



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE SAÚDE COLETIVA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
MESTRADO PROFISSIONAL EM GESTÃO DE SISTEMAS DE SAÚDE
COM ÊNFASE EM SERVIÇOS DE HEMOTERAPIA

Perfil de utilização de medicamentos pró-coagulantes *bypassing* disponibilizados no
SUS para tratamento das coagulopatias, Brasil.

Mestranda: Silvia Helena Lacerda Rodrigues
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Alcione Brasileiro Oliveira Cunha

SALVADOR
2015

SILVIA HELENA LACERDA RODRIGUES

Perfil de utilização de medicamentos pró-coagulantes *bypassing* disponibilizados no SUS para tratamento das coagulopatias, Brasil.

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a conclusão do Mestrado Profissional em Saúde Coletiva: gestão de sistemas de saúde

Orientadora: Prof^a. Dr^a Alcione Brasileiro Oliveira Cunha

Salvador
2015

Ficha Catalográfica
Elaboração Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

R696p Rodrigues, Silvia Helena Lacerda.

Perfil de utilização de medicamentos pró-coagulantes bypassing disponibilizados no SUS para tratamento das Coagulopatias, Brasil / Silvia Helena Lacerda Rodrigues. -- Salvador: S.H.L.Rodrigues, 2015.

46f.

Orientador: Prof^ª Dr^ª Alcione Brasileiro Oliveira Cunha.

Dissertação (mestrado profissional) – Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia.

1. Coagulopatias. 2. Hemofilia. 3. Medicamentos. 4. Agentes Bypassing. I. Título.

CDU 616



**Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva – ISC
Programa de Pós- Graduação em Saúde Coletiva**

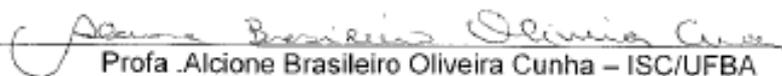
Silvia Helena Lacerda Rodrigues

"Perfil de utilização de medicamentos pró-coagulantes *bypassing* disponibilizados no SUS para tratamento das coagulopatias, Brasil".

A Comissão Examinadora abaixo assinada, aprova a Dissertação, apresentada em sessão pública ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.

Data de defesa: 20 de março de 2015

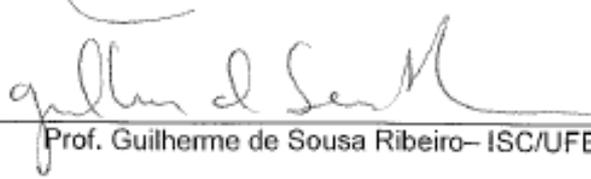
Banca Examinadora:



Profa .Alcione Brasileiro Oliveira Cunha – ISC/UFBA



Profa. Angela Maria Dias Zanette – HEMOBA/BA



Prof. Guilherme de Sousa Ribeiro– ISC/UFBA

Salvador
2015

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Marco Antônio pela paciência, incentivo e compreensão durante todos estes anos de estudos. As ausências não foram maiores que o amor que nos une. Filho, ainda tem o doutorado!

Aos meus pais e irmãos que sempre me incentivaram e estiveram ao meu lado em todos os momentos. Amo vocês!

À Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde por permitir a realização de um sonho, em especial ao Dr. Guilherme, Jussara, Márcia, Helder e toda a equipe da Área de Assessoramento Técnico em Coagulopatias.

Aos colegas de mestrado pelos conhecimentos compartilhados, em especial à Susana e Paulinha, amigas para vida toda!

À minha orientadora, Prof^a. Alcione, que “abraçou” o desafio de discutir um tema tão específico. Grata pela paciência!

Ao Sandro, por me auxiliar nas análises de dados. Grata pelas aulas de Access!

Essa conquista só foi possível porque vocês acreditaram nela junto comigo!

Amém!

“A verdadeira viagem de descobrimento não
consiste em procurar novas paisagens, mas em
ter novos olhos”.

(Marcel Proust)

RESUMO

As coagulopatias hereditárias são doenças hemorrágicas decorrentes da deficiência quantitativa/qualitativa de um ou mais fatores de coagulação sanguínea, sendo as hemofilias as mais importantes e frequentes. Os pacientes com hemofilia podem desenvolver anticorpos (inibidores) contra o fator deficiente, o que constitui em um desafio terapêutico. O tratamento das crises hemorrágicas em pacientes com inibidor é realizado com agentes *bypassing*. Este estudo é importante para se ampliar o conhecimento em base epidemiológica dos pacientes que utilizaram agentes *bypassing* possibilitando o aprimoramento da assistência prestada.

Objetivo: Analisar o perfil de utilização dos agentes *bypassing* distribuídos pelo Ministério da Saúde durante os anos de 2012 e 2013. **Metodologia:** Trata-se de um estudo descritivo, transversal, de abordagem quantitativa, com base nos dados dos pacientes cadastrados no sistema Hemovida Web Coagulopatias, que utilizaram agentes *bypassing* nestes anos. **Resultados:** o perfil de utilização dos agentes *bypassing* é representado pelos pacientes na faixa etária até 29 anos (69,5%), ensino fundamental incompleto (23,8%), sexo masculino (83,8%), raça branca (43,6%), residentes na região sudeste (48,9%), com Hemofilia A (63%), forma grave da hemofilia (71%), presença de inibidor positiva (56,9%) e inibidor de altos títulos (60,5%). Embora tenha sido evidenciada a utilização *off-label* (2,8%) para o tratamento de coagulopatias não descritas na bula destes medicamentos. **Considerações:** Embora tenha sido evidenciado a utilização *off-label*, o perfil delineado está de acordo com os achados da literatura sobre os fatores associados ao desenvolvimento de inibidores, principal indicação de uso de agentes *bypassing*, e com as recomendações do Ministério da Saúde.

Palavras-Chaves: coagulopatias, hemofilia, inibidor, agentes *bypassing*, perfil de utilização

ABSTRACT

Hereditary bleeding disorders are diseases caused by a quantitative / qualitative deficiency of one or more blood clotting factors, haemophilia is the most important and frequent. Patients with haemophilia can develop antibodies (inhibitors) against the deficient factor, which constitutes a therapeutic challenge. These patients are treatment with bypassing agents. This study is important to increase knowledge on epidemiological base of patients who used bypassing agents enabling the improvement of care. **Objective:** To analyse the use of bypassing agents distributed by the Ministry of Health during the years 2012 and 2013. **Methodology:** This is a descriptive, cross-sectional, quantitative approach, based on the database of patients registered in Hemovida Web Coagulopathies System, who has used bypassing agents in those years. **Results:** The utilization profile of bypassing agents is represented by patients aged up to 29 years (69.5%), incomplete primary education (23.8%), males (83.8%), white (43, 6%), residents in the Southeast (48.9%) with haemophilia A (63%), severe form of haemophilia (71%), positive inhibitor presence (56.9%) and high titres of inhibitor (60, 5%). Although it was showed the off-label use (2.8%) for the treatment of bleeding disorders not described in the directions for use of these medications. **Considerations:** Although this analyse has been shown the off-label use, the outlined profile is according to published findings about the factors associated with the development of inhibitors, main indication for use of bypassing agents, and the recommendations of the Ministry of Health.

Key Words: bleeding disorders, haemophilia, inhibitor bypassing agents, usage profile

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS	17
2.1. OBJETIVO GERAL	17
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
3.1. ASSISTÊNCIA FARMACÉUTICA	18
3.2. PROGRAMA DE COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS NO ÂMBITO DO SUS.....	20
3.3. UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS	22
4. METODOLOGIA	24
4.1. TIPO DE ESTUDO	24
4.2. FONTES DE DADOS	24
4.3. VARIÁVEIS UTILIZADAS	24
4.4. ANÁLISE DE DADOS.....	24
4.5. ASPECTOS ÉTICOS.....	25
5. DISCUSSÃO	36
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
REFERÊNCIA	42

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadros

Quadro 1 – Indicação de uso de medicamentos *bypassing*, segundo recomendação do Ministério da Saúde.

Tabelas

Tabela 1: Número de pacientes que utilizaram agentes *bypassing* nos anos de 2012 e 2013, segundo diagnóstico.

Tabela 2: Número de pacientes que utilizaram agentes *bypassing* durante os anos de 2012 e 2013, segundo escolaridade e faixa etária.

Tabela 3: Número de pacientes que utilizaram agentes *bypassing* durante os anos de 2012 e 2013, segundo raça e sexo.

Tabela 4: Quantidade de agentes *bypassing* utilizados nos anos de 2012 e 2013, segundo diagnóstico.

Tabela 5: Quantidade de agentes *bypassing* utilizados nos anos de 2012 e 2013, segundo local de residência dos pacientes.

Tabela 6: Número de pacientes com Hemofilia que utilizaram agentes *bypassing* nos anos de 2012 e 2013, segundo gravidade da deficiência.

Tabela 7: Número de pacientes com hemofilia que utilizaram agentes *bypassing* nos anos de 2012 e 2013, segundo presença de inibidor.

Tabela 8: Número de pacientes com hemofilia e presença de inibidor positiva que utilizaram agentes *bypassing* nos anos de 2012 e 2013, segundo dosagem de inibidor.

Tabela 9: Número de pacientes com hemofilia A e presença de inibidor positiva que utilizaram agentes *bypassing* nos anos de 2012 e 2013, segundo dosagem de inibidor e adesão ao tratamento de imunotolerância.

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAT	Comitê de Assessoramento Técnico
CCP	Complexo Protrombínico
CEME	Central de Medicamentos
CGSH	Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CCPA	Complexo Protrombínico Parcialmente Ativado
DD	Dose Domiciliar
DDU	Dose Domiciliar de Urgência
EUM	Estudos de Utilização de Medicamentos
FMH	Federação Mundial de Hemofilia
FVIIar	Fator VII Ativado Recombinante
HEMOBRAS	Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia
HWC	Hemovida Web Coagulopatias
ISTH	Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia
KUI	Kilo Unidade Internacional
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
P&P	Parceria Pública Privada
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
PNM	Política Nacional de Medicamentos
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SES	Secretarias Estaduais de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
UI	Unidade Internacional

1. INTRODUÇÃO

O direito à saúde é garantido pela Constituição da República Federativa do Brasil e foi institucionalizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Entre as garantias constitucionais estão “as ações de assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica”, o que implica na obrigação do Estado em garantir, entre outras ações, o acesso aos medicamentos para todos aqueles que deles necessitam (BRASIL, 1988; BRASIL, 1990).

Dessa forma, com base nos princípios e diretrizes do SUS, o Ministério da Saúde (MS) editou a Política Nacional de Medicamentos (PNM), e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), buscando incluir como um de seus eixos estratégicos a assistência farmacêutica na rede pública. Além de regulamentar e viabilizar o acesso da população aos medicamentos considerados essenciais na atenção à saúde da população, visa sobretudo garantir a segurança, a eficácia e a qualidade dos medicamentos, promovendo o seu uso racional (Brasil, 1998; Brasil 2004; VIEIRA & ZUCHHI, 2007).

Ainda que tais avanços sejam observados, o acesso ao medicamento ainda representa um dos principais desafios para o sistema público de saúde (VIEIRA & ZUCHHI, 2007; SOARES & DEPRÁ, 2012), e a evolução dos gastos com medicamentos constitui-se motivo de preocupação. Alguns estudos mostraram o descompasso crescente entre gastos com saúde e com medicamentos na esfera federal.

Segundo estudo desenvolvido por VIEIRA (2009), que analisou a evolução dos gastos do Ministério da Saúde, houve um incremento no gasto com medicamentos na ordem de 123,9% entre 2002 e 2007, enquanto os gastos totais com saúde aumentaram apenas 9,6%. Estima-se que nos países em desenvolvimento, como o Brasil, cerca de 30% dos recursos em saúde são destinados à aquisição de medicamentos. (OLIVEIRA et al; 2012).

Segundo Relatório de Gestão da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde, os recursos disponibilizados para o exercício de 2013, destinados à atenção aos pacientes portadores de doenças hematológicas, foram da ordem de R\$747,9 milhões, suplantando o orçamento do ano anterior (R\$ 610

milhões) (BRASIL, 2014). Ainda, nessa mesma perspectiva, o Relatório de Gestão da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH), demonstrou que houve um incremento de 33% no orçamento, entre os anos de 2011 e 2012, evidenciando uma tendência crescente no volume de recursos (BRASIL, 2013).

Considerando a evolução nos gastos em saúde e seu impacto elevado sobre o sistema público, surge a necessidade de se investir em programas, como políticas de saúde, com o objetivo de reduzir o desperdício e o uso irracional dos medicamentos.

Neste contexto, vários programas foram instituídos no Ministério da Saúde, por exemplo o Programa de Coagulopatias Hereditárias, no âmbito da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) do Ministério da Saúde (2004) que conta com um Comitê de Assessoramento Técnico em Coagulopatias – CAT formado por médicos hematologistas especialistas em coagulopatias. Este programa é responsável pela política de assistência aos pacientes com coagulopatias e outras doenças hemorrágicas hereditárias, com destaque para o fornecimento de pró-coagulantes à Hemorrede Pública Nacional.

Para melhor organização da atenção aos pacientes com coagulopatias hereditárias, foi implantado em 2009 o sistema Hemovida Web Coagulopatias (HWC) (BARCA et. al, 2010). Trata-se do banco de dados nacional de cadastro de todos os pacientes com coagulopatias hereditárias tratados no SUS.

Segundo o sistema HWC, em 2013 no Brasil, foram registrados cerca de 19.930 pacientes, dos quais 9.401(47,2%) corresponderam a hemofilia A, 1.846 (9,2%) para a hemofilia B, 6.056 (30,4%) para a doença de von Willebrand, 2.382 (11,9%) para outras coagulopatias e 245 (1,3%) para distúrbios hemorrágicos não diagnosticados. Dentre os pacientes com hemofilia, 720 apresentaram inibidor contra os medicamentos pró-coagulantes Fator VIII ou Fator IX, necessitando de agentes *bypassing*¹ para seguirem seus tratamentos.

As coagulopatias hereditárias são doenças crônicas relacionadas ao sistema hemostático (WISNIEWSKI & KLUTHCOVSKY, 2008), decorrentes da

¹ Medicamentos pró-coagulantes capazes de ativar a cascata de coagulação independente da presença do Fator VIII para que se atinja a hemostasia.

deficiência quantitativa/qualitativa de um ou mais fatores de coagulação sanguínea, que se caracterizam pela ocorrência de hemorragias de gravidade variável, de forma espontânea e/ou pós-traumática. Como ainda não há cura para essas doenças, os pacientes acometidos necessitam fazer uso frequente de medicamentos pró-coagulante (BARCA et. al; 2010).

Segundo Federal Mundial de Hemofilia (FMH), a hemofilia é considerada o distúrbio de sangramento hereditário mais comum, de condição recessiva ligada ao sexo (cromossomo X). Segundo Relatório de Gestão da CGSH, a prevalência no Brasil é de aproximadamente 1/10.000 e 1/40.000 nascimentos de crianças do sexo masculino para as hemofilias A e B, respectivamente, não apresentando variação racial ou étnica. Do ponto de vista clínico, a apresentação das hemofilias A e B são semelhantes e o diagnóstico diferencial é realizado pela dosagem da atividade dos fatores VIII ou IX da coagulação, respectivamente (BRASIL, 2012).

Assim, as hemofilias se manifestam quase exclusivamente em indivíduos do sexo masculino (XY) (BRASIL, 2006; PIO et al, 2009) que apresentam este defeito no cromossomo X responsável pela produção destas proteínas da coagulação (BRASIL, 2006; PIO et al, 2009; VRABIC et al, 2012). A condição de mulher (XX) hemofílica é rara, pois seu outro cromossomo X, herdado do pai, produzirá os fatores de coagulação necessários para adequada hemostasia.

Segundo a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (*ISTH*) a gravidade da hemofilia depende dos níveis plasmáticos do fator deficiente circulante no sangue, podendo ser classificadas como grave (<1%), moderada (1- 5%) e leve (> 5%), quando comparada ao nível normal de 100% (BRASIL, 2006; VRABIC et al, 2012). A gravidade da hemofilia está relacionada com a magnitude das manifestações clínicas, as mais comuns são os sangramentos e complicações no sistema musculoesquelético.

Há ainda uma complicação clínica que é vista pelos especialistas como um desafio terapêutico, o desenvolvimento de inibidores contra fator VIII/IX em pacientes com hemofilia (FMH, 2005). Os inibidores são anticorpos policlonais da classe IgG direcionados contra os fatores VIII ou IX infundidos (aloanticorpos) que interferem na estabilidade destas proteínas da coagulação, tornando os episódios hemorrágicos de difícil controle (BRASIL, 2009).

Esta complicação dificulta e encarece o tratamento dos pacientes com hemofilia e inibidor (ACHARYA & DIMICHELE; 2006; ASTERMARK et al, 2007). No Brasil, os cuidados prestados a estes pacientes refletem no aumento do custo do tratamento na ordem de 50% (CHAVES & RODRIGUES, 2009).

Fatores associados ao desenvolvimento de inibidores incluem raça (mais comum em negros), tipo de hemofilia (mais comum na hemofilia A), tipo de mutação (mais comum nas inversões, mutações sem sentido e grandes defeitos moleculares), gravidade da hemofilia (mais comum na forma grave), intensidade do uso do concentrado de fator deficiente, classificação HLA, técnicas de inativação viral utilizadas na fabricação de concentrados de fatores e, possivelmente, o tipo de produto utilizado no tratamento, bem como a idade à primeira infusão, histórico familiar de inibidor (BRASIL, 2009; WIGHT & PAISLEY, 2003).

Os fatores de risco também podem estar relacionados ao tratamento prévio, como à realização de transfusão de sangue, infecções, imunização e uso de outros medicamentos como interferon, por exemplo (WIGHT & PAISLEY, 2003).

A presença do inibidor é titulada através do método *Bethesda* e, por definição, uma unidade *Bethesda* (UB) corresponde à quantidade de anticorpos circulantes capazes de inativar 50% do F VIII ou F IX existente em 1 mL de plasma normal (BRASIL, 2009).

Os inibidores podem ser classificados segundo o título de anticorpos circulantes e a resposta antigênica. De acordo com recomendação do Subcomitê da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH), deve-se considerar de baixa resposta os inibidores que mantêm níveis persistentemente < 5 UB/mL, apesar de constante estímulo com o fator deficiente. O termo inibidor de alta resposta deve ser utilizado para aqueles casos em que a atividade inibitória seja > 5 UB/mL, em qualquer momento da existência do inibidor. Esta classificação é importante, pois determina a adoção de condutas diferentes no tratamento de hemorragias nos pacientes com inibidores (ACHARYA & DIMICHELE; 2006; BRASIL, 2009).

Há ainda os inibidores transitórios que desaparecem espontaneamente com a continuação do tratamento, podendo ter sido desencadeados por algum tratamento prévio, como imunização ou uso de interferon (WIGHT & PAISLEY, 2003).

No momento em que os pacientes desenvolvem inibidor, a opção de tratamento passa a ser a administração endovenosa de agentes *bypassing*,

medicamentos pró-coagulantes capazes de ativar a cascata de coagulação independente da presença do Fator VIII para que se atinja a hemostasia (ASTERMARK et al, 2007, BRASIL, 2009). É como se houvesse uma “ponte” na cascata de coagulação para a ativação da proteína seguinte (BRASIL, 2009).

O tratamento consiste na administração endovenosa de medicamentos pró-coagulantes que contenham o fator de coagulação deficiente no plasma. Este medicamento pode ser de origem plasmática ou recombinante, podendo a infusão ser realizada em ambiente hospitalar, ambulatorial ou domiciliar (VRABIC et al, 2012).

Os pró-coagulantes são adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde, por se tratarem de medicamentos em sua maioria importados e de alto custo, e disponibilizados no SUS de forma regular e contínua, através das grades de distribuição mensalmente elaboradas pela CGSH, conforme número de pacientes cadastrados no sistema HWC e que utilizam o medicamento.

Desta forma, ter acesso aos pró-coagulantes significa ter acesso geográfico, acesso imediato, ou disponibilidade contínua. Esse tipo de disponibilidade é chamado de disponibilidade funcional, ou seja, os serviços e produtos estão disponíveis de acordo com as necessidades de saúde da população, de forma contínua e com volume adequado à demanda (GUERRA et.al, 2004).

O tratamento das crises hemorrágicas na presença do inibidor constitui-se, assim, em um desafio terapêutico. Foram desenvolvidas algumas alternativas de tratamento para diminuir as complicações que surgem com a presença do inibidor, a exemplo, os medicamentos pró-coagulantes Concentrados de Complexo Protrombínico (CCP) e Complexo Protrombínico Parcialmente Ativado (CCPA) que podem estimular a formação do coágulo e parar a hemorragia, superando o requerimento do FVIII para continuidade da cascata de coagulação (YOSHIOKA et al, 1991; CHAVES & RODRIGUES, 2009; BRASIL, 2009).

No entanto, este tipo de terapia apresenta limitações, pois frequentemente pode causar excesso de coagulação. Além disso, estes produtos contêm pequenas quantidades de FVIII e maiores quantidades de FIX, podendo também estimular nova produção de anticorpos tanto para o FVIII na hemofilia A, quanto para o FIX na hemofilia B (GREEN, 1999; CHAVES & RODRIGUES, 2009; BRASIL, 2009).

Entretanto, alguns estudos clínicos controlados e randomizados, demonstram que o CCPA tem eficácia de 64% a 81% no tratamento dos episódios hemorrágicos em pacientes com hemofilia e inibidor. Entretanto, há limitações no uso de CCPA na Hemofilia B, sendo indicada sua utilização somente quando o paciente não apresentar reação alérgica ao Fator IX, uma vez que tal proteína está presente na composição deste pró-coagulante (GREEN, 1999; CHAVES & RODRIGUES, 2009; BRASIL, 2009). Já o uso de CCP é indicado para o tratamento de hemorragias de gravidade leve a moderada em pacientes com inibidores de baixa resposta (BRASIL, 2009).

Alternativamente, a administração de Fator VII Ativado Recombinante (FVIIar) é outra opção de terapia para pacientes com inibidor (GREEN, 1999). Este produto tem um curto tempo de ação (meia vida) e múltiplas doses são necessárias a cada 2-6 horas, a dependência da gravidade do evento hemorrágico e da resposta do paciente (BRASIL, 2009).

No Brasil, todos esses medicamentos considerados agentes *bypassing* são disponibilizados no SUS para o tratamento com coagulopatias hereditárias. Existe atualmente uma preocupação quanto ao uso racional destes medicamentos. Isso se deve não só pelo alto custo dos agentes *bypassing*, mas também pelo alto poder de coagulação que estes medicamentos apresentam, podendo desencadear trombose, quando utilizado de forma inadequada (BRASIL, 2009).

Considerando que nos últimos anos houve uma maior disponibilidade de agentes *bypassing* nos estoques dos Centros de Tratamento de Hemofilia, este estudo tem o objetivo de analisar os dados do sistema HWC para avaliação do perfil de utilização destes medicamentos nos anos de 2012 e 2013 no Brasil.

Apesar de incluir um banco de dados institucional possível de ser analisado rotineiramente, trata-se de uma informação relevante para a gestão dos serviços, podendo fornecer subsídios ao planejamento e avaliação de políticas públicas destinadas aos pacientes com hemofilia e inibidor.

Assim, este estudo justifica-se pela importância de se ampliar o conhecimento em base epidemiológica dos pacientes que utilizaram agentes *bypassing* possibilitando o aprimoramento da assistência prestada, além de fornecer elementos para subsidiar as mudanças necessárias na organização do trabalho referente ao fornecimento destes pró-coagulantes no âmbito do SUS.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Analisar o perfil de utilização dos medicamentos pró-coagulantes considerados agentes *bypassing* entre os anos de 2012 e 2013.

2.2. Objetivos específicos

- Caracterizar os pacientes que utilizaram estes pró-coagulantes, segundo diagnóstico, presença de inibidor, dosagem de inibidor, gravidade, região de cadastro, escolaridade, sexo, idade, raça e tipo de agentes pró-coagulantes;
- Verificar se há uso de Fator VII Ativado Recombinante fora das indicações da bula do produto (*off-label*²), conforme registro na ANVISA.

² *Off-label* ou não licenciada, trata-se da prescrição de medicamentos ou de produtos correlatos para indicações, usos e finalidades distintos daqueles constantes na bula aprovada pela autoridade sanitária competente (NOBRE, 2013 E.1-21)

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Assistência Farmacêutica

Em 1971, a assistência farmacêutica teve início como política pública com a criação da Central de Medicamentos (CEME), que tinha como missão o fornecimento de medicamentos à população sem condições econômicas para adquiri-los e se caracterizava por manter uma política centralizada de aquisição e de distribuição de medicamentos (CREMESP, 2006).

Em 1978, a Organização Mundial de Saúde (OMS) criou a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) para promover o acesso e o uso seguro e racional de medicamentos essenciais³ às necessidades de saúde prioritárias da população brasileira (BRASIL, 2007), constituindo-se em um dos eixos estratégicos da política da assistência farmacêutica.

Em 1990, a Lei Orgânica da Saúde mencionava a necessidade da implantação de uma Política Nacional de Medicamentos, centrada nas ações da assistência farmacêutica integral, como uma das condições essenciais para a efetiva implementação do SUS (BRASIL, 1990).

Em 1997, a CEME foi desativada e suas atribuições foram transferidas para o Ministério da Saúde (BRASIL, 2007) no ano seguinte, quando foi publicada a Política Nacional de Medicamentos por meio da Portaria GM/MS nº 3.916/1998 para o redirecionamento da assistência farmacêutica.

Em 2004, o Conselho Nacional de Saúde (CNS) aprovou, através da Resolução nº 338, a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), com ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletiva. A PNAF considera o medicamento como insumo essencial e visa o acesso e seu uso racional (BRASIL, 2004).

Portanto, as ações da assistência farmacêutica são fundamentadas nos princípios da universalidade, integralidade e equidade, conforme Lei Federal nº

³ Medicamentos essenciais são aqueles que irão atender as necessidades prioritárias de saúde de uma população (OMS, 2002, p.1).

8.080/90, tanto para a execução das ações como para a execução de serviços de saúde.

Desse modo, a seleção de medicamentos essenciais tinha por objetivo disponibilizar no SUS medicamentos mais eficazes e seguros e de menor custo, a fim de alcançar os melhores resultados possíveis dentro dos limites dos recursos disponíveis para a saúde. Assim, essas políticas visam promover sustentabilidade, qualidade, uso racional e, principalmente, acesso (WANNMACHER, 2010).

Os medicamentos pró-coagulantes distribuídos pelo Programa de Coagulopatias fazem parte da RENAME por se tratarem de medicamentos essenciais para os pacientes com distúrbios da coagulação hereditários. Portanto, o Ministério da Saúde, por meio do Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados realiza a distribuição gratuita destes medicamentos para uma pequena parcela da população, aproximadamente 20.000 pacientes em todo o país.

A Política Nacional de Medicamentos conceitua o uso racional de medicamentos como o processo que compreende a prescrição apropriada, a disponibilidade oportuna e a preços acessíveis, a dispensação em condições adequadas, o consumo nas doses adequadas, nos intervalos definidos e no período de tempo indicado (BRASIL, 2002).

O uso racional dos medicamentos é um dos aspectos que merece atenção especial na assistência farmacêutica, e deve ser enfrentado por meio de um processo estruturante que extrapole os limites da aquisição e distribuição.

Várias são as dificuldades para a promoção do uso racional de medicamentos no Brasil, por exemplo a prática da automedicação, a falta de informações aos usuários, os problemas nas prescrições, as informações e marketing das indústrias farmacêuticas, dentre outros. Todas essas práticas de uso inadequado de medicamentos podem trazer consequências graves para a saúde da população (MARIN et al., 2003).

Entretanto, algumas estratégias para promoção do uso racional de medicamentos são passíveis de serem utilizadas, como por exemplo o uso de formulário terapêutico, adequada assistência farmacêutica nos serviços de saúde, a dispensação e prescrições apropriadas dos medicamentos, a farmacovigilância e a educação dos usuários quanto aos riscos da automedicação (MARIN et al., 2003). Estas devem ser as estratégias adotadas pelo SUS, uma vez que no Brasil, assim

como nos EUA, os órgãos de vigilância sanitária de produtos não têm competência legal para intervir na prática médica em si e não podem restringir a prescrição *off-label* (NOBRE, 2013).

Atualmente, a organização da assistência farmacêutica, nos diferentes níveis de atenção, baseia-se no ciclo logístico do medicamento que abrange todas as etapas inerentes ao seu gerenciamento (seleção, programação, aquisição, armazenamento, distribuição e dispensação) (BRASIL, 2002).

3.2. Programa de Coagulopatias Hereditárias no âmbito do SUS

A Constituição da República trouxe a necessidade de se observar princípios de qualidade e segurança a serem aplicados no sangue, determinando a proibição da comercialização de órgãos, tecidos, sangue e derivados. A regulamentação dessa questão só aconteceu com a promulgação da Lei nº10.205, de 21 de janeiro de 2001, que dispõe sobre a atenção aos pacientes com doenças no sangue, dentre estes os pacientes com coagulopatias. O Decreto nº 3.990 de 30 de outubro de 2001 reforça essa responsabilidade quando diz que a União deve garantir o fornecimento de medicamentos derivados do sangue aos pacientes.

Assim, foi instituída a Política Nacional de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde, desenvolvida pela CGSH em conjunto com os Hemocentros Coordenadores e outros serviços de saúde referência para a hemoterapia e hematologia que constituem a Hemorrede Pública Nacional.

Os centros de hematologia e hemoterapia foram concebidos sob a perspectiva da assistência integral às pessoas com doenças no sangue, entre eles os pacientes com hemofilia.

Em 1990, o Ministério da Saúde iniciou as aquisições de concentrados plasmáticos de fator VIII e IX, de forma a priorizar a organização e formulação de políticas públicas de atenção aos pacientes acometidos pela coagulopatias hereditárias. Neste momento, fez-se necessário conhecer os dados epidemiológicos para que os processos licitatórios de aquisição, centralizada pelo Ministério da Saúde, fossem orientados. Entretanto, não havia sistema de informação, os registros eram realizados pelos Centros de Tratamento e enviados em planilha de *Excel* para a instância federal que compilava os dados recebidos.

Em 2009, foi concebido o sistema HWC disponibilizado na internet e implantado em todo o Brasil com o objetivo de interligar todos os hemocentros brasileiros e centros de tratamento da hemofilia. Este sistema é gerenciado pelo Ministério da Saúde/CGSH com o objetivo de sistematizar as informações epidemiológicas, permitindo o monitoramento das doenças do sangue e contribuindo para o planejamento das ações estratégicas do Programa de Coagulopatias Hereditárias, proporcionando assim uma melhor organização da atenção a estes pacientes.

Desde 2011, o Ministério da Saúde/CGSH tem promovido uma série de avanços na política de atenção aos pacientes com coagulopatias hereditárias do Brasil. Ainda neste ano, foram implantados pelo Ministério da Saúde os tratamentos de Imunotolerância para Hemofilia A com inibidor⁴ e Profilaxia Primária para Hemofilia grave⁵, de forma preliminar. Além disso, o tratamento domiciliar deixou de ser considerado um tratamento de urgência, dose domiciliar de urgência (DDU), e passou a ser um tratamento de prevenção e promoção à saúde, uma vez que foi recomendado pelo Ministério da Saúde/CGSH a ampliação das doses domiciliares (DD), o que possibilitou aos pacientes melhor qualidade de vida. No ano seguinte, o Ministério da Saúde recomendou a Profilaxia Secundária.

Em 2013, aconteceu a primeira aquisição de Concentrado de Fator VIII recombinante fruto da parceria pública privada (P&P) firmada pela Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (HEMOBRAS) para transferência e desenvolvimento de tecnologia de produção deste medicamento.

Em 2014, as modalidades de tratamento Profilaxia Primária e Imunotolerância foram oficializadas em Portarias Ministerial nº 364 e nº478, respectivamente.

O orçamento do Programa de Coagulopatias Hereditárias é incrementado a cada ano. Cabe ressaltar que as análises dos dados do sistema HWC, as informações e evidências geradas pela CGSH justificam tal incremento e

⁴ Imunotolerância: consiste na infusão diária ou em dias alternados do concentrado de fator deficiente, na tentativa de dessensibilizar o paciente.

⁵ Profilaxia Primária refere-se ao tratamento de reposição administrado de maneira periódica e ininterrupta, iniciado na ausência de doença articular osteocondral confirmada por exame físico e/ou exames de imagem e antes da ocorrência da segunda hemartrose e dos 3 anos de idade, por período superior a 45 semanas por ano.

possibilitam a realização de uma gestão mais eficiente e subsidiam o desenvolvimento das políticas assistenciais para estes pacientes. Além da melhor organização da atenção aos pacientes, possibilitam ainda a comparação dos dados brasileiros com modelos internacionais semelhantes (BARCA et. al, 2010).

3.3. Utilização de medicamentos

Os Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) incluem análises de consumo e da qualidade das prescrições, com base em dados de um sistema informatizado ou de prontuários. Estes estudos são úteis como alerta, para detectar desvios de consumo, para comparar regiões de saúde e aproximar a qualidade do medicamento prescrito com os dados agregados (LÓPEZ-VALCÁREL et. al, 2005).

No Brasil ainda existem poucos estudos sobre a utilização de medicamentos, sendo a maioria dos estudos quantitativos (OLIVEIRA et al., 2012). Contudo, a questão sobre sua utilização de modo adequado deve ser mais bem estudada, uma vez que os medicamentos se apresentam como um dos fatores responsáveis pelos gastos com saúde.

Segundo Oliveira (2012), os estudos realizados têm demonstrado a necessidade de formulação e aplicação de política de medicamentos que favoreça o acesso aos medicamentos essenciais e promova o seu uso racional.

Em 1985 a OMS definiu o “uso racional de medicamentos” como uma prescrição adequada realizada por um profissional bem informado, que utilize critérios bem definidos para prescrever o medicamento indicado, em doses e períodos apropriados; de forma que o custo do tratamento seja o menor possível, tanto para o paciente como para a sociedade (LÓPEZ-VALCÁREL et. al, 2005).

Segundo Travassos & Martins (2004), autores como Aday e Andersen consideram que o acesso é uma característica da oferta de serviços importante para explicação do padrão de utilização de serviços de saúde. Neste contexto, pode-se considerar que a disponibilidade de serviços e medicamentos é considerada uma condição *sinequa non* do uso, da utilização.

O tratamento das coagulopatias e outras doenças hemorrágicas hereditárias permite que seja traçado um paralelo entre a utilização de serviços de saúde e utilização de medicamentos, uma vez que os pró-coagulantes são distribuídos pelo SUS de forma centralizada e exclusiva aos Hemocentros

Coordenadores, que redistribuem aos seus Hemonúcleos regionais. Para que o paciente tenha acesso, é necessário que ele seja atendido pelo médico hematologista, utilize o serviço de hematologia, tenha sua prescrição em mãos para, então, obter o medicamento e utilizá-lo no âmbito ambulatorial, hospitalar ou domiciliar.

Portanto, não basta haver disponibilidade de pró-coagulantes, esses medicamentos precisam ser prescritos e utilizados de forma racional, além de serem geograficamente acessíveis e apresentarem o padrão de qualidade adequado.

Os dados que serão analisados neste trabalho devem envolver a discussão dos fatores que influenciam na demanda e que podem delinear o perfil de utilização dos serviços.

4. METODOLOGIA

4.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo descritivo, transversal, de abordagem quantitativa, com base nos dados dos pacientes cadastrados no sistema HWC até 31/12/2013, que utilizaram em seus tratamentos pró-coagulantes *bypassing* durante os anos de 2012 e 2013.

4.2. Fontes de dados

Os dados foram coletados a partir do sistema HWC, banco de dados nacional dos pacientes com coagulopatias hereditárias tratados no âmbito do SUS, sendo disponibilizados no formato do programa Microsoft Office Excel 2007.

4.3. Variáveis utilizadas

Para a caracterização dos pacientes em uso dos pró-coagulantes, foram utilizadas as variáveis: diagnóstico (Hemofilia A, Hemofilia B, Deficiência de Fator VII, Trombastenia de Glazmann, Doença de von Willebrand, dentre Outras Coagulopatias), presença de inibidor (sim/não), dosagem de inibidor (quantificação sérica de anticorpo circulante), gravidade (leve, moderado ou grave), estado de cadastro (UF), escolaridade, sexo, idade, raça e infusão de agentes pró-coagulantes (quantidade e tipo de agente *bypassing* utilizado).

As variáveis definidas no estudo permitiram que fosse traçado o perfil de utilização dos agentes *bypassing* nos anos de 2012 e 2013.

4.4. Análise de dados

A análise foi realizada a partir dos registros de infusão (utilização dos medicamentos) e dados cadastrais dos pacientes, sendo considerado apenas os dados dos pacientes que utilizaram agentes *bypassing* durante o período pesquisado.

Para o processamento e análise dos dados coletados foi utilizado o programa de Microsoft Office Excel 2007, trabalhando os dados através da

funcionalidade de filtros e tabelas dinâmicas para a definição do número de pacientes que utilizaram agentes *bypassing* e suas características, conforme objetivo deste estudo. Já para o cruzamento dos bancos de infusão e dados cadastrais dos pacientes utilizou-se o programa da Microsoft Access 2002.

Para a caracterização dos pacientes, que utilizaram estes pró-coagulantes, considerou-se as variáveis: diagnóstico, presença de inibidor, dosagem de inibidor, gravidade e local de residência. Em seguida, foi calculado o percentual de utilização dos agentes *bypassing* destes dados.

Estes dados permitiram ainda a análise do consumo *off-label* dos agentes *bypassing* nos anos de 2012 e 2013. Os parâmetros para esta análise foram baseados nos critérios estabelecidos nas orientações do Ministério da Saúde contidas em “Hemofilia Congênita e Inibidor: Manual de Diagnóstico e Tratamento de Eventos Hemorrágicos”, conforme quadro 1 abaixo.

Quadro 1 – Indicação de uso de medicamentos *bypassing*, segundo recomendação do Ministério da Saúde.

Medicamentos <i>Bypassing</i>	Crítérios	Parâmetros	Evidências
CCPA (UI)	Hemofílicos A e B com inibidor	Diagnóstico e presença de inibidor informados no sistema HWC	Relatório de infusão dos anos de 2012 e 2013, extraídos do sistema HWC
Fator VIII (KUI)	Hemofílicos A e B com inibidor, Deficiência de FVII e Trombastenia de Glazmann		
CCP (UI)	Deficiências de fatores II, VII, IX, X, Hemofilia A com inibidor de baixo título		

Fonte: Hemofilia Congênita e Inibidor: Manual de Diagnóstico e Tratamento de Eventos Hemorrágicos” (BRASIL, 2009).

4.5. Aspectos éticos

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade do Federal da Bahia (ISC/UFBA), atendendo aos princípios éticos estabelecidos pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Este estudo foi aprovado em 30 de setembro de 2014 sob o parecer nº 962.125. Por se tratar de uma pesquisa com dados secundários, com riscos mínimos já que não divulga dados individuais dos usuários, mas o perfil de utilização dos medicamentos, não foi identificado riscos éticos que justificassem a necessidade de uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5. RESULTADOS

Nos anos de 2012 e 2013, o Programa de Coagulopatias Hereditárias do Ministério da Saúde contava com 18.552 e 19.751 pacientes cadastrados no Sistema HWC, respectivamente. Destes, a presente pesquisa analisou os dados 702 pacientes tratados com agentes *bypassing* durante os referidos anos (Tabela 1), sendo que 496 pacientes utilizaram estes medicamentos em 2012 e 494 em 2013. Vale destacar que aproximadamente 3,8% dos pacientes cadastrados no sistema HWC utilizaram estes pró-coagulantes nos dois anos estudados.

Tabela 1: Número de pacientes que utilizaram agentes *bypassing* nos anos de 2012 e 2013, segundo diagnóstico.

Diagnóstico	Pacientes tratados	
	Nº	%
Condições hemorrágicas sem Diagnóstico	6	0,9
Deficiência de Fator II	3	0,4
Deficiência de Fator V	1	0,1
Deficiência de Fator VII	98	14,0
Deficiência de Fator X	17	2,4
Deficiência de Fator XIII	1	0,1
Deficiência de fatores dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X)	4	0,6
Doença de Von Willebrand I/II/III	19	2,7
Hemofilia A	442	63,0
Hemofilia B	69	9,8
Inibidor de Fator VIII Adquirido	11	1,6
Outras deficiências combinadas	3	0,4
Outras Trombopatias	2	0,3
Outros	3	0,4
Outros Inibidores Adquiridos	3	0,4
Síndrome de Bernard Soulier	1	0,1
Trombastenia de Glanzmann	19	2,7
Total Geral	702	100,0

Fonte: Sistema HWC, Relatórios de infusão dos anos de 2012 e 2013, extraídos em 10/10/2014.

Segundo análise por diagnóstico, tem-se que 63% dos pacientes que utilizaram agentes *bypassing* apresentavam Hemofilia A, 9,8% Hemofilia B, 2,7% Trombastenia de Glanzmann e 14% Deficiência de FVII.

Os dados ainda evidenciam a utilização *off-label* de agentes *bypassing* para o tratamento de coagulopatias não descritas na bula dos produtos, como em

Doença de von Willebrand e Deficiência de Fator XIII (2,8%), além da utilização em coagulopatias adquiridas (2%) (Inibidor de Fator VIII adquirido e Outros inibidores adquiridos), uso não previsto pelo Programa de Coagulopatias/Ministério da Saúde.

Tabela 2: Número de pacientes que utilizaram agentes *bypassing* durante os anos de 2012 e 2013, segundo escolaridade e faixa etária.

Escolaridade/ Faixa etária	0 a 9 anos	10 a 19 anos	20 a 29 anos	30 a 39 anos	40 a 49 anos	50 a 59 anos	> 60 anos	Total Geral
Não sabe ler/escrever	60	12	-	-	3	2	-	77 (11%)
Alfabetizado	10	8	-	-	1	-	1	20 (2,8%)
Fundamental incompleto	22	89	25	7	14	4	6	167 (23,8%)
Fundamental completo	-	4	5	5	5	4	2	25 (3,6%)
Ensino Médio incompleto	-	11	24	2	3	-	-	40 (5,7%)
Ensino Médio completo	-	1	28	19	13	4	2	67 (9,5%)
Superior incompleto	-	-	11	3	2	-	2	18 (2,6%)
Superior completo	-	-	5	8	4	3	1	21 (3%)
Especialização/residência	-	-	-	4	1	-	-	5 (0,7%)
(Vazio)	62	67	44	34	20	20	15	262 (37,3%)
Total Geral	154 (21,9%)	192 (27,4%)	142 (20,2%)	82 (11,7%)	66 (9,4%)	37 (5,3%)	29 (4,1%)	702

Fonte: Sistema HWC, Relatórios de infusão e de pacientes que utilizaram agentes *bypassing* nos anos de 2012 e 2013, extraídos em 10/10/2014.

Quanto à faixa etária, verificou-se que o grupo de pacientes que mais utilizaram agentes *bypassing* tinha até 29 anos, representando 69,5% do total de pacientes tratados nos anos de 2012 e 2013. Verifica-se ainda que quanto maior a idade, menor a utilização de agentes *bypassing*.

Análise sobre a escolaridade desses pacientes revela que 11% eram analfabetos, 23,8% tinham ensino fundamental incompleto, enquanto que 9,5% concluíram o ensino médio. Salienta-se ainda que 37,3% dos pacientes não informaram o grau de escolaridade.

Tabela 3: Número de pacientes que utilizaram agentes *bypassing* durante os anos de 2012 e 2013, segundo raça e sexo.

Raça/Sexo	Feminino	Masculino	(vazio)	Total Geral
Branca	54	252	-	306 (43,6%)
Preta	1	46	-	47 (6,7%)
Parda	21	161	-	182 (25,9%)
Amarela	-	1	-	1 (0,1%)
Indígena	-	1	-	1 (0,1%)
(vazio)	28	127	10	165 (23,5%)
Total Geral	104 (14,8%)	588 (83,8%)	10 (1,4%)	702

Fonte: Sistema HWC, Relatórios de infusão e de pacientes que utilizaram agentes *bypassing* nos anos de 2012 e 2013, extraídos em 10/10/2014.

Quando analisado o perfil dos pacientes segundo sexo, verificou-se que 83,8% dos pacientes são do gênero masculino, sendo que um pequeno percentual não refere o sexo (vazio).

Em relação à distribuição dos pacientes que utilizaram agentes *bypassing* segundo raça, ainda que seja elevado o percentual de ausência de respostas (23,5%), a maioria dos pacientes foram classificados como sendo da raça branca (43,6%).

Tabela 4: Quantidade de agentes *bypassing* utilizados nos anos de 2012 e 2013, segundo diagnóstico.

Diagnóstico	CCP		CCPA		FVIIar	
	2012	2013	2012	2013	2012	2013
Condições hemorrágicas sem diagnóstico	76.500	78.000	2.500	2.000	-	-
Deficiência de fator II	-	35.500	-	-	-	-
Deficiência de fator V	33.500	9.000	-	-	-	-
Deficiência de fator VII	569.500	671.500	35.500	51.000	45.300	39.560
Deficiência de fator X	507.000	639.000	8.000	66.000		1.500
Deficiência de fator XIII	-	5.000	-	-	-	-
Deficiência de fatores dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X)	79.000	162.000	-	28.000	-	-
Doença de von Willebrand I/II/III	8.500	128.000	128.500	55.000	720	-
Hemofilia A	388.000	267.500	57.335.000	65.358.000	1.538.040	2.201.660
Hemofilia B	299.500	123.500	1.936.500	3.645.000	132.440	146.710
Inibidor de fator VIII adquirido	18.000	33.000	982.500	2.424.500	-	45.700
Outras condições hemorrágicas	9.000	6.000	-	-	13.680	10.050
Outras deficiências combinadas	376.000	267.000	-	4.500	960	50
Outras trombopatias	-	2.000	-	-	240	800
Outros	9.000	1.500	-	-	2.460	1.480
Outros inibidores adquiridos	-	59.000	57.000	52.000	-	-
Portadora de hemofilia A	-	15.000	-	27.500	-	-
Síndrome de Bernard Soulier	-	-	-	-	1.740	2.890
Trombastenia de Glanzmann	9.000	-	5.500	-	20.340	54.480
Total Geral	2.382.500	2.502.500	60.491.000	71.713.500	1.755.920	2.504.880

Fonte: Sistema HWC, Relatórios de infusão dos anos de 2012 e 2013, extraídos em 10/10/2014.

Quando comparado o consumo total de agentes *bypassing* nos anos de 2012 e 2013, verificou-se a ampliação na utilização de CCPA (18,6%), FVIIar (42,7%) e CCP (5%).

Em termos de quantidades, as hemofilias A e B foram responsáveis pelo consumo de 22,1% do CCP, 97% do CCPA e 94,3% do FVIIar do total de agentes *bypassing* disponibilizados pelo SUS nos anos em análise.

O consumo destes agentes *bypassing* no tratamento da Hemofilia A manteve-se similar entre os anos analisados. Entretanto, observou-se um declínio na utilização de CCP. Já a Hemofilia B apresentou significativa ampliação no consumo de agentes *bypassing*, exceto pela a redução na utilização do CCP.

O tratamento da Deficiência de Fator VII demonstrou a ampliação na quantidade de CCP e CCPA utilizados e queda no consumo de FVIIar durante os anos analisados.

A Tabela 4 demonstra ainda que em 2012 o tratamento dos pacientes com Trombastenia de Glanzmann foi realizado com todos os agentes *bypassing* disponíveis no SUS. Por sua vez, em 2013 o tratamento destes pacientes passou a ser realizado exclusivamente com FVIIar.

Em relação ao tratamento da Síndrome de Bernard Soulier, verificou-se que o tratamento foi realizado exclusivamente com FVIIar e que em 2013 houve uma ampliação no consumo deste agente *bypassing*. Já o tratamento dos pacientes com Deficiência de Fator X apresentou expressivo aumento no consumo de CCP e CCPA de um ano para o outro. Para a Deficiência de Fator II, os dados demonstram apenas a utilização de CCP em 2013.

Outro diagnóstico que apresentou ampliação no consumo de agentes *bypassing* foi a Deficiência de fatores dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X). Em 2012, o CCP foi a opção terapêutica destes pacientes, no ano seguinte o tratamento foi realizado tanto com CCP quanto com CCPA, embora tenha sido observada uma ampliação no consumo do primeiro agente *bypassing* (Tabela 4).

O custo aproximado dos tratamentos com agentes *bypassing* no ano de 2012 foi na ordem de R\$ 137.785.291,00 enquanto que em 2013 o valor gasto foi da ordem de R\$ 180.962.263,00. Para este cálculo considerou o custo de cada UI⁶ e “KUI”⁷ de cada medicamento disponível nos anos em análise, multiplicado pelo dólar contratual utilizado na aquisição, uma vez que estes produtos são importados. Segundo o sítio eletrônico *comprasnet*, o agente *bypassing* de custo mais elevado continua sendo o FVIIar, seguido do CCPA e CCP.

⁶ UI: significa unidade internacional e corresponde à unidade de medida utilizada na área da saúde para descrever a potência da droga. Portanto, é representada por um número que varia de droga para droga.

⁷ KUI: Kilo Unidade Internacional, corresponde à 1.000 UI

Tabela 5: Quantidade de agentes *bypassing* utilizados nos anos de 2012 e 2013, segundo local de residência dos pacientes.

UF	Nº de Pacientes	CCP (UIs)	CCPA (UIs)	FVllar (KUI)
Sul				
SC	20	145.500	2.796.000	47.200
RS	33	245.000	5.699.500	108.840
PR	42	16.000	12.922.500	788.010
Total	95 (13,5%)	406.500 (8,3%)	21.418.000 (16,2%)	944.050 (22,2%)
Sudeste				
ES	18	76.000	2.543.500	171.990
SP	145	1.771.500	36.542.500	464.790
MG	69	612.500	10.592.000	372.020
RJ	111	467.500	18.257.000	639.920
Total	343 (48,9%)	2.927.500 (59,9%)	67.935.000 (51,4%)	1.648.720 (38,7%)
Norte				
TO	2	7.000	348.000	4.200
AP	0	-	-	-
PA	13	80.500	646.500	8.030
RR	0	-	-	-
AM	13	46.500	4.409.500	381.830
AC	2	9.000	442.000	-
RO	2	-	24.000	-
Total	32 (4,6%)	143.000 (2,9%)	5.870.000 (4,4%)	394.060 (9,2%)
Nordeste				
MA	7	-	239.000	16.350
PB	18	46.500	1.236.000	98.450
PE	51	107.500	12.168.500	190.330
PI	11	54.000	1.539.000	22.920
RN	9	337.500	2.236.000	168.850
SE	2	-	207.000	-
AL	9	13.500	48.500	52.680
BA	45	73.500	5.925.000	100.060
CE	27	101.500	4.374.500	220.100
Total	179 (25,5%)	734.000 (15%)	27.973.500 (21,2%)	869.740 (20,4%)
Centro-Oeste				
MS	2	21.500	72.000	4.250
GO	20	9.000	3.344.500	62.720
DF	20	-	4.719.000	336.260
MT	11	643.500	872.500	1.000
Total	53 (7,5%)	674.000 (13,8%)	9.008.000 (6,8%)	404.230 (9,5%)
Total Geral	702	4.885.000	132.204.500	4.260.800

Fonte: Sistema HWC, Relatórios de infusão dos anos de 2012 e 2013, extraídos em 10/10/2014.

A análise do perfil dos pacientes segundo local de residência demonstrou que as regiões Sudeste e o Nordeste concentram o maior número de pacientes que utilizaram agentes *bypassing*, apresentando também o maior consumo destes pró-coagulantes. A região sul superou a utilização de FVIIar apresentada pela região nordeste embora relate quase a metade do número de pacientes tratados com agentes *bypassing*.

Ainda em relação à região sudeste, chama a atenção a inversão da utilização de CCPA e FVIIar apresentada pelos estados de São Paulo e Rio de Janeiro. Enquanto o estado de SP parece ter optado pelo CCPA o estado do RJ registrou maior utilização de FVIIar, embora o número de pacientes tratados com agentes *bypassing* neste estado seja inferior ao relatado em São Paulo.

Na região nordeste também foi observado a inversão da utilização de CCPA e FVIIar apresentada pelos estados de Pernambuco e Ceará. Enquanto o estado de PE parece ter optado pelo CCPA o estado do CE registrou maior utilização de FVIIar, embora o número de pacientes tratados com agentes *bypassing* neste estado seja quase que a metade do relatado em Pernambuco.

Na região sul o estado do Paraná destacou-se na utilização de agente *bypassing*, exceto pela utilização de CCP que foi superior no estado do RS. No Sudeste o destaque foi para São Paulo, exceto pela utilização de FVIIar que foi superior no estado do RJ. No Nordeste o estado de Pernambuco destacou-se pela utilização de agentes *bypassing*, exceto pela utilização de FVIIar que foi superior no estado do CE. Nas regiões Norte e Centro-oeste, o estado do Amazonas e o Distrito Federal foram locais com maiores registros de utilização de agentes *bypassing*.

Ainda na Tabela 5, cabe salientar que o Distrito Federal consumiu significativamente maiores quantidades de agentes *bypassing* quando comparamos estados com mesmo número de pacientes tratados com estes pró-coagulantes, como é o caso de SC e GO. A utilização de FVIIar no Distrito Federal foi similar à registrado em MG, onde há o triplo de pacientes tratados com agentes *bypassing*. O mesmo pode se observar no estado de Amazonas.

Tabela 6: Número de pacientes com Hemofilia que utilizaram agentes *bypassing* nos anos de 2012 e 2013, segundo gravidade da deficiência.

Gravidade	Hemofilia A	Hemofilia B	Total Geral
Leve	20	6	26 (5,1%)
Moderada	89	15	104 (20,4%)
Grave	316	47	363 (71%)
Não testado	5	-	5 (1%)
(vazio)	12	1	13 (2,5%)
Total Geral	442	69	511

Fonte: Sistema HWC, Relatórios de infusão nos anos de 2012 e 2013, extraídos em 10/10/2014.

Em relação à gravidade da hemofilia observou-se que 71% dos pacientes que utilizaram agentes *bypassing* apresentaram a forma grave da hemofilia e 20,4% a forma moderada. Verificou-se ainda que 3,5% dos pacientes não haviam realizado exame de dosagem do fator VIII circulante (Não testado) ou não apresentaram registro desta informação no sistema HWC (vazio).

Tabela 7: Número de pacientes com hemofilia que utilizaram agentes *bypassing* nos anos de 2012 e 2013, segundo presença de inibidor.

Presença de inibidor	Hemofilia A	Hemofilia B	Total Geral
Sim	277	14	291 (56,9%)
Não	148	52	200 (39,1%)
Não Testado	8	2	10 (2%)
(vazio)	9	1	10 (2%)
Total Geral	442	69	511

Fonte: Sistema HWC, Relatórios de infusão nos anos de 2012 e 2013, extraídos em 10/10/2014.

Em relação à pesquisa de inibidor observou-se que 56,9% dos pacientes apresentaram resultado positivo enquanto que 39,1% eram negativos. Enquanto que 4% dos pacientes não realizaram o exame (Não testado) ou não informaram (vazio) este dado no sistema HWC. Cabe salientar que a dosagem de inibidor é um dos parâmetros para a alteração do manejo do paciente, alterando desde o tratamento a ser prescrito quanto na escolha do pró-coagulante ser utilizado.

Tabela 8: Número de pacientes com hemofilia e presença de inibidor positiva que utilizaram agentes *bypassing* nos anos de 2012 e 2013, segundo dosagem de inibidor.

Dosagem de inibidor	Hemofilia A	Hemofilia B	Total Geral
0,6 - 4,9 UB/mL	97	7	104 (35,7%)
5 - 10 UB/mL	51	2	53 (18,2%)
10,1 - 40 UB/mL	54	3	57 (19,6%)
40,1 - 200 UB/mL	31	-	31 (10,7%)
≥ 200,1 UB/mL	11	-	11 (3,8%)
Não Testado	5	-	5 (1,7%)
Negativo	17	2	19 (6,5%)
(vazio)	11	-	11 (3,8%)
Total Geral	277	14	291

Fonte: Sistema HWC, Relatórios de infusão dos anos de 2012 e 2013, extraídos em 10/10/2014.

A tabela acima demonstra que 3,8% dos pacientes não informam a titulação do inibidor (vazio) ou não realizaram o exame (Não Testado). Dentre as dosagens informadas no sistema HWC, verificou-se que 60,5% dos pacientes que utilizaram agentes *bypassing* apresentavam-se nas faixas de inibidor de altas dosagens (> 5UB/mL). Contudo, há o registro de utilização de agentes *bypassing* em 35,7% dos pacientes com faixa de inibidor de baixo título e 6,5% que apresentaram dosagem negativa.

Tabela 9: Número de pacientes com hemofilia A e presença de inibidor positiva que utilizaram agentes *bypassing* nos anos de 2012 e 2013, segundo dosagem de inibidor e adesão ao tratamento de imunotolerância.

Dosagem de inibidor/ Imunotolerância	Não	Sim	Total Geral
0,6 - 4,9 UB/mL	65	32 (33%)	97
5 - 10 UB/mL	33	18 (35,3%)	51
10,1 - 40 UB/mL	33	21 (38,9%)	54
40,1 - 200 UB/mL	18	13 (41,9%)	31
≥ 200,1 UB/mL	6	5 (45,5%)	11
Não Testado	5	-	5
Negativo	7	10 (58,8%)	17
(vazio)	11	-	11
Total Geral	178 (64,3%)	99 (35,7%)	277

Fonte: Sistema HWC, Relatórios de infusão dos anos de 2012 e 2013, extraídos em 10/10/2014.

O tratamento de imunotolerância implantado pelo Ministério da Saúde destina-se aos pacientes com hemofilia A, por esta razão esta análise considerou apenas os pacientes com este diagnóstico.

Ainda segundo a dosagem de inibidor, verificou-se que 64,3% dos pacientes que utilizaram agentes *bypassing* nos anos em análise não foram incluídos no tratamento de imunotolerância.

O percentual de inclusão nesta modalidade de tratamento por faixa de inibidor demonstra que apenas 30% ou mais dos pacientes faziam imunotolerância no período em análise, embora este seja o tratamento de eleição para os pacientes com hemofilia e inibidor.

Cabe ressaltar que os relatórios de infusão fornecem os dados da última dosagem de inibidor realizada. Por esta razão, verifica-se que há pacientes com dosagem negativa incluídos em imunotolerância.

5. DISCUSSÃO

Nos anos em análise cerca de 3,8% dos pacientes cadastrados no sistema HWC utilizaram agentes *bypassing*. Apesar do pequeno percentual, a análise do perfil destes pacientes tem grande importância para o Programa de Coagulopatias, uma vez que define o perfil de utilização dos agentes *bypassing* e fornece informações para a discussão do aprimoramento no fornecimento e tratamentos com estes pró-coagulantes.

Embora os dados evidenciem uma pequena utilização de agentes *bypassing* para o tratamento de coagulopatias não descritas na bula dos produtos e/ou não recomendada pelo Ministério da Saúde. Salienta-se que este resultado pode ser diferente se os diagnósticos tidos como “Outros”, “Condições Hemorrágicas sem diagnóstico”, “Outras deficiências combinadas” e “Outras Trombopatias” forem melhor especificados e detalhados no Sistema HWC. Contudo, não se pode afirmar que o uso destes pró-coagulantes ocorreu de forma racional, mesmo considerando que 90% dos pacientes que utilizaram estes medicamentos estava em conformidade com as recomendações do Ministério da Saúde (Tabela 1). Para esta análise, seria necessário considerar o peso dos pacientes para então analisar as doses prescrita e periodicidade da utilização.

A análise da faixa etária revelou que quanto maior a idade, menor a utilização de agentes *bypassing*. Se considerarmos que os pacientes com Hemofilia representavam 72,8% (Tabela 1) da população tratada com agentes *bypassing* e que 69,5% dos pacientes tinham até 29 anos (Tabela 2), este dado parece estar de acordo com as discussões da literatura no que tange a relação do desenvolvimento do inibidor e exposição dos pacientes ao fator deficiente. Além do desenvolvimento de inibidor, há de se considerar ainda que 83,8% dos pacientes eram do sexo masculino (Tabela 3) e que 71% deles apresentavam a forma grave da hemofilia (Tabela 6). Estes dados estão em consonância com a revisão bibliográfica, uma vez que os pacientes graves necessitam de reposição dos fatores deficientes mais precocemente e são mais propensos ao desenvolvimento de inibidor, necessitando de agentes *bypassing* (BRASIL, 2009; WIGHT & PAISLEY, 2003). Já em relação ao

gênero, a prevalência do sexo masculino deve-se à própria característica de hereditariedade da hemofilia (PIO, 2009; BRASIL,2009; WIGHT & PAISLEY, 2003).

Quanto à escolaridade observa-se que 60 dos 77 pacientes que relataram não saber ler nem escrever estão na faixa etária de 0-9 anos. Portanto, ainda devem estar em processo de alfabetização (Tabela 2).

Em relação à raça, segundo a revisão da literatura o desenvolvimento de inibidores ocorre com mais frequência na raça negra (BRASIL,2009; WIGHT & PAISLEY, 2003), embora o resultado encontrado demonstre que a maior utilização ocorreu em pacientes da raça branca e parda (Tabela 3). Contudo, deve-se considerar que este dado é informado pelo paciente no momento em que ele é cadastrado no sistema HWC, refletindo assim a forma com ele se classifica diante da miscigenação das raças que ocorre no Brasil, possivelmente sem nenhuma análise real de sua descendência.

Considerando que novos pacientes são incluídos no sistema HWC e que existe ainda a possibilidade de que outros pacientes desenvolvam inibidor ao longo do tempo, é esperado uma oscilação no quantitativo de agentes *bypassing* consumidos de um ano para outro, especialmente CCPA e FVIIar (Tabela 4).

Entretanto, a ampliação do consumo de Fator VIIar é bastante significativa e pode ser resultante da implantação do tratamento de imunotolerância no final de 2012, uma vez que há recomendação do Ministério da Saúde para que alguns pacientes sejam tratados exclusivamente com este pró-coagulante por alguns meses, na tentativa de se reduzir a dosagem de inibidor e então iniciar o protocolo de imunotolerância (BRASIL, 2014). Esta estratégia tem por objetivo ampliar as chances de sucesso terapêutico dos pacientes inseridos no protocolo.

Já a redução de CCP no tratamento das hemofilias deve estar relacionada à tendência da mudança terapêutica no tratamento dos pacientes com inibidor, ficando este pró-coagulante quase que restrito à utilização de um pequeno grupo de pacientes que atendem aos outros critérios de utilização, conforme descrito no Quadro 1 deste estudo (BRASIL,2009).

A queda no consumo de FVIIar no tratamento da Deficiência de Fator VII, em detrimento a ampliação na quantidade de CCP e CCPA (Tabela 4), pode estar relacionada ao acesso geográfico deste pró-coagulante, uma vez apenas os

estados que possuíam pacientes com indicação de uso, na época em que a análise do Programa de Coagulopatias foi realizada, tem estoque estratégico de FVIIar.

A ampliação no consumo de agentes *bypassing* para o tratamento dos pacientes com Síndrome de Bernard Soulier e Deficiência de Fator X pode estar relacionada à gravidade dos sangramentos apresentados por estes pacientes, podendo ainda ser resultado do tipo de tratamento prescrito. Entretanto, seria necessário um aprofundamento nas análises de utilização destes diagnósticos para identificar o fator determinante, especialmente porque não há recomendação do Ministério da Saúde para o tratamento da Síndrome de Bernard Soulier com FVIIar.

Cabe salientar que a flexibilidade na escolha do medicamento a ser prescrito, pode ser influenciada pela gravidade do sangramento, título de inibidor recente, resposta anamnésica e conhecimento da resposta clínica do paciente aos diferentes pró-coagulantes disponíveis para uso no serviço (BRASIL, 2009). Assim, a alteração terapêutica entre os diferentes agentes *bypassing* disponibilizados no SUS é uma decisão médica, baseada no quadro clínico do paciente e resposta ao tratamento proposto.

A análise do perfil dos pacientes segundo local de residência revela a necessidade de uma análise mais aprofundada sobre a utilização de FVIIar em alguns estados, aqueles que evidenciaram um consumo ampliando frente ao número de pacientes tratados com agentes *bypassing* em relação às outras unidades federadas. Esta análise pôde demonstrar ainda que a utilização do FVIIar pode ter relação com a disponibilidade e acesso geográfico deste pró-coagulante, uma vez que os estados que não dispunham deste pró-coagulante em estoque, trataram os pacientes com CCPA.

Os exames de presença e dosagem de inibidor devem ser realizados rotineiramente pelos Centros de Tratamento das Hemofilias, bem como serem atualizados no Sistema HWC. Considerando que foi identificado pacientes que utilizaram agentes *bypassing* que não apresentavam estes dados no Sistema HWC no momento da análise, entende-se que pode haver uma variação na frequência de inibidores podendo este dado ser superior aos resultados informados neste trabalho. Desta forma, pode-se encontrar também variações nas dosagens de inibidor.

Cabe ressaltar que os relatórios de infusão fornecem os dados da última dosagem de inibidor realizada. Por esta razão, os pacientes com dosagem

negativa incluídos no tratamento de imunotolerância possivelmente não apresentavam mais inibidor. Os vazios na dosagem de inibidor ocorrem quando a presença de inibidor é negativa. Para padronização da informação de inibidor no Sistema HWC, sugere-se uma reavaliação do Ministério da Saúde no procedimento de inserção destes dados.

Salienta-se ainda que os resultados sobre a dosagem de inibidor podem ser influenciados por limitações de gestão dos serviços, tanto em relação à estruturação dos laboratórios, quanto pela falta de insumos e de pessoal qualificado.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos dados analisados, o perfil de utilização dos agentes *bypassing* nos anos de 2012 e 2013 foi representado pelos pacientes na faixa etária até 29 anos (69,5%), ensino fundamental incompleto (23,8%), sexo masculino (83,8%), raça branca (43,6%), residentes na região sudeste (48,9%), com Hemofilia A (63%), forma grave da hemofilia (71%), presença de inibidor positiva (56,9%) e inibidor de altos títulos (60,5%). Embora tenha sido evidenciado a utilização *off-label* (2,8%) para o tratamento de coagulopatias não descritas na bula destes medicamentos, o perfil delineado está de acordo com os achados da literatura sobre os fatores associados ao desenvolvimento de inibidores (BRASIL, 2009; WIGHT & PAISLEY, 2003), principal indicação de uso de agentes *bypassing*, e com as recomendações do Ministério da Saúde, segundo critérios de utilização dos agentes *bypassing* descritos no Quadro 1 do presente estudo.

O uso racional não pôde ser discutido neste estudo, tendo em vista que para tal análise deve-se considerar não apenas o diagnóstico, mas o peso do paciente, tipo de sangramento, doses prescritas, intervalos e período de utilização. Dentre outros fatores que podem influenciar uso racional dos medicamentos, como a disponibilidade oportuna, problemas nas prescrições e até o *marketing* das indústrias farmacêuticas (MARIN et al., 2003). Daí a importância dos eventos anuais promovidos pelo Programa de Coagulopatias/Ministério da Saúde, que têm por objetivo contribuir com a qualificação dos profissionais de saúde que atuam no tratamento dos pacientes com coagulopatias hereditárias e fomentar o uso racional.

O alto custo destes medicamentos e o gasto demonstrado nos anos de 2012 e 2013 para o tratamento de 702 pacientes justificam ainda a elaboração de protocolos de diretrizes clínicas e os estudos de utilização de medicamentos para monitoramento do uso, a fim de que a utilização dos agentes *bypassing* seja adequada e o custo do tratamento seja o menor possível, tanto para o paciente como para a sociedade.

Cabe salientar que o tratamento de eleição para pacientes com hemofilia e inibidor é a imunotolerância (IT) que tem por objetivo dessensibilizar os pacientes, ou seja, erradicar o inibidor em 60% a 80% dos casos tratados (BRASIL, 2014). Com a dessensibilização os pacientes voltam a responder satisfatoriamente

ao tratamento com o fator deficiente, não necessitando mais de utilizar agentes *bypassing*. Portanto, a longo prazo, o tratamento de imunotolerância pode contribuir para a redução da utilização de agentes *bypassing* nos próximos anos.

Por fim, recomenda-se uma reavaliação do Sistema HWC para os registros de presença e dosagem de inibidor e a revisão das opções de diagnósticos disponibilizados, a fim de que os dados possam gerar informações mais precisas para o acompanhamento clínico e gestão da assistência prestada aos pacientes com coagulopatias hereditárias.

REFERÊNCIA

ACHARYA, S.S; DIMICHELE D.M. *Management of factor VIII Inhibitors. Best Practice Research Clinical Haematology*; v.19,n.1;2006

ASTERMARK, J., DONFIELD, S.M., DIMICHELE, D.M., GRINGERI, A., GILBERT S.A., WATERS, J. and BERNTORP, E. *A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA Novo Seven Comparative (FENOC) Study*. Blood (print ISSN 0006-4971, online ISSN 1528-0020), The American Society of Hematology, 2007.

BARCA, A. A. V., REZENDE, S. M., SIMÕES, B. J., PINHEIRO, K. N., DAISSON, T., STERNICK, G., SANTO, M. L., GENOVEZ, G. Hemovida Web Coagulopatias: um relato do seu processo de desenvolvimento e implantação. Caderno de Saúde Coletiva, 2010, Rio de Janeiro, 18 (3): 434-5

BRASIL, Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: Senado Federal, 1988. 292 p.

_____. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União 1990; 19 set.

_____. Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990. Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências. Diário Oficial da União, 1990.

_____. Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001. Ementa: Regulamenta o § 4º do art. 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades, e dá outras providências. (Revoga a Lei nº 4.701, de 28 de junho de 1965). Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 22 mar. 2001b

_____. Decreto nº 3.990, de 30 de outubro de 2001. Regulamenta o art. 26 da Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001, que dispõe sobre a coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados, e estabelece o ordenamento institucional indispensável à execução adequada dessas atividades. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 31 out. 2001a. Seção 1, n. 209, p. 01

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Dispõe sobre Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 10 nov 1998. Seção 1, p. 18-22.

_____. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 338 de 6 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Diário Oficial de União, Poder Executivo, Brasília, 20 mai. 2004, p. 52. 16

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias. Editora do Ministério da Saúde, 2006. 76 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). ISBN 85-334-0993-1.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Hemofilia Congênita e Inibidor: Manual de Diagnóstico e Tratamento de Eventos Hemorrágicos. Editora do Ministério da Saúde, 2009. 76 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos). ISBN 978-85-334-1530-0

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Relatório de Gestão 2013. Editora do Ministério da Saúde, 2014.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. Relatório de Gestão 2012. Editora do Ministério da Saúde, 2013.

_____. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência Farmacêutica no SUS / Conselho Nacional de Secretários de Saúde. – Brasília: CONASS, 2007. ISBN 978-85-89545-15

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 364, de 06 de maio de 2014. Dispõe sobre Protocolo de Uso de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 07 de maio de 2014. Seção 1, p. 46.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 478, de 16 de junho de 2014. Dispõe sobre Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Pacientes com Hemofilia A e Inibidor. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 17 junho 2014. Seção 1, p. 70.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 478, de 16 de junho de 2014. Dispõe sobre Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância para Pacientes com Hemofilia A e Inibidor. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, 17 junho 2014. Seção 1, p. 70.

CHAVES, Daniel G.; RODRIGUES, Cibele V.. Desenvolvimento de inibidores do fator VIII na hemofilia A. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. São Paulo , v. 31, n. 5, 2009 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000500018&lng=en&nrm=iso>. access on 10 Jul. 2014. Epub Sep 11, 2009. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-848420090005000068>.

COMPRASNET - de Compras do Governo Federal. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, Brasil. <http://www.comprasgovernamentais.gov.br/gestor-de-compras/consultas-1/contratos>. Acessado em 01/03/2015.

CREMESP - Conselho Regional de Medicinados Estado de São Paulo; CRF-SP - Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo e IDEC – Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor. **Medicamento: Um direito essencial**. São Paulo, 2006.

GREEN, D. Complications associated with the treatment of haemophiliacs with inhibitors. **Haemophilia**. 1999;5 Suppl 3:11-7.

GUERRA, A.A; ACÚRCIO, F.A; GOMES, C.A.P; MIRALLES, M.; GIRARDI, S.N.; WERNECK, G.A.F.; et al. Disponibilidade de medicamentos essenciais em duas regiões de Minas Gerais, Brasil. **Revista Panamericana Salud Publica**. 2004;15(3):168–75.

LÓPEZ-VALCÁREL, B.G.; CABAÑAS, A.L; MORA, A.C.; BERENGUER, J.A.D.; ORTÚN, V.; SANTANA, F. Á. Estudios de Utilización de Medicamentos y registros de datos em Atención Primaria. **EUM y registros de datos en AP**. 2005

MARIN, N.; LUIZA, V.L.; CASTRO, C.G.S.O.; SANTOS, S.M. **Assistência Farmacêutica para gerentes municipais**. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 2003.

NOBRE, Patrícia Fernandes da Silva. **Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos**. Ciênc. saúde coletiva [online]. 2013, vol.18, n.3, pp. 847-854. ISSN 1413-8123.

OLIVEIRA, N.S.C; XAVIER, R.M.F; ARAÚJO, P.S. Análise do perfil de utilização de medicamentos em uma unidade de saúde da família, Salvador, Bahia. **Revista de Ciências e Farmácia Básica Aplicada**, 2012;33(2):283-289. ISSN 1808-4532.

PIO, Simone Ferreira; OLIVEIRA, Guilherme Corrêa de; REZENDE, Suely Meireles. As bases moleculares da hemofilia A. **Revista de Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 55, n. 2, 2009 .

SOARES, J.C.R.S.; DEPRÁ, A.S. Ligações perigosas: indústria farmacêutica, associações de pacientes e as batalhas judiciais por acesso a medicamento. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, 22 [1]: 311-329, 2012

TRAVASSOS C.; et al. Utilização dos serviços de saúde no Brasil: gênero, características familiares e condição social. **Revista Panamericana de Salud Pública**, 2002; 11:365-373.

VIEIRA, F.S; ZUCCHI, P. Distorções causadas pelas ações judiciais à política de medicamentos no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, 2007;41(2):214-22.

VIEIRA, F.S. Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007. **Revista de Saúde Pública**, 2009.

VRABIC, A.C.A; RIBEIRO, A.C.; OHARA, C.V.S.; BORBA, R.I.H. Dificuldades para enfrentar sozinho as demandas do tratamento: vivências do adolescente hemofílico. **Acta Paul Enfermagem**. 2012; 25(2):204-10.

WISNIEWSKI, D. & KLUTHCOVSKY, A.C.G.C. O perfil dos pacientes portadores de coagulopatias de uma região do sul do Brasil. **Cogitare Enferm**. 2008 Jan/Mar; 13(2):212-9.

FEDERAÇÃO MUNDIAL DE HEMOFILIA - FMH. Treatment Guidelines Working Group. **Guidelines for the Management of Hemophilia**. Quebec; 2005.

FEDERAÇÃO MUNDIAL DE HEMOFILIA - FMH. **Report on the Annual Global Survey 2012**. Quebec; 2013.

WANNMACHER, L. Conduas Baseadas em Evidências sobre Medicamentos Utilizados em Atenção Primária à Saúde. In: Ministério da Saúde. *Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados*. Brasília-DF: 2010

WIGHT J, PAISLEY S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: A systematic review. **Haemophilia**, 9; 2003

YOSHIOKA, A.;KAMISUE S.;TANAKA, I.;KATO, M.;KOHMURA, I.;SHIMA, M., et al. Anamnestic response following infusion of prothrombin complex concentrates (PCC) and activated prothrombin complex concentrates (APCC) in haemophilia A patients with inhibitors. **Blood**. v.2, p.51-58, 1991. 51.