunotolerancia_TCLE_Adulto_Sem_tratamento_Versao1.doc	08/04/2016 17:05:21	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Imunotolerancia_TCLE_Adulto_Em_tratamento_Versao1.doc	08/04/2016 17:05:06	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS**



Continuação do Parecer: 1.501.431

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Imunotolerancia_TA_12a17_Versao1.doc	08/04/2016 17:04:52	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Imunotolerancia_TA_12a17_Sem_tratamento_Versao1.doc	08/04/2016 17:04:38	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Imunotolerancia_TA_12a17_Em_tratamento_Versao1.doc	08/04/2016 17:04:25	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Imunotolerancia_TA_6a12_Versao1.doc	08/04/2016 17:04:11	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Imunotolerancia_TA_6a12_Sem_tratamento_Versao1.doc	08/04/2016 17:03:58	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Imunotolerancia_TA_6a12_Em_tratamento_Versao1.doc	08/04/2016 17:03:39	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Documento_UFMG.pdf	28/01/2016 11:40:13	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	TermoBiorrepositorio.pdf	26/01/2016 22:08:07	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	RegimentoUFMG2.pdf	26/01/2016 22:07:44	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	RegimentoHemominas2.pdf	26/01/2016 22:07:13	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
Outros	Questionario_IT_280915.doc	15/12/2015 17:50:43	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_IT_Final_110915.doc	15/12/2015 17:33:15	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos,6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.501.431

Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	15/12/2015 17:24:01	Daniel Gonçalves Chaves	Aceito
----------------	--------------------	------------------------	----------------------------	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BELO HORIZONTE, 15 de Abril de 2016

---

**Assinado por:**

**Telma Campos Medeiros Lorentz**  
(Coordenador)

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br