ORIENTAÇÕES E FLUXO PARA ATENDIMENTOS DE URGÊNCIA/EMERGÊNCIA

ORIENTAÇÕES GERAIS PARA ATENDIMENTOS DE URGÊNCIAS EM PACIENTES HEMOFÍLICOS

Pacientes portadores de **Hemofilia A ou B** tem risco de sangramento grave, oculto e/ou de evolução rápida, especialmente após trauma ou procedimentos invasivos. Nessas situações, é preciso repor o Concentrado de fator deficiente (CFVIII ou IX), que os pacientes já possuem em domicílio (dose domiciliar de urgência – DDU) e que deve ser levado para a unidade de atendimento.

FLUXO DE ATENDIMENTO DURANTE A URGÊNCIA/EMERGÊNCIA (AO MÉDICO ASSISTENTE)

- **1ª ETAPA: IDENTIFICAÇÃO E AVALIAÇÃO INICIAL**
  - Avalie sinais clínicos de sangramento ativo ou risco iminente e confirme com o paciente ou seu cuidador quais circunstâncias levaram o indivíduo para o pronto atendimento.
- **2ª ETAPA: REPOSIÇÃO DE FATORES DE COAGULAÇÃO**
  - Inicie a infusão imediata do concentrado de fator de coagulação deficiente
- **3ª ETAPA: COMUNICAÇÃO COM O HEMOPI**

(Agência Transfusional (86) 99569-2257 - Ligação e WhatsApp, todos os dias, 24h)

  - Notifique o Hemocentro Responsável pelo cadastro do paciente para esclarecer condutas e definir os próximos passos do atendimento especializado (hematologista e a equipe multiprofissional).

Situação Clínica	Conduta Imediata	Dose (UI) Hemofilia A (CF VIII)	Dose (UI) Hemofilia B (CF IX)
Hemorragia Intracraniana / TCE	Reposição do fator para 100%	Peso (kg) × 100 ÷ 2	Peso (kg) × 100
Hemorragia de garganta / pescoço	Reposição do fator para 100%	Peso (kg) × 100 ÷ 2	Peso (kg) × 100
Sangramento gastrointestinal	Reposição do fator para 100%	Peso (kg) × 100 ÷ 2	Peso (kg) × 100
Hemorragia retroperitoneal	Reposição do fator para 100%	Peso (kg) × 100 ÷ 2	Peso (kg) × 100
Cirurgia de pequeno porte	Reposição do fator para 50-80%	Peso (kg) × (50 ou 80) ÷ 2	Peso (kg) × (50 ou 80)
Cirurgia de médio porte	Reposição do fator para 100%	Peso (kg) × 100 ÷ 2	Peso (kg) × 100
Cirurgia de grande porte	Reposição do fator para 100%	Peso (kg) × 100 ÷ 2	Peso (kg) × 100

Fonte: Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde, 2ªedição, 2015.
Diretrizes da WFH para Manejo da Hemofilia, 3ª edição, 2020.

CUIDADOS ESPECIAIS:

1) Não fazer aplicações intramusculares;
2) Não puncionar hemartroses;
3) Nunca realizar punção lombar sem antes elevar o fator a 100%.

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MANUAL DE Hemofilia

DISTRIBUIÇÃO GRATUITA
VENDA PROIBIDA

2ª edição
1ª reimpressão

Brasília – DF
2015

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Atenção à Saúde
Departamento de Atenção Especializada e Temática

DISTRIBUIÇÃO
VENDA PROIBIDA
GRATUITA

MANUAL DE Hemofilia

2ª edição
1ª reimpressão

Brasília – DF
2015

2005 Ministério da Saúde.

Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <www.saude.gov.br/bvs>.

Tiragem: 2ª edição – 1ª reimpressão – 2015 – 1.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Atenção à Saúde
Departamento de Atenção Especializada e Temática
Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados
SAF Sul, Trecho 2, Ed. Premium, torre 2, ala B, sala 202
CEP: 70070-600 – Brasília/DF
Tel.: (61) 3315-6169
Site: www.saude.gov.br
E-mail: sangue@saude.gov.br

Coordenação:
João Paulo Baccara Araújo – CGSH/DAET/SAS
Helder Teixeira Melo – CGSH/DAET/SAS

Elaboração de texto:
Cláudia Santos Lorenzato – Hemepar
Margareth Castro Ozelo – Unicamp
Paula Ribeiro Villaça – FMUSP

Colaboradores:
Alessandra Prezzoti
Cláudia Santos Lorenzato
Denys Eiji Fujimoto
Guilherme Genovez
Ieda Solange de Souza Pinto
Irian Guedes Farkatt
Margareth Ozelo
Maria do Rosário Ferraz Roberti
Mariana Leme Battazza Freire
Mônica Hermida Cerqueira
Paula Villaça
Rosângela de Albuquerque Ribeiro
Suely Meireles Rezende
Tânia Maria Onzi Pietrobelli

Revisão técnica:
Suely Meireles Rezende – CGSH/DAET/SAS

Normalização:
Daniela Ferreira Barros da Silva – Editora MS/CGDI

Capa, projeto gráfico e diagramação:
Fabiano Bastos

Impresso no Brasil / *Printed in Brazil*

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática.
Manual de hemofilia / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – 2. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015.
80 p. : il.

Segunda edição do livro Manual de tratamento das coagulopatias hereditárias.
ISBN 978-85-334-2282-7

1. Sangue. 2. Hemoderivados. 3. Hematologia. 4. Hemoterapia. I. Título.

CDU 612.1

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2015/0553

Titulos para indexação:
Em inglês: Guide on the management of Hemophilia
Em espanhol: Guía sobre el manejo de la hemofilia

Sumário

Apresentação 7

Introdução 9

Hereditariedade 11

Manifestações clínicas 13

Diagnóstico 15
Diagnósticos diferenciais 15

Tratamento 19
Agentes hemostáticos no tratamento das hemofilias 19
Tipos de concentrado de fatores da coagulação 19
Tipos de produtos contendo fator VIII 19
Tipos de produtos contendo fator IX 20
Acetato de desmopressina 21
Indicações 22
Posologia e administração 22
Efeitos colaterais 23
Contraindicações 24
Interações medicamentosas 24
Dose-teste 24
Antifibrinolíticos 25
Indicações 25
Posologia e administração 25
Efeitos Colaterais 26
Contraindicações 26
Cuidados especiais 27
Modalidades de tratamento 27
Tratamento de profilaxia 27
Tratamento sob demanda 28
Tratamento de reposição nas hemofilias A e B 28

Tratamento de situações clínicas especiais nas hemofilias A e B 30
Hemartrose 30
Hemorragia intramuscular 30
Hemorragia cervical, assoalho da língua ou face 31
Hemorragia em retroperitôneo 31
Epistaxe 31
Hematúria 32
Hemorragia gastrointestinal 32
Traumatismo crânio-encefálico e hemorragia intracraniana 33
Hemorragia intracraniana confirmada 34
Profilaxia intermitente 34
Articulação-alvo 35
Hematomas volumosos (iliopsoas, retroperitonial, síndrome compartimental) . . 35
Hemorragia intracraniana 36
Profilaxia para procedimentos e cirurgias 36
Cirurgias de pequeno porte 36
Cirurgias de médio porte 37
Cirurgias de grande porte 37
Procedimentos invasivos 38
Procedimentos odontológicos 39
Infusão contínua de concentrado de fator 40
Programa de dose domiciliar 41
Orientações para liberação de dose domiciliar 42
Recomendações para liberação das doses domiciliares 43
Tratamento dos pacientes com inibidor 44
Profilaxia intermitente ou de curta duração com uso de produtos *bypass* para pacientes com inibidor 46
Articulação-alvo 47
Hematomas volumosos (iliopsoas, retroperitonial, síndrome compartimental) . . 47
Hemorragia intracraniana 47

Complicações 51
Artropatia hemofílica 51
Infecções transfusionais 51
Hepatites 52
Hepatite B 53
Hepatite C 53
Vírus da imunodeficiência adquirida 54
Inibidores 54

Situações Especiais 57
Manejo das portadoras de hemofilia 57
Orientação para parto e neonato 58

Manejo no pré-natal e parto 58
Manejo do neonato. 59
Imunização 60
Envelhecimento 60
Doenças Cardiovasculares 60
Doenças Renais 62
Osteoporose. 62
Diabetes *mellitus* 62

Cuidados Gerais 65
Acompanhamento dos pacientes com hemofilia 65
Seguimento ambulatorial de rotina e cadastramento. 66
Controle da dor 67
Cuidados com os pacientes com hemofilia e outras coagulopatias 67
Drogas que podem ser utilizadas em pacientes com hemofilia e outras coagulopatias 68

Referências 71

Bibliografia. 73

Anexos 77
Anexo A – Medicamentos contendo ácido acetilsalicílico. 77
Anexo B – Preparação e aplicação dos hemoderivados e concentrados de fatores da coagulação recombinantes 79

Apresentação

O reconhecimento das necessidades da população com coagulopatias hereditárias exige uma atuação que proporcione respostas, não apenas do poder público, mas também das pessoas com coagulopatias, de suas famílias, de todos os profissionais da equipe multidisciplinar envolvidos com a assistência, dos gestores dos serviços, dos gestores das três esferas de governo, bem como da sociedade civil organizada. Todos os envolvidos são responsáveis por dar respostas frente ao reconhecimento das necessidades identificadas.

Neste momento, identificando-se como um dos responsáveis por construir melhorias para esta população, o Ministério da Saúde publica a atualização do *"Manual de Hemofilia"* editado pela primeira vez em 2006, que necessitava de várias atualizações já que novas modalidades de tratamento foram implantadas desde 2012 como a Profilaxia Primária e a Imunotolerância.

Os trabalhos para a construção deste novo Manual foram acompanhados pela Área de Assessoramento Técnico às Coagulopatias da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. Esse novo manual é fruto do trabalho de muitos profissionais, dentre eles, os responsáveis pela elaboração do texto e membros da Comissão de Assessoramento Técnico às Coagulopatias (CAT- Coagulopatias), composta por especialistas da Hemorrede e por representantes dos usuários. A consulta pública desta obra publicada no D.O.U. em 02 de julho de 2014, permitiu a colaboração de todos estes segmentos.

Por fim, a CGSH agradece a todos os envolvidos na construção desse trabalho e firma mais uma vez o compromisso de permanecer na constante busca de melhorias e assistência para esta população.

Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados

Introdução

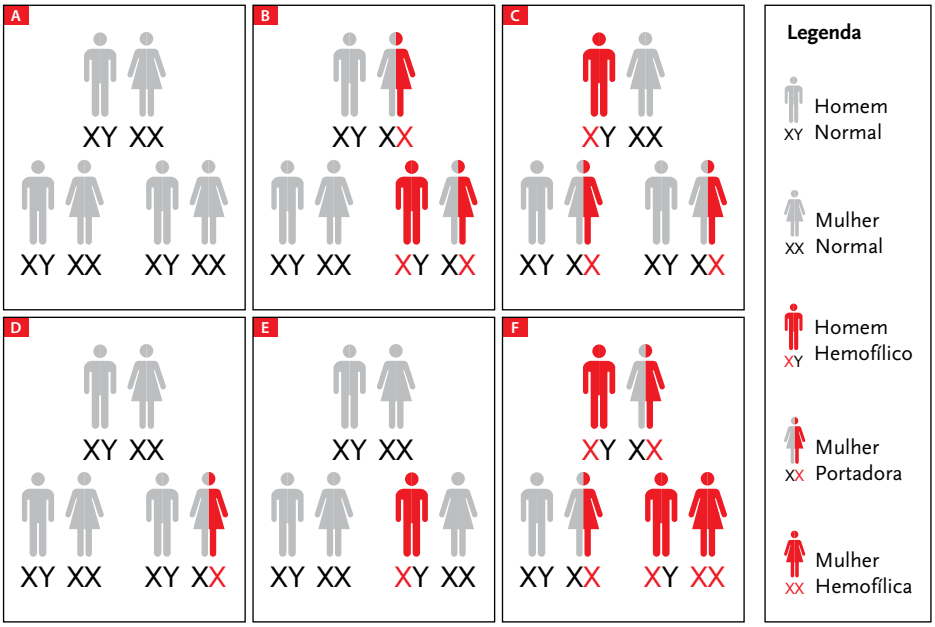
A hemofilia é uma doença hemorrágica hereditária ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência ou anormalidade da atividade coagulante do fator VIII (hemofilia A) ou do fator IX (hemofilia B). A prevalência estimada da hemofilia é de aproximadamente um caso em cada 5.000 a 10.000 nascimentos do sexo masculino para a hemofilia A, e de um caso em cada 30.000 a 40.000 nascimentos do sexo masculino para a hemofilia B. A hemofilia A é mais comum que a hemofilia B e representa cerca de 80% dos casos.

Hereditariedade

As hemofilias são transmitidas quase que exclusivamente a indivíduos do sexo masculino por mães portadoras da mutação (cerca de 70% dos casos) (Figura 1B). Porém, em cerca de 30% dos casos, a doença origina-se a partir de uma mutação *de novo*, fenômeno que pode ocorrer na mãe ou no feto. Os casos decorrentes de mutações *de novo* são chamados de *esporádicos*, podendo tratar-se de pacientes *isolados* (um único caso presente), ou a ocorrência apenas entre irmãos, ou seja, ausente em gerações pregressas (Figura 1E).

Filhas de homem com hemofilia serão portadoras obrigatórias (Figura 1C). Apesar de muito rara, a hemofilia pode ocorrer em mulher (Figura 1F), em decorrência da união de homem com hemofilia e mulher portadora. Mais comumente, mulheres portadoras podem apresentar baixos níveis de fator VIII ou fator IX, evento este relacionado à inativação do cromossomo X "normal", isto é, aquele que não carreia a mutação associada à hemofilia, processo conhecido como lionização.

Figura 1 – Hereditariedade da hemofilia



Fonte: Autoria própria.

Manifestações clínicas

A apresentação clínica das hemofilias A e B é semelhante, caracterizada por sangramentos intra-articulares (hemartroses), hemorragias musculares ou em outros tecidos ou cavidades. As hemartroses afetam mais frequentemente as articulações do joelho, tornozelo, cotovelo, ombro e coxofemoral.

Os episódios hemorrágicos podem surgir espontaneamente ou após traumas e variam de acordo com a atividade residual coagulante do fator VIII ou fator IX, que determina a classificação da gravidade da hemofilia (Tabela 1).

Tabela 1 – Classificação da gravidade da hemofilia em relação ao nível plasmático do fator VIII ou fator IX e manifestações hemorrágicas

Gravidade	Fator VIII ou Fator IX	Manifestações hemorrágicas
Grave	< 1 UI/dl (< 0,01 UI/mL) ou < 1% do normal	Sangramentos articulares (hemartrose) ou musculares (hematomas) relacionados a traumas, ou frequentemente sem causa aparente (espontâneos)
Moderado	1 UI/dl a 5 UI/dl (0,01-0,05 UI/mL) ou 1% a 5% do normal	Sangramentos normalmente relacionados a traumas, apenas ocasionalmente espontâneos. Sangramento prolongado após pequenos traumas ou procedimentos
Leve	5 UI/dl a 40 UI/dl (0,05-0,40 UI/mL) ou 5% a < 40% do normal	Sangramentos associados a traumas maiores ou procedimentos.

Fonte: White *et al.* (2001) e Blanchette *et al.* (2014).

Os tipos de sangramentos e suas respectivas frequências na hemofilia estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Frequência estimada dos sangramentos na hemofilia

Local do sangramento	Frequência aproximada
Hemartrose Mais comum em articulações mono-axiais (tipo dobradiça): joelhos, cotovelos, tornozelos Menos comum nas articulações tri-axiais: ombros, quadris, punhos	70% – 80%
Hematomas musculares	10% – 20%
Outros sangramentos maiores	5% – 10%
Hemorragias intracranianas (sistema nervoso central)	< 5%

Fonte: Autoria própria.

Diagnóstico

O diagnóstico de hemofilia deve ser pensado sempre que há história de sangramento fácil após pequenos traumas, ou espontâneo, podendo ser hematomas subcutâneos nos primeiros anos de vida, ou sangramento muscular e/ou articular em meninos acima de dois anos, ou mesmo com história de sangramento excessivo após procedimentos cirúrgicos ou extração dentária. É importante lembrar que embora a história familiar esteja frequentemente presente, em até 30% dos casos pode não haver antecedente familiar de hemofilia.

O coagulograma com alargamento do tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa) e tempo de protrombina (TP) normal é observado na grande maioria das vezes, com exceção de alguns casos de hemofilia leve, onde o TTPa permanece normal. O diagnóstico confirmatório é realizado por meio da dosagem da atividade coagulante do fator VIII (hemofilia A) ou fator IX (hemofilia B). Os exames laboratorias completos, assim como as técnicas empregadas e avaliação dos resultados estão disponíveis no *Manual de Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias* (BRASIL, 2012).

Diagnósticos diferenciais

Dentre os diagnósticos diferenciais deve ser lembrado outras doenças hemorrágicas, como a doença de von Willebrand, importante diagnóstico diferencial para hemofilia A [vide *Manual de diagnóstico e tratamento da doença* de *von Willebrand (BRASIL, 2008b)*].

A Tabela 3 lista os exames necessários para a investigação inicial das principais coagulopatias.

Tabela 3 – Diagnóstico diferencial das coagulopatias

Testes de laboratório		Fator deficiente/Diagnóstico
TTPa prolongado TP normal	Dosagem fator VIII	FVIII / hemofilia A
	Dosagem fator IX	FIX / hemofilia B
	Dosagem fator XI	FXI
	Dosagem fator XII	FXII
	Dosagem de FVW:RCo e FVW:Ag •	FVW / DVW

Continua

Conclusão

Testes de laboratório		Fator deficiente/Diagnóstico
TTPa prolongado TP prolongado	Dosagem de protrombina (FII)	FII
	Dosagem de fator V	FV
	Dosagem de fator X	FX
	Dosagem de fibrinogênio	FI / hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia
TTPa normal TP prolongado	Dosagem de fator VII	FVII
TTPa normal TP normal	Teste de solubilidade, dosagem fator XIII Dosagem de FVW:RCo/FVW:Ag ●	FXIII FVW / DVW

Fonte: Autoria própria.

● Outros testes diagnósticos para a doença von Willebrand incluem o tempo de sangramento pelo método de Ivy e a agregação plaquetária com ristocetina (RIPA).
Abreviações: TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativado; TP, tempo de protrombina; F, fator; FVW:RCo, cofator ristocetina; FVW:Ag, fator (antígeno) de von Willebrand; FVW, fator von Willebrand; DVW, doença von Willebrand

É importante lembrar que existem situações em que há deficiências combinadas de fatores. Entre esses casos, pode ocorrer deficiência combinada de fator VIII e fator V (TTPa e TP alargados com diminuição da atividade de fator VIII e fator V), além da deficiência combinada dos fatores dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX, X, proteína C e proteína S) (vide *Manual de coagulopatias raras, Ministério da Saúde, 2014*).

Tratamento

O tratamento das hemofilias tem como principal pilar a reposição do fator da coagulação deficiente (fator VIII na hemofilia A ou fator IX na hemofilia B). Além disso, outros agentes hemostáticos podem ser utilizados.

Agentes hemostáticos no tratamento das hemofilias

Tipos de concentrado de fatores da coagulação

Os concentrados de fatores de coagulação podem ser produzidos de duas maneiras, por meio do fracionamento do plasma humano (produtos derivados de plasma humano), ou por meio de técnicas de engenharia genética (produtos recombinantes).

Os produtos **derivados do plasma humano** (hemoderivados), embora sejam produzidos a partir de plasma coletado de doadores de sangue, são hoje considerados produtos bastante seguros, devido às novas técnicas de diagnóstico, inativação viral e purificação.

Os concentrados **recombinantes** são aqueles desenvolvidos por técnicas de biologia molecular, sendo altamente purificados. Por meio dessa metodologia para produção desses fatores, é possível o desenvolvimento de produtos ainda mais elaborados, como fatores de longa duração na circulação e/ou mais potentes e/ou menos imunogênicos.

Tipos de produtos contendo fator VIII

O **fator VIII derivado de plasma** pode ser estratificado de acordo com o seu grau de pureza (ou atividade específica, ou seja, a atividade de fator VIII em uma concentração total de proteína), sendo:

a) **1ª geração / Pureza intermediária**: contém 6 UI/mg a 10 UI/mg de proteína. O método de fracionamento é o de precipitação proteica em série.

b) **2ª geração / Alta pureza**: contém 50 UI/mg a 150 UI/mg de proteína. O método de fracionamento é o de precipitação proteica associada à separação por cromatografia.

c) **3ª geração / Ultra-alta pureza**: produtos derivados de plasma purificados por meio de anticorpos ou fatores recombinantes. Atividade de 3.000 UI/mg de proteínas (a mesma concentração dos fatores recombinantes). O método de fracionamento é o de precipitação proteica associada à cromatografia por anticorpos monoclonais.

O **fator VIII recombinante** pode ser estratificado de acordo com a presença de componentes de origem biológica em sua composição. Dessa maneira podem ser divididos em:

a) **Produtos de 1ª geração**: há adição de albumina humana para estabilização do produto.

b) **Produtos de 2ª geração**: não contêm albumina e são estabilizados com sucrose ou outro tipo de glucose, portanto não possuem proteína humana em sua formulação final, mas podendo haver componentes biológicos (animal ou humano) durante o processo de produção.

c) **Produtos de 3ª geração**: Esse produto é isento, na sua síntese e produção, de proteínas de origem humana ou de outros animais.

Nota: *Crioprecipitado* – produto obtido pela centrifugação e pelo congelamento do plasma de um único doador, sendo que cada bolsa contém aproximadamente 80 UI de fator VIII. É rico em FVW, FXIII e fibrinogênio. Cada unidade de crioprecipitado contém aproximadamente 200 a 300 mg de fibrinogênio. A **RDC nº 23, publicada em 24 de Janeiro de 2002** (BRASIL, 2002), proíbe a utilização de crioprecipitado como tratamento de reposição em pacientes com hemofilia e doença de von Willebrand, exceto em situação de inexistência de concentrados.

Tipos de produtos contendo fator IX

O **fator IX derivado de plasma**, de forma semelhante à do fator VIII, pode ser classificado de acordo com o seu grau de pureza (ou atividade específica, ou seja, a atividade de fator IX em uma concentração total de proteína), sendo:

a) **1ª geração / Pureza intermediária**: tem uma ordem de purificação de 100 vezes em relação ao plasma. Seus maiores contaminantes são IgA, IgG, fator II, fator VII e fator X, quinases, proteínas C e S. O método de fracionamento é o de precipitação em série ou precipitação associada a cromatografia.

b) **2ª geração / Alta pureza**: tem uma ordem de purificação de 10 vezes em relação aos produtos de primeira geração. O método de fracionamento é o de precipitação associada a múltiplos ciclos de cromatografia. Contém os mesmos contaminantes que o de primeira geração, porém em menor quantidade.

c) **3ª geração / Ultra-alta pureza**: tem uma ordem de purificação de 50 vezes ou mais em relação aos produtos de primeira geração. O método de fracionamento é o de precipitação, associada à separação por cromatografia utilizando anticorpos monoclonais. Contém os mesmos contaminantes, porém em nível de nanogramas (ng).

O fator IX também está presente em produtos derivados do plasma humano que contêm os fatores dependentes da vitamina K, como:

a) **Concentrado de complexo protrombínico (CCP).** Contém os fatores II, VII, IX e X e é obtido por fracionamento de *pool* de plasma. É utilizado no tratamento das deficiências de fatores II, VII e X, assim como nos pacientes com hemofilia B, quando não se dispõe de concentrado de fator IX, desde que não apresentem risco de trombose (isto é, aqueles que não apresentam insuficiência hepática, trauma, trombofilias, coagulopatia de consumo ou quando são necessárias poucas infusões).
b) **Concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPA).** É semelhante ao CCP, porém, parte dos fatores VII, IX e X estão ativados. Indicado para o tratamento de pacientes com hemofilia A com inibidores de alto título (superior a 5 UB/mL). No caso de pacientes com hemofilia B e inibidores, este produto somente poderá ser utilizado caso não haja história de reação alérgica ao fator IX.

O **fator IX recombinante**, assim como o fator VIII recombinante, pode ser classificado em gerações do produto, de acordo com a presença ou não de componentes de origem biológica em sua composição.

Acetato de desmopressina

O acetato de desmopressina (1-deamino-8-D-arginina vasopressina, DDAVP) é um análogo sintético da vasopressina (hormônio antidiurético), que tem a vantagem de não apresentar os efeitos vasopressores, como o hormônio natural. Esse medicamento é utilizado no tratamento das intercorrências hemorrágicas em indivíduos com **hemofilia A leve e doença de von Willebrand (exceto tipo 3 e subtipo 2B, ou nos casos em que não se observa resposta adequada)**.

O mecanismo de ação não está bem estabelecido. No entanto, sabe-se que o efeito hemostático está relacionado ao:

a) Aumento dos níveis plasmáticos do fator VIII liberado dos reservatórios da parede vascular;

b) Aumento dos níveis plasmáticos do fator de von Willebrand, liberado dos reservatórios das células endoteliais da parede vascular e grânulos a plaquetários;

c) Aumento dos níveis plasmáticos do ativador tissular do plasminogênio, liberado dos reservatórios das células endoteliais da parede vascular;

d) Aumento da adesividade plaquetária.

Indicações

O DDAVP deve ser utilizado para o tratamento de hemorragia de leve a moderada intensidade e no preparo de pequenos procedimentos (ex.: extração dentária) **em todos os pacientes com hemofilia A leve responsivos ao medicamento, embora alguns pacientes com hemofilia A moderada possam também apresentar boa resposta**. Além disso, em outros sangramentos – como epistaxe, hematúria, menorragia, pequenos traumas e pequenas cirurgias em mulheres portadoras de hemofilia A sintomáticas – e em pacientes com doença de von Willebrand tipos 1, 2A, 2M e 2N, que sejam responsivos ao DDAVP.

Posologia e administração

O DDAVP pode ser administrado por via intravenosa, subcutânea ou intranasal.

A dose para uso intravenoso e subcutâneo recomendada é de 0,2 mg/kg a 0,4 mg/kg de peso.

Há duas apresentações disponíveis no Brasil, ampolas de 1 ml com DDAVP na concentração de 4 mg/ml e 15 mg/ml.

Para uso intravenoso recomenda-se a diluição em 50 mL a 250 mL de solução salina e infundido durante 30 a 40 minutos. O pico da concentração de fator VIII e fator de von Willebrand ocorre após 30 a 60 minutos do término da infusão.

A apresentação do DDAVP de 15 mg/ml permite seu uso por meio de injeções subcutâneas, cujo pico de concentração do fator VIII e fator de von Willebrand ocorre após 60 a 120 minutos após sua administração. Essa via de administração além de ser mais conveniente permite o uso domiciliar da medicação.

As doses de DDAVP podem ser repetidas a cada 12 ou 24 horas, por duas a três doses. Após a terceira dose a resposta é menos efetiva devido ao fenômeno da taquifilaxia, que ocorre devido ao esgotamento dos estoques de fator preexistentes, devendo-se aguardar em média cinco dias para reinício de seu uso de forma eficaz.

O DDAVP deve ser administrado de 30 a 60 minutos antes de uma intervenção cirúrgica quando utilizado pela via endovenosa e 60 minutos antes de uma intervenção cirúrgica quando utilizado pela via subcutânea.

O DDAVP intranasal de alta concentração (150 mg por *spray*) pode ser utilizado na dose de 150 mg para indivíduos com ≤ 50 kg de peso e 300 mg para > 50 kg de peso. Essa apresentação ainda não está disponível no Brasil.

O DDAVP deve ser armazenado em temperatura refrigerada (entre 2°C e 8°C). A solução injetável não deve ser armazenada após a abertura da ampola.

Efeitos colaterais

Em geral, os efeitos colaterais do DDAVP são de pequena relevância e estão relacionados aos efeitos vasomotores da medicação, tais como: rubor facial, cefaleia de leve a moderada intensidade, hipotensão/hipertensão e taquicardia. Retenção hídrica e hiponatremia também podem surgir, devido aos efeitos antidiuréticos do DDAVP.

Atenção especial deve ser dada ao risco de retenção hídrica, mais comum em crianças e idosos. A ingestão de líquido deve ser restrita à menor quantidade possível durante sua utilização. Substâncias conhecidas por liberar hormônio antidiurético (antidepressivos tricíclicos, clopromazina, carbamezapina, dentre outras) podem causar um efeito antidiurético adicional e, portanto, aumentar o risco de retenção hídrica.

Embora não sejam contraindicações, algumas condições exigem cuidados especiais devido ao maior risco de efeitos colaterais. Estas são:

a) pacientes idosos, pois são relatados casos de insuficiência cardíaca congestiva;
b) crianças com idade inferior a 3 anos, principalmente se estiverem recebendo soluções hipotônicas endovenosas, devido à possibilidade de desenvolverem hiponatremia e convulsões;
c) pacientes que apresentem angina instável, pois há relatos de fenômenos tromboembólicos;
d) portadores de doença de von Willebrand tipo 2B, devido ao risco de desenvolvimento ou piora da plaquetopenia;
e) gestantes, pela possibilidade de hipervolemia.

Contraindicações

O DDAVP está **contraindicado** nos casos de:

a) Pacientes com história pregressa de quadro convulsivo;

b) Pacientes com hipertensão e/ou cardiopatia;

c) Pacientes que desenvolveram plaquetopenia após "dose-teste";

d) Pacientes com polidipsia.

Interações medicamentosas

Substâncias suspeitas de induzir a síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH), tais como ibuprofeno e indometacina, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos de recaptação de serotonina, clorpropamida, clorpromazina, clofibrato, fludrocortisona, ureia e carbamazepina podem causar um efeito antidiurético, levando ao risco aumentado de retenção de fluido e hiponatremia. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem induzir a retenção de líquidos e hiponatremia.

Lítio, heparina, demeclociclina, noradrenalina e álcool podem diminuir o efeito antidiurético. Medicamentos bloqueadores ganglionares podem aumentar a sensibilidade dos efeitos pressóricos do DDAVP.

Dose-teste

Uma "dose-teste" deve ser administrada em todos os candidatos ao uso do DDAVP para avaliar sua resposta e efeitos adversos.

O teste de DDAVP compreende:

a) Administração de DDAVP 0,3 mg/Kg diluído em 50 ml a 100 ml de soro fisiológico, infundido em 30 a 40 minutos, por via endovenosa. Como alternativa, a mesma dose pode ser administrada por via subcutânea.

b) Para teste de DDAVP para doença de von Willebrand, recomenda-se a coleta de amostra de sangue para dosagens de fator VIII e atividade cofatora da ristocetina (FVW:RCo) e antígeno de fator de von Willebrand (FVW:Ag) previamente à infusão e após 1 hora e 4 horas do término da infusão. Considerar o monitoramento da contagem de plaquetas se houver suspeita de doença von Willebrand tipo 2B, ou plaquetopenia pré-teste. No caso de hemofilia A leve ou em mulheres portadoras de hemofilia A, o teste deve ser realizado apenas com a dosagem do fator VIII pré-teste e 1 hora após a infusão.

c) No pré-teste e durante o teste, devem-se mensurar a pressão arterial e pulso a cada 15 minutos durante administração do DDAVP e após o término da infusão, a cada 30 minutos, até completar 2 horas;

Resposta: O aumento da atividade coagulante do fator VIII e FVW:RCo de pelo menos três vezes em relação ao nível basal é considerado como boa resposta. Espera-se que pelo menos 50% da resposta máxima seja mantida 4 horas após para ser considerada resposta sustentada.

Antifibrinolíticos

O ácido tranexâmico e o ácido épsilon-aminocaproico são agentes antifibrinolíticos, que agem por meio de mecanismo competitivo, inibindo a ativação do plasminogênio a plasmina. A plasmina é a principal proteína responsável pela dissolução do coágulo sanguíneo. Os antifibrinolíticos promovem, assim, maior estabilidade do coágulo, sendo bastante utilizado no tratamento dos episódios hemorrágicos nas hemofilias, doença de von Willebrand e outras doenças hemorrágicas. O uso do ácido tranexâmico possui vantagens ao uso do ácido épsilon-aminocaproico, uma vez que este possui meia-vida plasmática mais curta, menor potência e maior efeito colateral.

Indicações

Os antifibrinolíticos são particularmente úteis no controle das hemorragias em mucosas, tais como sangramento oral, peri-extração dentária, sangramento menstrual e epistaxe em pacientes com hemofilia e doença de von Willebrand, além de ser indicado no preparo de alguns procedimentos cirúrgicos em pacientes com outras coagulopatias hereditárias.

Os antifibrinolíticos podem ser utilizados para o tratamento isolado de algumas hemorragias ou como adjuvante no caso de hemorragias mais volumosas, desta forma reduzindo o consumo de concentrados de fator, cujo custo é muito superior ao do ácido tranexâmico, além de não apresentar os riscos de transmissão de infecções veiculadas pelo sangue e de ser de administração oral. Sua apresentação mais utilizada é sob a forma de comprimidos o que dispensa a necessidade de infusões venosas e internações, permitindo seu uso domiciliar.

Posologia e administração

Os antifibrinolíticos podem ser usados isoladamente ou em combinação com concentrado de fatores (exceto com os complexos protrombínicos). Caso sejam

utilizados em associação ao CCPA, deve-se manter intervalo mínimo de 6 horas entre a administração dos dois produtos.

O ácido tranexâmico é geralmente utilizado na dose de 10 mg/kg/dose, por via intravenosa a cada 8 horas e 15–20 mg/kg de peso por dose a cada 8 horas, por via oral, durante 3 a 10 dias, na dependência do local e gravidade do evento hemorrágico.

O ácido épsilon-aminocaproico é utilizado na dose inicial de 50 mg/kg a 60 mg/kg, cada 4 a 6 horas por via intravenosa diluído em 250 ml de solução salina, seguido da mesma dosagem por via oral. A dose oral recomendada é de 25 mg/kg/dose a 50 mg/kg/dose, de 3 a 4 doses ao dia.

Para sangramentos na cavidade bucal, os antifibrinolíticos podem ser usados como bochecho, por meio da diluição do comprimido em água ou sob forma de pasta, por meio da maceração dos comprimidos (1 comprimido misturado em água ou com soro fisiológico ou solução anestésica), que são colocados em gaze ou mesmo diretamente sobre a ferida cirúrgica.

Efeitos Colaterais

Náuseas, vômitos e diarreia raramente ocorrem e regridem com a redução da dose.

Contraindicações

Os antifibrinolíticos são contraindicados nas seguintes situações:

a) Nos casos de hematúria devido ao risco de formação de coágulo e obstrução dos túbulos renais;

b) Em cirurgias torácica e abdominal, devido ao risco de ocorrência de hematomas de difícil absorção;

c) Em pacientes com hemofilia e inibidor fazendo uso concomitante de complexo protrombínico ativado (CCPA), devido ao risco de ocorrência de tromboembolismo. Caso essa associação seja necessária, recomenda-se administrar os antifibrinolíticos pelo menos 6 horas após a infusão do CCPA;

d) Os antifibrinolíticos **não** têm indicação de uso na prevenção ou tratamento de hemartroses e hematoma muscular em pacientes com hemofilia.

Cuidados especiais

a) Como a excreção dos antifibrinolíticos é renal, a dose deve ser reduzida em caso de insuficiência renal;

b) O uso dos antifibrinolíticos em pacientes com hipertensão arterial, idade avançada, diabetes mellitus, insuficiência hepática e coronariopatia deve ser realizado com cautela.

Modalidades de tratamento

As modalidades de tratamento da hemofilia são definidas pela periodicidade com que é realizada a reposição dos fatores de coagulação, podendo ser sob demanda (episódico) ou profilático.

Tratamento de profilaxia

No caso da hemofilia, o tratamento de profilaxia (ou seja, de caráter preventivo) consiste no uso regular de concentrados de fator de coagulação a fim de manter os níveis de fator suficientemente elevados, mesmo na ausência de hemorragias, para prevenir os episódios de sangramentos.

A profilaxia pode ser classificada em primária, secundária e terciária, ou intermitente (periódica ou de curta duração) (Tabela 4).

Tabela 4 – Definições das modalidades de tratamento de reposição de fator

Modalidade de tratamento	Definição
Episódico (sob demanda)	Tratamento de reposição de fator no momento de evidência clínica de sangramento
Profilaxia contínua	
Profilaxia primária	Reposição regular contínua ● com início antes de evidências de alteração osteocondral ▲ e iniciada antes da segunda hemartrose e idade até 3 anos
Profilaxia secundária	Reposição regular contínua ● com início após 2 ou mais hemartroses e antes da evidência de alteração osteocondral ▲
Profilaxia terciária	Reposição regular contínua ● com início após evidência de alteração osteocondral ■
Profilaxia intermitente	
Periódica ou de curta duração	Tratamento utilizado com o objetivo de prevenir sangramentos. Realizado com período inferior a 45 semanas ao ano

Fonte: Srivastava *et al.* (2013) e Blanchette *et al.* (2014).

● Reposição regular contínua é definida como reposição com intenção de tratar por 52 semanas ao ano e tendo sido tratado por pelo menos 45 semanas ao ano (85% da intenção de tratar)

▲ Determinada por meio de exame físico e/ou testes de imagem

■ Determinada por meio de exame físico e radiografia simples da(s) articulação(ões) afetada(s)

A profilaxia primária é a modalidade terapêutica recomendada pela Federação Mundial de Hemofilia (FMH) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das principais medidas disponíveis para garantir a integridade física, psíquica e social dos pacientes, possibilitando uma vida plena à pessoa com hemofilia grave. É considerada a única forma de tratamento capaz de prevenir a ocorrência de alterações articulares em pacientes com hemofilia grave.

O protocolo de profilaxia primária foi implantado no Brasil em novembro de 2011 e segue o esquema de dose escalonada. O mesmo encontra-se disponível no site <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/protocolo_profilaxia_primaria.pdf>.

Tratamento sob demanda

No tratamento sob demanda ou episódico, o concentrado de fator de coagulação deficiente é administrado somente após a ocorrência de um episódio hemorrágico.

Tratamento de reposição nas hemofilias A e B

A terapia de reposição nas hemofilias depende do quadro clínico e baseia-se nas seguintes fórmulas:

Hemofilia A:

$$\text{Unidades internacionais (UI) de fator VIII} = \text{peso (kg)} \times \Delta / 2$$

Hemofilia B:

$$\text{Unidades internacionais (UI) de fator IX} = \text{peso (kg)} \times \Delta$$

Onde: Δ = % de fator a ser elevado – % de fator residual endógeno

Exemplo para o cálculo de reposição:
Paciente com hemofilia A moderada (4% de fator VIII basal), com hemartrose de joelho e peso de 50 kg (elevar o fator VIII a 30% ou 15 UI/kg): UI de fator VIII = $50 \times (30 - 4)/2 = 50 \times 13 = 650$ UI

Nota: deve-se considerar a apresentação dos frascos para arredondamento da dose, para cima ou para baixo de acordo com a gravidade do episódio hemorrágico.

Observações:

a) O D depende da gravidade do quadro clínico. Assim, verificar a Tabela 5 para adequação da elevação necessária;

b) Quando o paciente tiver hemofilia leve, o D deve ser calculado como: % de fator a ser elevado – % de fator circulante (basal);

c) Lembrar que a vida-média do fator VIII é de 8 a 12 horas, em condições fisiológicas;

d) A vida-média do fator IX é de 18 a 24 horas;

e) O consumo do fator VIII é maior quando há infecção ou sangramento ativo.

A terapia de reposição para as diversas situações clínicas nas hemofilias A e B encontra-se descrita na Tabela 5.

Tabela 5 – Tratamento das intercorrências hemorrágicas nas hemofilias

Tipo de hemorragia	Nível desejado de reposição de fator VIII em UI/kg (%)	Nível desejado de reposição de fator IX em UI/kg (%)	Duração da reposição em dias ●
Hemartrose	15–25 (30–50)	30–50 (30–50)	1 a 3, podendo prolongar se necessário
Hematoma muscular de pequena monta	15–25 (30–50)	30–50 (30–50)	1 a 3, podendo prolongar se necessário
Hematoma de iliopsoas sem compressão neurológica	Inicial: 25–40 (50–80)	Inicial: 50–80 (50–80)	1 a 2
	Manutenção: 15–30 (30–60)	Manutenção: 30–60 (30–60)	3 a 5. Após, manter esquema de profilaxia ▲
Hematoma iliopsoas com compressão neurológica ou hematoma volumoso ou retroperitôneo	Inicial: 40–50 (80–100)	Inicial: 60–80 (60–80)	1 a 2
	Manutenção: 15–30 (30–60)	Manutenção: 30–60 (30–60)	3 a 7. Após, manter esquema de profilaxia▲
Trauma craniano/ sistema nervoso central	Inicial: 40–50 (80–100)	Inicial: 60–80 (60–80)	1 a 7
	Manutenção: 25 (50)	Manutenção: 30–40 (30–40)	8 a 21. Após, manter esquema de profilaxia■
Região cervical	Inicial: 40–50 (80–100)	Inicial: 60–80 (60–80)	1 a 7
	Manutenção: 15–25 (30–50)	Manutenção: 30–40 (30–40)	8 a 14
Gastrointestinal	Inicial: 40–50 (80–100)	Inicial: 60–80 (60–80)	1 a 7
	Manutenção: 25 (50)	Manutenção: 30–40 (30–40)	8 a 14
Sangramento cutâneo ou mucoso (epistaxe, equimoses)	0–15 (0–30)	0–30 (0–30)	Dose única
Hematúria	15–25 (30–50) após ter iniciado hidratação vigorosa	30–50 (30–50) após ter iniciado hidratação vigorosa	1 a 3 (manter hidratação e repouso até controle da hematúria)

Continua

Conclusão

Tipo de hemorragia	Nível desejado de reposição de fator VIII em UI/kg (%)	Nível desejado de reposição de fator IX em UI/kg (%)	Duração da reposição em dias ●
Ferimento corto-contuso	0–25 (0–50)	0–40 (0–40)	Dose única
Ferimento profundo	15–25 (30–50)	30–50 (30–50)	1 a 5

Fonte: Autoria própria.

● tempo de tratamento depende da avaliação clínica
▲ manter profilaxia terciária ou intermitente (de curta duração por até 3 meses)
■ Se a hemorragia intracraniana ocorreu após trauma, a profilaxia de curta duração deve ser mantida até 3 meses; se espontânea, manter no mínimo 6 meses; se for recorrente manter profilaxia secundária/terciária de longa duração

Tratamento de situações clínicas especiais nas hemofilias A e B

Hemartrose

Em geral, a terapia de reposição (elevação do fator de 30% a 50%), associada ao repouso e à aplicação de gelo, é suficiente para controle das hemartroses.

Nas hemartroses de quadril elevar o fator VIII ou fator IX a 50% a cada 24 horas, variando conforme a resposta individual de cada paciente (média 4 a 5 dias) e repouso no leito.

Observar a ocorrência de articulação-alvo, ou seja, três ou mais hemartroses em uma mesma articulação em um período de 6 meses. Nesses casos considerar a indicação de profilaxia terciária ou intermitente (de curta duração por no mínimo 3 meses), além de avaliação para tratamento fisioterápico e consideração de procedimentos locais como sinoviórtese radioisotópica. Esta deve ser considerada mediante a não resposta ao esquema de profilaxia após 3 meses.

Hemorragia intramuscular

Os sangramentos intramusculares (hematomas musculares) devem ser cuidadosamente avaliados, devido ao seu risco de compressão neurológica, síndrome compartimental e perda sanguínea volumosa. Assim, deve-se sempre avaliar a intensidade e gravidade do sangramento.

Nos hematomas musculares de panturrilha, antebraço e iliopsoas, a conduta dependerá da gravidade do processo.

- Sem comprometimento de nervos periféricos: elevar o fator VIII ou IX para 50% a 80%, a cada 24 horas por 1 a 2 dias de acordo com a evolução do caso, com manutenção por mais 2 a 5 dias na dose de 30% a 60%. Lembrar que a reabsorção do hematoma é lenta, e que a suspensão da reposição de fator não coincide com o retorno do músculo à normalidade.
- Com comprometimento de nervos periféricos (síndrome compartimental): elevar o fator VIII ou IX para 80% a 100% por 1 a 2 dias ou até controle dos sintomas e desaparecimento do quadro neurológico, com manutenção por mais 3 a 7 dias na dose de 30% a 60%. O número de dias de tratamento depende da resposta individual e do próprio volume do hematoma. Se possível, associar medidas fisioterápicas, tais como ultrassom e ondas curtas.

Nos hematomas de iliopsoas, tratar pelo menos por um período de 5 a 10 dias e considerar manter profilaxia terciária ou intermitente (de curta duração por até 6 meses), devido ao risco de recorrência, associando fisioterapia ao tratamento.

Hemorragia cervical, assoalho da língua ou face

Realizar reposição de fator VIII ou IX para elevar para 80% a 100% na primeira infusão e, caso não haja progressão do hematoma, elevar para 40% a 50% a cada 12 horas, de 1 a 7 dias, dependendo da evolução. Manter níveis de 30% a 50% até o dia 14.

Hemorragia em retroperitôneo

Realizar reposição de fator VIII ou IX para elevar a 80% a 100% de 1 a 2 dias. Após, manter atividade do fator em 30% a 60% ao dia por 3 a 7 dias. O período de tratamento dependerá da extensão do processo e da resposta ao tratamento, podendo chegar até 10 a 14 dias. Deve-se avaliar a necessidade de tratamento cirúrgico.

Epistaxe

Deve-se, inicialmente, fazer compressão externa. No caso de tamponamento local, deve-se evitar lesão de mucosa e se possível utilizar tamponamento com dedo de luva.

Recomenda-se administrar antifibrinolíticos:

- ácido tranexâmico: dose de 15–20 mg/kg/dose de 8/8 horas, via oral, durante 3 a 7 dias ou
- ácido épsilon-aminocaproico: dose de 25–50 mg/kg/dose de 3 a 4 vezes ao dia, via oral durante 3 a 7 dias

Se o sangramento não cessar deve-se elevar o fator VIII ou IX a 30% a cada 24 horas até cessação do sangramento (em geral dose única é suficiente).

Outras recomendações:

- compressão externa com gelo
- uso tópico de ácido épsilon-aminocaproico ou ácido tranexâmico
- evitar o uso de adrenalina
- avaliação da otorrinolaringologia

Hematúria

Deve-se iniciar hidratação via oral e/ou intravenosa intensa e estimular diurese. Na maioria das vezes não há necessidade de iniciar a terapia de reposição no primeiro momento. **Não se deve administrar antifibrinolíticos.**

Os seguintes cuidados gerais devem ser seguidos:

- repouso no leito;
- hidratação oral vigorosa;
- descartar infecção.

Se em 48 a 72 horas a hematúria macroscópica não tiver cessado, sugere-se elevar fator VIII ou IX para 30% a 50% a cada 24 horas, até o controle do sangramento, mantendo a hidratação.

Caso a hematúria esteja associada à sintomatologia de dor em cólica, investigar, com urgência e conjuntamente com o nefrologista, a possibilidade de nefrolitíase. Caso seja indicada litotripsia extracorpórea, esse procedimento deve ser precedido de elevação do fator deficiente a 100%, seguida de 50% por 3 a 5 dias de reposição.

Hemorragia gastrointestinal

Deve-se realizar reposição de fator VIII ou IX para elevar o fator deficiente para 80% a 100% a cada 12 ou 24 horas, dependendo da gravidade do sangramento. Recomenda-se manter o tratamento por até 3 dias após a parada do sangramento (hematêmese ou enterorragia).

Deve-se administrar antifibrinolíticos usando os esquemas:

- ácido tranexâmico: dose de 15–20 mg/kg/dose de 8/8 horas, via oral durante 7 dias ou
- ácido épsilon-aminocaproico: dose de 50–60 mg/kg/dose de 6 em 6 horas, inicialmente intravenoso, e após, 25–50 mg/kg/dose via oral durante 3 a 7 dias

Os seguintes cuidados gerais devem ser seguidos: dieta, antiácido (cimetidina ou omeprazol ou similar), além de investigação da causa do sangramento.

Traumatismo crânio-encefálico e hemorragia intracraniana

Após traumatismo crânio-encefálico (TCE) realizar imediatamente a reposição de fator VIII ou IX para elevar o fator deficiente para 80% a 100%. Deve-se fazer a avaliação clínica neurológica e, na suspeita de sangramento, realizar exame de imagem, mantendo reposição de 80% a 100% ao dia (40% a 50% a cada 12 horas) até descartar sangramento.

Para propedêutica de hemorragia intracraniana realizar:

- Avaliação neurológica;
- Tomografia computadorizada (TC) ou Ressonância Magnética (RM);
- RX crânio se necessário.

Quando houver necessidade de punção liquórica, realizar reposição para elevar o fator deficiente para 80% a 100%, imediatamente antes da punção.

São sinais e sintomas neurológicos:

- Cefaléia progressiva;
- Vômitos;
- Irritabilidade;
- Sonolência ou perda da consciência;
- Redução da força nas extremidades;
- Alterações da fala;
- Convulsões;
- Perda de controle esfincteriano (bexiga ou intestino);
- Anisocoria com perda da reatividade a luz;
- Drenagem de líquor pelos ouvidos ou pelo nariz;
- Qualquer comportamento não habitual.

Hemorragia intracraniana confirmada

- Sem sinais neurológicos:
  - Realizar reposição de fator VIII ou IX para elevar o fator deficiente a 100% na primeira infusão e manter 50% a cada 12 horas durante 2 a 3 dias e, a seguir, manter 50% a cada 24 horas durante 7 dias, e 30% a 50% até 14 dias.

- Com sinais neurológicos:
  - Realizar reposição de fator VIII ou IX para elevar o fator deficiente a 100% na primeira infusão e manter 50%, a cada 12 horas durante 7 dias. Se o quadro clínico do paciente e a imagem da TC melhorar, manter reposição de 50%, a cada 24 horas, até o 21° dia.

  - Iniciar, após tratamento do episódio agudo e recuperação do paciente, profilaxia terciária ou intermitente (de curta duração). Se a hemorragia intracraniana ocorreu após trauma, a profilaxia de curta duração deve ser mantida até no máximo 3 meses; se espontânea, manter no mínimo 6 meses e no máximo 12 meses; se for recorrente manter profilaxia de longa duração.

Profilaxia intermitente

Existem situações clínicas onde está recomendado o uso de profilaxia intermitente, que deve ser utilizada com o objetivo de se evitar o ressangramento ou interromper/amenizar as complicações hemorrágicas.

Deve-se lembrar de que alguns pacientes (em geral aqueles com hemofilia grave) terão indicação e, assim, se beneficiarão do tratamento de profilaxia de longa duração (primário, secundário ou terciário). Essa avaliação deve ser feita de maneira individualizada e de acordo com os programas terapêuticos vigentes.

Observações:

- O ajuste da dose e esquema no caso do tratamento de profilaxia deve basear-se principalmente na avaliação clínica (interrupção dos episódios hemorrágicos).
- A avaliação farmacocinética pode ajudar nos casos em que a resposta adequada não foi atingida. Nesse caso é possível ser feita a avaliação do nível de vale do fator (dosagem da atividade do fator imediatamente antes

da próxima infusão, portanto nível mínimo de fator) e/ou a avaliação da recuperação do fator (dosagem da atividade do fator após 15 a 30 minutos após sua infusão para avaliar se foi atingido o nível desejado). Um estudo farmacocinético completo, com a determinação da meia-vida do fator, também tem sido um recurso utilizado por alguns serviços para a determinação do esquema profilático ideal.

Articulação-alvo

Articulação-alvo é definida como 3 ou mais hemartroses no período de 6 meses em uma mesma articulação. Nesse caso, a profilaxia intermitente é recomendada por um período médio de 3 a 6 meses ou até o controle da sinovite e do sangramento recorrente, associado ao tratamento adequado da articulação, como fisioterapia e/ou sinovectomia. O seguimento do paciente com avaliação periódica é fundamental para definição do tempo de uso.

A dose recomendada destina-se a elevar a atividade do fator para 40% a 60%, ou seja, concentrado de fator VIII 20 UI a 30 UI/kg de peso 3 vezes por semana para hemofilia A e concentrado de fator IX 30 UI a 40 UI/kg de peso 2 vezes por semana para hemofilia B. O ajuste da dose deve ser feito baseado principalmente na avaliação clínica (interrupção dos episódios hemorrágicos).

A profilaxia intermitente não substitui a sinovectomia radioisotópica, que deve ser considerada mediante a não resposta ao esquema de profilaxia. Da mesma forma, a sinovectomia não substitui a profilaxia, quando esta estiver indicada, tais como na persistência de hemartroses em outra articulação ou na falha da sinovectomia.

Hematomas volumosos (iliopsoas, retroperitonial, síndrome compartimental)

Quando houver ocorrência de sangramentos extensos, ou complicações graves decorrentes destes, após o tratamento adequado da hemorragia com desaparecimento do hematoma recomenda-se profilaxia por pelo menos até 3 meses.

O esquema recomendado destina-se à elevação da atividade do fator a 40% a 60%, ou seja, concentrado de fator VIII 20 UI a 30 UI/kg de peso 3 vezes por semana para hemofilia A e concentrado de fator IX 30 UI a 40 UI/kg de peso 2 vezes por semana para hemofilia B. O ajuste da dose deve ser feito baseado principalmente na avaliação clínica (interrupção dos episódios hemorrágicos e ausência de ressangramento).

Hemorragia intracraniana

Nos casos de hemorragia intracraniana (HIC) recomenda-se, após o tratamento adequado da hemorragia, instituir tratamento profilático.

Recomenda-se manter a profilaxia após um quadro de hemorragia intracraniana por tempo variável de acordo com alguns critérios. Se a hemorragia intracraniana ocorreu após trauma, a profilaxia de curta duração deve ser mantida até 3 meses; se espontânea, manter no mínimo 6 meses; se for recorrente, manter profilaxia secundária ou terciária de longa duração.

O esquema recomendado destina-se à elevação da atividade do fator em 40% a 60%, ou seja, concentrado de fator VIII 20 UI a 30 UI/kg de peso 3 vezes por semana para hemofilia A e concentrado de fator IX 30 UI a 40 UI/kg de peso 2 vezes por semana para hemofilia B. O ajuste da dose deve ser feito baseado principalmente na avaliação clínica (interrupção dos episódios hemorrágicos e ausência de ressangramento).

Profilaxia para procedimentos e cirurgias

Os procedimentos cirúrgicos eletivos devem ser **sempre** precedidos de avaliação prévia de presença e quantificação de inibidor, *status* sorológico do paciente e função hepática para uma programação adequada, tanto do ponto de vista hemostático, metabolização dos medicamentos anestésicos, como para profilaxia de infecção e hemovigilância.

Deve-se considerar a possibilidade de associação de terapia antifibrinolítica endovenosa nas primeiras 24 horas, seguida de administração oral do antifibrinolítico por tempo determinado pela gravidade do procedimento.

Cirurgias de pequeno porte

São consideradas cirurgias de pequeno porte os procedimentos realizados com anestesia local ou com necessidade de sedação leve.

Pré-operatório

- Realizar reposição de fator VIII ou IX para elevar para 50% a 80% imediatamente antes do procedimento.

Pós-operatório

- Se necessário (hematoma ou sangramento externo), elevar fator VIII ou IX para 30% a 50% a cada 24 horas, por mais 2 a 3 dias e na retirada dos pontos.

Cirurgias de médio porte

São consideradas cirurgias de médio porte procedimentos com necessidade de sedação e internação, mas que apresentam baixo risco hemorrágico, ou procedimentos localizados desde que sem complicações (ex. colocação de cateter venoso central).

Pré-operatório

- Realizar reposição de fator VIII ou IX para elevar o fator deficiente a 100% imediatamente antes do procedimento.

Pós-operatório

- Manter fator VIII ou IX de 40% a 50% a cada 12 horas, até o 3º dia de pós-operatório;
- Manter fator VIII ou IX de 40% a 50% a cada 24 horas, do 4º ao 7o dia de pós-operatório;
- Manter fator VIII ou IX a 30% a cada 24 horas, até retirada dos pontos (10º a 14º dia pós-operatório).

Cirurgias de grande porte

São consideradas cirurgias de grande porte os procedimentos com maior risco hemorrágico, ou procedimentos extensos (ex.: prótese total de joelho, quadril, cirurgias intra-abdominais).

Pré-operatório

- Realizar reposição de fator VIII ou IX para elevar o fator deficiente a 100% imediatamente antes do procedimento.

Pós-operatório

- Manter fator VIII ou IX a 40% a 50% a cada 8 a 12 horas, até o 3º dia de pós-operatório;
- Manter fator VIII ou IX a 40% a 50% a cada 12 horas, do 4º ao 7o dia de pós-operatório;

- Manter fator VIII ou IX a 40% a 50% a cada 24 horas, do 8º ao 14º dia de pós-operatório ou até a retirada total dos pontos.

Cuidados nos pós-operatório

- Dosar o fator VIII ou IX a cada 3 dias;
- Fazer pesquisa de inibidores nas 48 horas após o procedimento cirúrgico e, a seguir, a cada 3 a 7 dias;
- Sempre reavaliar as doses de terapia de reposição de acordo com a evolução clínica, principalmente na vigência de hematomas volumosos e infecção;
- Considerar utilização de infusão contínua (vide sessão 5.3.5);
- Nas cirurgias ortopédicas, manter a terapia de reposição por até 6 semanas, quando necessário.

Procedimentos invasivos

As recomendações de dose para reposição nos casos de procedimentos invasivos estão descritos na Tabela 6.

Tabela 6 – Terapia de reposição para realização de procedimentos invasivos

Procedimento	Reposição para atingir nível desejado de fator VIII em UI/kg (%)	Reposição para atingir nível desejado de fator IX em UI/kg (%)	Esquema
Vacinas intramusculares	–	–	Não se aplica
Punção arterial	25 (50)	50 (50)	Dose única pré-procedimento
Eletromiografia	–	–	Não se aplica
Mielograma	25 (50)	50 (50)	Dose única pré-procedimento
Biópsia	25 (50)	50 (50)	Dose única pré-procedimento
Broncoscopia	25 (50)	50 (50)	Dose única pré-procedimento
Endoscopia digestiva	25 (50)	50 (50)	Dose única pré-procedimento
Infiltração articular	25 (50)	(50) 50	Durante 3 dias
Punção lombar	40–50 (80–100)	80–100 (80–100)	Dose única pré-procedimento

Fonte: Autoria própria.

Procedimentos odontológicos

Todo procedimento odontológico deverá levar em consideração:

- Discussão do caso entre o dentista e o hematologista responsável para se definir o esquema de tratamento, tendo-se em vista o tipo de procedimento e a disponibilidade de recurso terapêutico;
- O antifibrinolítico, quando indicado, deverá ser iniciado 24 horas antes do procedimento, nas doses habituais (como descrito na seção 5.1.3) e mantido durante 5 a 7 dias;
- Para maiores esclarecimentos, acessar o *Manual de Atendimento Odontológico a Pacientes Portadores de Coagulopatias Hereditárias, Ministério da Saúde, 2008* (BRASIL, 2008a); nova revisão será publicada em 2015.

As orientações da terapia de reposição, quando necessária, estão descritas na Tabela 7.

Tabela 7 – Recomendações sobre o uso de fatores de coagulação para tratamento odontológico

Procedimento	Reposição para atingir nível desejado de fator VIII em UI/kg (%)	Reposição para atingir nível desejado de fator IX, em UI/kg (%)	Esquema
Anestesia infiltrativa	–	–	–
Anestesia de bloqueio do alveolar inferior ou outros	15 (30)	30 (30)	Pré-procedimento Dose única
Tratamento preventivo	–	–	–
Tratamento periodontal●	15 (30)	30 (30)	Pré-procedimento Dose única
Tratamento endodôntico	–	–	–
Tratamento restaurador	–	–	–
Tratamento protético	–	–	–
Tratamento ortodôntico	–	–	–
Exodontias▲	40 (80)	80 (80)	Pré-procedimento Dose única

Fonte: Autoria própria.

●No tratamento periodontal efetua-se a curetagem periodontal e outros procedimentos mais invasivos.

▲ Associar antifibrinolíticos e outras medidas locais de hemostasia local, conforme descrito no *Manual de Atendimento Odontológico a Pacientes Portadores de Coagulopatias Hereditárias* (BRASIL, 2008a) (em revisão, nova edição em 2015).

Infusão contínua de concentrado de fator

A infusão contínua é uma forma segura de administração de fatores da coagulação, sendo utilizada em bomba de infusão contínua (BIC), especialmente empregada em situações que requerem reposição por tempo prolongado como, por exemplo, em cirurgias e casos de hemorragias mais graves.

A administração por meio da infusão contínua permite manter um nível plasmático mínimo de fator seguro e constante, além de haver uma redução de 20% a 50% no consumo de fator quando comparado com a administração em *bolus*.

Em casos de cirurgia eletiva, o ideal é que se realize o estudo da farmacocinética do concentrado de uma semana a três dias antes da cirurgia, determinando a medida de reaproveitamento. Para tanto, recomenda-se que, após um período de *washout* (período sem reposição de fator) de 72 horas, se realize a infusão de dose única de concentrado de fator de 30 UI/kg a 50 UI/kg, com coleta de amostras para a dosagem do nível de atividade do fator pré-infusão e 15, 30 e 60 minutos após, para o estabelecimento do pico máximo do nível de fator. As amostras devem ser colhidas no braço contralateral àquele que está recebendo a infusão. A medida de reaproveitamento é fornecida pela maior atividade do fator recuperado nessas três amostras, sendo expressa em % UI /Kg pela fórmula:

$$\frac{\text{Nível de FVIII pós} - \text{pré infusão} \times \text{peso (kg)}}{\text{Dose de fator (UI)}}$$

A dose de fator em *bolus* no pré-operatório é calculada com o objetivo de se alcançar níveis plasmáticos entre 60% a 100%.

A infusão contínua deve ser administrada imediatamente após a dose *em bolus*, com uma taxa de infusão baseada no *clearance* individual do fator.

Caso não seja possível estabelecer o *clearance* do paciente, pode-se utilizar como *clearance* inicial os seguintes valores:

- hemofilia A em adulto: 3 ml/kg/h
- hemofilia B em adulto: 3,5 ml/kg/h
- hemofilia A ou B em criança: 4 ml/kg/h – 5 ml/kg/h

No dia seguinte, quantifica-se o nível plasmático do fator a fim de se refazer o cálculo do *clearance* atual, baseado na seguinte fórmula:

$$\textit{Clearance}\ (\text{ml/kg/h}) = \frac{\text{taxa de infusão (UI/kg/h)}}{\text{nível plasmático (UI/ml)}}$$

A partir desse novo cálculo, programa-se a nova taxa de infusão de acordo com o nível plasmático a ser atingido. Esse procedimento será repetido diariamente, com a dosagem do fator (o TTPA não pode ser utilizado).

No pós-operatório, o nível mínimo de atividade do fator deve ser de 30%.

Para prevenção de tromboflebite no local da punção, recomenda-se a adição de heparina (2 UI a 5 UI de heparina/ml de concentrado de fator) na bomba de infusão.

Após 3 a 4 dias do início da infusão contínua, ocorre uma diminuição progressiva do *clearance,* com necessidade de uma quantidade menor de fator para manter o mesmo nível plasmático.

Programa de dose domiciliar

A eficiência do tratamento do episódio hemorrágico em pacientes com hemofilia depende da reposição **imediata** do fator deficiente, o que abrevia o sangramento e a extensão do dano tissular. A reposição imediata, por conseguinte, depende da pronta identificação da hemorragia pelo paciente e do acesso ao concentrado de fator. Além disso, sabe-se que a terapia de reposição empregada no início do sangramento reduz a quantidade necessária de fator para o controle do quadro hemorrágico.

O Programa de Dose Domiciliar (DD), implementado no Brasil em 1999, visa oferecer aos pacientes com hemofilia concentrado de fator para tratamento domiciliar. Essa terapia tem como princípio a rapidez da infusão do fator deficiente, que proporcionará alívio da dor, redução da artropatia hemofílica e humanização da assistência.

De maneira geral são liberadas doses de concentrado de fator suficientes para elevar o nível plasmático do fator deficiente para 30% a 40%. Recentemente houve ampliação na liberação de doses domiciliares para o tratamento de demanda para todos os pacientes com hemofilia A e B sem inibidor. **O número de doses deve ser avaliado individualmente** e deve levar em consideração, dentre outros aspectos, a gravidade da hemofilia, a gravidade dos sangramentos, local onde o paciente reside e disponibilidade do paciente ou familiar comparecer ao CTH. No entanto, para garantir a eficácia do tratamento, é importante que o paciente seja avaliado periodicamente para otimização do tratamento.

Para instituição do tratamento domiciliar é fundamental o estímulo ao treinamento para autoinfusão, e/ou treinamento dos familiares ou pessoas relaciona-

das ao paciente que possam auxiliar na aplicação do concentrado de fator. Caso não seja possível, devem-se procurar estratégias, como contato e orientação de profissionais das Unidades Básicas de Saúde (UBS) próximo ao domicílio do paciente para administração do concentrado de fator. É importante considerar que nem todos os pacientes e familiares conhecem as consequências da falta de tratamento, e por esse motivo, apresentam aderência inadequada ao tratamento. Cabe ao CTH orientar o paciente quanto às consequências articulares ocasionadas pela falta de tratamento.

É imprescindível para todos os pacientes que fazem parte dos programas de tratamento domiciliar fornecer diários ou planilhas de infusão, onde o paciente deverá fazer as anotações referentes aos episódios hemorrágicos e administração de concentrado de fator. Essas planilhas devem ser retornadas ao CTH para nova liberação de doses e registro apropriado.

Orientações para liberação de dose domiciliar

A liberação das doses domiciliares deve levar em conta as premissas:

a) Avaliação do fenótipo clínico de cada paciente, ou seja, a frequência de sangramentos que o paciente apresenta;

b) A distância entre o CTH e o domicílio do paciente, acesso ao transporte para o deslocamento, bem como à rotina de trabalho do paciente ou familiar, a fim de não prejudicar o seu desempenho laboral;

c) Se o paciente/cuidador foi devidamente treinado para participação no programa de DD. Pontos importantes são: capacidade de reconhecer um episódio hemorrágico, gravidade dos sangramentos e acesso aos requisitos básicos para administração de medicamento intravenoso (condições assépticas, habilidade para aplicação endovenosa, condições e compreensão sobre armazenamento e preparo do medicamento). Caso o paciente/cuidador não tenha habilidade para administração do fator, esta poderá ser realizada pela UBS mais próxima, mediante orientações específicas;

d) Nos casos de hemorragia grave, sempre que possível deve-se realizar a administração do fator elevando-se a 100% da atividade coagulante e imediatamente procurar Serviço Médico de Urgência;

e) A vinculação do paciente a um CTH é indispensável, devendo o paciente ter acompanhamento hematológico especializado e periódico, de acordo com recomendações do Ministério da Saúde, independentemente da liberação da DD;

f) A liberação de doses domiciliares subsequentes deverá ser feita mediante prestação de contas das doses utilizadas, por meio de planilha ou diário adotado por cada serviço, contemplando os dados como, número de frascos utilizados e quantidades infundidas (em UI), motivo, data, lote. O adequado descarte do material perfuro-cortante, assim como o dos frascos utilizados, deverá seguir normas de manejo de resíduos vigente, preferencialmente, devem ser retornados ao CTH. As informações deverão alimentar o sistema Hemovida WebCoagulopatias, sendo os pacientes/cuidadores e centros de tratamento de hemofilia os responsáveis pela correta prestação de contas;

g) Estar de acordo com as regras estabelecidas pelo Programa e não apresentar reação alérgica ao medicamento;

h) Seguir as recomendações vigentes nos manuais relacionados à hemofilia do Ministério da Saúde e no Manual de Dose Domiciliar.

Observações a serem seguidas pelo CTH:

a) A liberação do medicamento deve ser registrada com data de entrega, nome do produto, quantidade e número do lote;

b) É necessário o registro do retorno dos frascos utilizados, para permitir um perfeito controle da utilização do medicamento, garantindo a avaliação da eficácia do tratamento domiciliar;

c) O paciente deve ser devidamente orientado para registrar cada aplicação e trazer a anotação ao serviço, especificando data, produto, lote, local da hemorragia e ocasionais intercorrências da infusão (p. ex., reações alérgicas). A participação de cada paciente deve ser reavaliada periodicamente pela equipe multiprofissional e, caso necessário, realizar o retreinamento e reeducação.

d) O programa de DD deve ser implantado em todos os CTH do país, seguindo os princípios da igualdade e equidade do Sistema Único de Saúde (SUS).

Recomendações para liberação das doses domiciliares

Hemofilia A

a) Hemofilia A grave: 9 a 12 doses domiciliares, sendo que cada dose de concentrado de FVIII é de 15 UI/kg a 20 UI/kg;

b) Hemofilia A moderada: 4 a 6 doses domiciliares, sendo que cada dose de concentrado de FVIII é de 15 UI/kg a 20 UI/kg. Deve-se considerar tratar com DDAVP as hemorragias de leve a moderada intensidade em pacientes responsivos a medicação;
c) Hemofilia A leve: tratar preferencialmente com DDAVP por via subcutânea. Em caso de não resposta, contraindicação de uso ou indicação para uso do concentrado de fator, considerar a liberação de 1 a 2 doses.

Hemofilia B

a) Hemofilia B grave: 4 a 6 doses domiciliares, sendo que cada dose de concentrado de FIX é de 30 UI/kg a 40 UI/kg.
b) Hemofilia B moderada: 2 a 4 doses domiciliares, sendo que cada dose de concentrado de FIX é de 30 UI/kg a 40 UI/kg.
c) Hemofilia B leve: 1 a 2 doses nos casos que apresentam sangramentos recorrentes, sendo que cada dose de concentrado de FIX é de 30 UI/kg a 40 UI/kg.

Para os pacientes com hemofilia e inibidor de alta resposta (título > 5 UB/ml), considerar manter uma a três doses domiciliares de agente de *bypass* (CCPA: 75 UI/kg a 100 UI/kg ou FVIIar: 90 µg/kg a 120 µg/kg), para permitir o tratamento precoce do evento hemorrágico.

Tratamento dos pacientes com inibidor

Entre 10%–30% dos pacientes com hemofilia A podem desenvolver inibidores, isto é, anticorpos da classe IgG contra o fator VIII infundido (aloanticorpo) capazes de inibir a atividade coagulante do fator VIII. Dentre os hemofílicos B, a incidência de inibidores contra o fator IX é bem mais baixa, cerca de 1% a 5%. Geralmente, os pacientes mais afetados pelos inibidores são aqueles acometidos por hemofilia grave.

Clinicamente, a presença de inibidores manifesta-se pela falta de resposta ao tratamento habitual ou pelo aumento da frequência e/ou gravidade dos episódios hemorrágicos. Assim, deve-se avaliar a possibilidade de surgimento de inibidor e proceder à pesquisa laboratorial quando um paciente apresentar sangramento que não responda adequadamente ao tratamento habitual e/ou em face do aumento da frequência dos sangramentos.

A presença do inibidor é titulada por meio do método Bethesda modificado e, por definição, uma unidade Bethesda (UB) corresponde à quantidade de anticorpos circulantes capazes de inativar 50% do fator VIII ou fator IX existente em 1 ml de plasma normal. A técnica de titulação de inibidor pode ser encontrada no *Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias* (BRASIL, 2012).

A técnica mais simples de pesquisá-lo (teste qualitativo) consiste na realização da técnica de mistura, que é o teste de eleição para o rastreamento de inibidor. No entanto, **uma vez positivo, é imprescindível a realização da quantificação do inibidor para definição do título, que orienta a conduta e tratamento. O uso de produtos *bypass* não pode ser recomendada com base apenas no teste qualitativo (teste de mistura) positivo**. É importante ressaltar que a avaliação da presença e quantificação do inibidor pode ser realizado por meio do envio das amostras devidamente processadas (centrifugadas, aliquotadas e identificadas) para o laboratório de referência do CTH, sem que haja necessidade do deslocamento do paciente. Essa estratégia deve ser discutida entre os CTH e seus serviços secundários (hemonúcleos).

Os inibidores são classificados segundo o título de anticorpos circulantes e a resposta antigênica inibitória. Considera-se inibidor de baixo título quando este for ≤ 5 UB/ml, e alto título se for > 5 UB/ml, em qualquer mensuração. Em relação ao tipo de resposta, os inibidores são classificados como de baixa resposta se o título de inibidor mantém níveis persistentemente ≤ 5 UB/ml apesar de constante/repetidos estímulos 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 histórico do inibidor e, nessa situação, mesmo que o título seja baixo, é possível observar títulos altos após um estimulo com o fator deficiente. Isso decorre do fato dos níveis de inibidores poderem baixar na ausência de estimulação antigênica, isto é, na ausência da exposição ao fator deficiente. Entretanto, uma vez ocorrendo nova exposição, o paciente pode responder elevando o título novamente (reação anamnéstica). Essa classificação é importante, pois determina a adoção de condutas diferentes no tratamento de hemorragias nos pacientes com inibidores (Tabela 8).

As recomendações detalhadas sobre a investigação, conduta e manejo dos inibidores encontra-se no manual intitulado: Hemofilia Congênita e Inibidor: Manual de Diagnóstico e Tratamento de Eventos Hemorrágicos (BRASIL, 2009), assim como suas versões revisadas posteriores.

Tabela 8 – Tratamento dos episódios hemorrágicos em hemofilia na presença de inibidor

Inibidor	Tipo de sangramento	Fator deficiente (FVIII ou FIX* se não houver reação alérgica)	CCPA U/kg/dose	FVIIar µg/kg/dose
Baixa resposta	Leve	Dobrar dose usual a cada 12 h–24 h	–	–
	Moderado	Dobrar dose usual a cada 12 h–24 h	–	–
	Grave	Dobrar dose usual a cada 8 h–12 h	75 a 100 12 h/12 h	90 a 120 a cada 2 h–3 h● inicialmente
Alta resposta	Leve	–	75 a 100 a cada 24 h	90 a 120 a cada 2 h–3 h● (1 a 2 doses)
	Moderado	–	75 a 100 a cada 12 h–24 h	90 a 120 a cada 2 h–3 h● (1 a 4 doses) ou uma dose de até 270▲
	Grave	Dobrar dose usual a cada 8 h a 12 h se título inibidor < 2,5 UB e boa recuperação■	75 a 100 12 h/12 h	90 a 120 A cada 2 h–3 h● inicialmente

Fonte: Autoria própria.

*Na hemofilia B com reação alérgica ao concentrado de fator IX ou CCP ou CCPA o concentrado de FVIIar deve ser utilizado para o tratamento dos eventos hemorrágicos, pois não possui fator IX em sua composição

■ Pacientes com alta resposta, mas que no momento do sangramento estiverem com baixos títulos de inibidor, podem se beneficiar do uso do fator deficiente em altas doses. Isso deve ser monitorado com dosagem do fator, para avaliar recuperação e manutenção do nível alvo e realizar periodicamente quantificação de inibidor. Caso responda com aumento do titulo ou perda da recuperação adequada do fator utilizar produto *bypass*.

● A dose recomendada de FVIIr para o tratamento de intercorrências hemorrágicas em pacientes com hemofilia e inibidor é de 90 µg/kg a 120 µg/kg EV, em *bolus*, a cada 2 horas (crianças) e a cada 3 horas (adultos), até o controle do sangramento, aumentando-se gradualmente os intervalos (a cada 4 horas e, depois, a cada 6 horas) conforme evolução clínica. O período de administração é variável, de acordo com o tipo e gravidade do sangramento.

▲No caso de utilizar a dose única de 270 µg/Kg, o FVIIar não deve ser repetido com menos de 6 horas de intervalo.

Profilaxia intermitente ou de curta duração com uso de produtos *bypass* para pacientes com inibidor

Todo paciente com inibidor deve ser considerado como candidato para o tratamento de imunotolerância (IT). Pacientes com inibidor em determinadas situações clínicas também podem se beneficiar do uso de profilaxia intermitente (ou de curta duração), com o objetivo de se evitar o ressangramento ou interromper/amenizar as complicações hemorrágicas. No entanto, a eficácia é inferior à profilaxia com reposição do fator deficiente em pacientes sem inibidor. A resposta ao tratamento profilático de curta duração, assim como a necessidade de sua manutenção, deve ser frequentemente reavaliada.

Nem todos os pacientes apresentarão melhora com a profilaxia e, em alguns casos, o benefício será limitado, apesar do altíssimo custo que essa medida pode representar.

Articulação-alvo

A definição de articulação-alvo e o tempo de uso da profilaxia intermitente são os mesmos descritos na sessão 5.3.2.1. O tratamento profilático não substitui a sinovectomia radioativa, que deve ser considerada mediante a não resposta ao esquema de profilaxia intermitente.

A dose recomendada de concentrado de CCPA é 75 UI/kg/dia 3 vezes por semana, ou FVIIar 90 µg/kg/dia em dias alternados por tempo que varia entre 3 meses e máximo de 6 meses. A escolha do produto *bypass* dependerá da resposta clínica do paciente ao uso desses produtos.

Hematomas volumosos (iliopsoas, retroperitonial, síndrome compartimental)

Quando houver ocorrência de sangramentos extensos, ou complicações graves decorrentes destes, após o tratamento adequado da hemorragia com desaparecimento do hematoma recomenda-se profilaxia por período de até 3 meses.

A dose recomendada de concentrado de CCPA é 75 UI/kg/dia 3 vezes por semana, ou FVIIar 90 µg/kg/dia em dias alternados. A escolha do produto *bypass* dependerá da resposta clínica do paciente ao uso desses produtos.

Hemorragia intracraniana

Nos casos de HIC recomenda-se, após o tratamento adequado da hemorragia, instituir tratamento profilático.

Recomenda-se manter a profilaxia intermitente até 3 meses se a HIC ocorreu após trauma; se espontânea, manter no mínimo 6 meses e no máximo 12 meses; se for recorrente, manter profilaxia de longa duração. Em todas essas situações deve-se **sempre** considerar a erradicação do inibidor por meio da realização de IT.

A dose recomendada de CCPA é 75 UI/kg/dia 3 vezes por semana, ou FVIIar 90 µg/kg/dia inicialmente uma vez ao dia e a seguir em dias alternados. A escolha do produto *bypass* dependerá da resposta clínica do paciente ao uso desses produtos.

Observação: A realização de imunotolerância (IT) deve ser considerada **para todos os casos que tenham indicação de uso de produtos** bypass.

A escolha do produto *bypass* dependerá da resposta clínica do paciente ao uso desses produtos. A resposta hemostática ao uso dos produtos *bypass* deve ser reavaliada continuamente e, caso não haja controle do sangramento e/ou em caso de recidiva do sangramento, sugere-se a reavaliação do produto em uso.

No caso de hemofilia B com inibidor a realização de IT apresenta riscos e por tratar-se de casos raros, não se sabe seu índice de sucesso. Assim, a IT nesses casos deve ser considerada com cautela, sobretudo devido à possibilidade de reação alérgica e síndrome nefrótica durante a IT. Existe a necessidade de esquema específico de dessensibilização, que deve ser orientado e conduzido por profissional competente e com experiência em IT nessa situação especial.

O protocolo brasileiro de IT para hemofilia A vigente, Portaria nº 478, de 16 de junho de 2014 (BRASIL, 2014), está disponibilizado no link <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/anexo/anexo_prt0478_16_06_2014.pd>.

Complicações

As complicações das hemofilias podem ser decorrentes da doença (por exemplo: artropatia hemofílica) ou do tratamento (por exemplo: doenças transmissíveis por transfusões sanguíneas e desenvolvimento de inibidor).

Artropatia hemofílica

A artropatia hemofílica é a sequela mais frequente e incapacitante em pacientes com hemofilia, acometendo principalmente as articulações dos joelhos, tornozelos, cotovelos e coxo-femorais. Decorre de uma resposta inflamatória progressiva e irreversível do tecido sinovial (sinovite), bem como de lesões degenerativas da cartilagem, desencadeadas pela presença de sangue nas articulações. A perda de movimentação articular, as contraturas fixas em flexão e a intensa atrofia muscular, secundária ao desuso, constituem as características mais proeminentes da artropatia hemofílica. Nos casos mais graves e avançados, a articulação pode estar anquilosada, com completa perda da movimentação. A dor é um sintoma importante da artropatia hemofílica crônica, e no início responde bem aos anti-inflamatórios e analgésicos.

O objetivo do tratamento consiste em melhorar a função articular, aliviar a dor e auxiliar o paciente para que possa desempenhar suas atividades cotidianas. As opções terapêuticas dependem do estágio da evolução da artropatia, da sintomatologia, do impacto no estilo de vida e das habilidades funcionais do paciente, bem como da disponibilidade de recursos.

Para maiores informações sobre o diagnóstico e tratamento dessa importante complicação músculo-esquelética da hemofilia sugere-se a leitura do *Manual de Reabilitação na Hemofilia* (BRASIL, 2011).

Infecções transfusionais

A transmissão do vírus da hepatite B (HBV), hepatite C (HCV) e do vírus da imunodeficiência humana (HIV), por meio do uso de produtos sem inativação viral (hemocomponentes e hemoderivados de primeira geração), resultou em alta taxa de mortalidade de pacientes com hemofilia nos anos 80 e início dos anos 90.

A instituição de procedimentos para a redução do risco de contaminação, tais como seleção criteriosa dos doadores e triagem do plasma, realização de procedimentos de inativação e eliminação viral e os avanços em tecnologia diagnóstica com testes de ácido nucleico, tornou os concentrados de fatores de coagulação derivados de plasma disponíveis bastante seguros. Além disso, a utilização de concentrados de fator recombinante nas últimas décadas, sobretudo em países desenvolvidos, também contribuiu para a redução do risco de infecção.

Todavia, vários pacientes foram infectados por esses vírus há muitos anos. Como estão constantemente surgindo novas opções terapêuticas nessa área, os pacientes com hemofilia e infecções transfusionais devem ser tratados por especialistas.

Todos os pacientes acometidos por doenças hemorrágicas hereditárias (incluindo os pacientes com hemofilia), sobretudo se recebem produtos derivados de plasma, incluindo os hemocomponentes, devem submeter-se, como parte do processo de hemovigilância, à **avaliação do perfil sorológico pelo menos a cada 12 meses**. Esse perfil deve incluir minimamente os testes: anti-HCV, anti-HIV, perfil sorológico para HBV (HBsAg, anti-HBc e anti-Hbs) e anti-HTLV I/II.

Deve-se ressaltar que os pacientes com coagulopatia devem ser imunizados para hepatites A e B (vide item 7.3), mediante ausência de anticorpos evidenciados pelos testes anti-HAV e anti-Hbs. A vacinação para HAV normalmente não é disponível nas UBS, mas nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) para todos os pacientes com hemofilia e outras coagulopatias hereditárias, mediante encaminhamento com relatório. Se o teste de anti-HAV for positivo, não é necessário seu monitoramento nem encaminhamento ao CRIE para vacinação.

Os pacientes que foram infectados pelo HCV e/ou HIV devem ser orientados e estimulados a receberem tratamento, quando indicado. Para isso é importante que um médico infectologista ou outro profissional envolvido com essas patologias avalie cada caso.

Hepatites

Infecções crônicas pelo HBV e HCV constituem um grande problema de saúde pública mundialmente. O objetivo do tratamento antiviral consiste na erradicação do vírus e na prevenção da progressão da doença. Deve-se buscar a cura antes do desenvolvimento de cirrose, a fim de se evitar a progressão para a falência hepática e também de reduzir o risco de hepatocarcinoma.

Hepatite B

Todos os pacientes em uso de concentrados de fator derivados de plasma devem ser investigados a cada 6 a 12 meses para hepatite B, por meio do teste de HBsAg, a não ser que o paciente apresente reatividade ao anti-HBs (acima de 10 mUI/mL, que se deve a infecção prévia ou vacinação). Aqueles sem imunidade contra HBV (anti-HBs inferior a 10 mUI/mL) devem ser vacinados. Os pacientes que não apresentarem soro-conversão (anti-HBs acima de 10 mUI/mL) deverão ser revacinados com o dobro da dose da vacina.

Hepatite C

Todos os pacientes com hemofilia em uso de concentrado de fator derivado de plasma devem ser testados para HCV a cada 6 a 12 meses. O anti-HCV deve ser realizado inicialmente, preferencialmente utilizando um teste ELISA de terceira geração. Aqueles pacientes com anti-HCV positivo, devem realizar PCR (*polymerase chain reaction*) para determinar se apresentam infecção crônica. Nos pacientes PCR-HCV positivo, antes de se iniciar o tratamento é necessária a quantificação do HCV por meio de teste de *RNA,* assim como a genotipagem do HCV. Além disso, recomenda-se a realização de testes laboratoriais para a determinação da função hepática bem como a avaliação da fibrose e arquitetura hepáticas, por meio de métodos não invasivos. Esses métodos e técnicas não invasivos incluem os marcadores biológicos e a elastografia hepática, que foram desenvolvidos como uma alternativa à biópsia hepática na avaliação da fibrose hepática associada ao HCV.

O tratamento padrão até o momento do HCV baseia-se na associação de interferon peguilado (PEG-INF) e ribavirina, o que leva a uma resposta mantida em 61% dos pacientes tratados. Mais recentemente, os inibidores de proteases com ação direta contra o HCV, como o boceprevir (BOC) e o telaprevir (TVR), foram liberados pelo Ministério da Saúde para uso em pacientes que não responderam ao tratamento convencional, ou mesmo como primeira linha naqueles com menor chance de resposta, ou seja, aqueles com genótipo HCV tipo1 com sinais de fibrose avançada. Essas novas terapias antivirais podem melhorar as taxas de manutenção de resposta ao tratamento. Nos casos em que não ocorre a erradicação HCV, recomenda-se a monitorização da evolução da doença hepática a cada 6 a 12 meses. Cerca de 20% dos pacientes infectados eliminam naturalmente o vírus da hepatite C. Nesses pacientes com PCR-HCV negativo, geralmente não é necessário esse monitoramento de longo prazo.

Vírus da imunodeficiência adquirida

Todos os pacientes tratados com produtos derivados de plasma, incluindo os hemocomponentes, devem ser investigados com sorologia anti-HIV a cada 6–12 meses, como parte da investigação de hemovigilância. O diagnóstico, aconselhamento, início e acompanhamento do tratamento dos pacientes com hemofilia infectados pelo HIV devem ser os mesmos utilizados na população não hemofílica. Não há nenhuma contraindicação para o uso das drogas anti-HIV disponíveis em pacientes com hemofilia. A coinfecção com HIV nos portadores de HCV infere pior prognóstico, com maior risco de progressão para cirrose e falência hepática nos coinfetados do que nos hemofílicos infectados apenas pelo HCV.

Inibidores

Conforme mencionado no item 5.7, os inibidores na hemofilia congênita são aloanticorpos policlonais que neutralizam a atividade dos fatores VIII ou IX da coagulação. A incidência cumulativa de inibidores varia de 20% a 30% entre os pacientes com hemofilia A, e de 1% a 5% entre pacientes com hemofilia B. Alguns pacientes com inibidor contra o fator IX desenvolvem anafilaxia e/ou síndrome nefrótica quando expostos ao fator IX. Os anticorpos neutralizadores resultam de uma resposta imune complexa, multifatorial, envolvendo tanto fatores de risco genéticos quanto ambientais. Atualmente, o desenvolvimento de inibidor é a maior complicação relacionada à hemofilia e seu tratamento, levando a aumento da morbidade e piora da qualidade de vida do paciente.

Os dois componentes do tratamento dos inibidores em hemofilia são o controle do sangramento e a erradicação do inibidor por meio do tratamento de IT.

O diagnóstico de inibidor na hemofilia congênita e o tratamento dos episódios hemorrágicos estão descritos em “Hemofilia Congênita e Inibidor: Manual de Diagnóstico e Tratamento de Eventos Hemorrágicos” (BRASIL, 2009). O protocolo brasileiro de IT para hemofilia A vigente, Portaria nº 478, de 16 de junho de 2014 (BRASIL, 2014), está disponibilizado no link <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/anexo/anexo_prt0478_16_06_2014.pdf>.

Situações Especiais

Manejo das portadoras de hemofilia

Irmãs, mãe e filhas de um paciente com hemofilia devem ter o nível plasmático do fator (VIII ou IX, se for hemofilia A ou B, respectivamente) quantificado, especialmente antes da realização de procedimento invasivo, parto ou em caso de manifestação hemorrágica.

São consideradas portadoras obrigatórias:

- Filhas de homem com hemofilia;
- Mãe de dois ou mais filhos com hemofilia;
- Mãe de um filho com hemofilia e que tenha pelo menos outro familiar com hemofilia;
- Mãe de um filho com hemofilia e que tenha uma familiar sabidamente portadora do gene da hemofilia.

Nos casos de mulheres possíveis portadoras (ex.: mãe de um caso "de novo" de hemofilia, sem outros parentescos com a doença; irmã ou tia materna de um paciente com hemofilia), apenas a dosagem do fator não descarta o *status* dessa mulher como portadora do gene mutado. Nesses casos, apenas a avaliação molecular do gene do fator VIII ou IX poderá dar a resposta com segurança para fins de aconselhamento genético.

A maioria das portadoras de hemofilia é assintomática, mas aquelas com níveis de fator de coagulação abaixo dos valores de referência (isto é, < 50%), mas em especial abaixo de 30% do normal, apresentam maior tendência hemorrágica. Algumas portadoras podem apresentar níveis extremamente baixos de fator (abaixo de 5%), devendo ser categorizadas e tratadas como pacientes com hemofilia, de acordo com o nível plasmático apresentado. Na maioria das vezes as portadoras apresentam níveis de fator compatíveis com hemofilia leve. Entretanto, em alguns casos, esses níveis podem condizer com hemofilia moderada a grave, devido à extrema inativação do cromossomo X, conhecida como lionização.

As manifestações hemorrágicas mais frequentemente apresentadas pelas portadoras incluem menorragias e sangramentos após intervenções.

O uso de contraceptivo oral e de drogas antifibrinolíticas são bastante úteis no controle da menorragia. No caso de portadoras de hemofilia A, o DDAVP pode ser útil no tratamento e na prevenção de sangramento, lembrando que a resposta ao DDAVP deve ser testada antes de seu uso terapêutico. Para o controle ou prevenção de sangramento nas portadoras de hemofilia B e nas portadoras de hemofilia A (estas, não responsivas ao DDAVP), está indicada a terapia de substituição com a reposição do concentrado de fator deficiente se necessário.

A reprodução pode ser uma escolha difícil para as portadoras de hemofilia e essa decisão tende a ser influenciada por fatores psicológicos, culturais e éticos, além da vivência que a portadora teve com seus familiares acometidos pela hemofilia. O aconselhamento genético deve ser realizado antes da concepção, fornecendo informações adequadas sobre a hemofilia, os riscos e restrições, as opções reprodutivas e métodos de diagnóstico pré-natal disponíveis. É importante lembrar que a decisão é sempre do casal e cabe ao profissional que faz o aconselhamento genético passar as informações técnicas adequadas, sem julgar ou influenciar a opção escolhida.

Além disso, quando uma mulher portadora obrigatória ou potencial tem uma gestação de um menino, deve ser devidamente orientada sobre os cuidados durante o parto e na fase neonatal da criança.

Orientação para parto e neonato

Manejo no pré-natal e parto

Os níveis de fator VIII aumentam significativamente durante a gravidez, enquanto os níveis de fator IX geralmente permanecem inalterados. Recomenda-se que sejam realizadas dosagens dos níveis plasmáticos no início e pelo menos entre a 28ª e 34ª semanas da gestação.

O tratamento, em geral, é conservador, mas gestantes com deficiência grave e sangramento importante devem receber concentrado de fator ou DDAVP (nas portadoras de hemofilia A responsivas). O DDAVP mostrou-se seguro e a dose (0,3 mcg/kg) deve ser baseada no peso pré-gestacional. O DDAVP deve ser evitado nas gestantes que apresentam hipertensão arterial ou patologias gestacionais.

O parto deverá ser planejado por uma equipe multidisciplinar, incluindo obstetra experiente em gestação de alto risco, hematologista e anestesista, avaliando-se o risco hemorrágico para a mãe e para o feto.

A via de parto para portadoras de fetos normais deve seguir a indicação obstétrica. Todavia, o parto de crianças com suspeita de ou com diagnóstico de hemofilia deve ser atraumático, independentemente de ser parto cesáreo ou por via vaginal, a fim de diminuir o risco de sangramento da criança. Parto instrumental (vácuo-extração e fórceps) deve ser evitado, bem como os procedimentos invasivos para monitorização do neonato (eletrodos e coleta de sangue em couro cabeludo).

O nível hemostático desejado antes do parto é 50 UI/dl (50%), sendo às vezes necessário o tratamento profilático durante o parto e no pós-parto. Esse nível deverá ser mantido durante 3 dias, no caso de parto por via vaginal, e de 5 a 7 dias, no caso de parto cesáreo.

O uso de drogas antifibrinolíticas pode ser útil na prevenção da hemorragia no pós-parto.

Manejo do neonato

O diagnóstico precoce da hemofilia no neonato é fundamental, sendo indicada a coleta de amostra do cordão umbilical para a quantificação do fator imediatamente após o nascimento. Injeção pela via intramuscular, bem como procedimentos invasivos devem ser evitados até que seja excluído o diagnóstico de doença hemorrágica. A reposição de vitamina K deverá ser feita por via oral.

Em caso de suspeita clínica de sangramento, deverá ser feita a reposição imediata do concentrado de fator, lembrando que o neonato pode necessitar de doses maiores por apresentar menor vida-média do fator nesse período. **O DDAVP não deve ser usado no neonato.**

O sangramento intracraniano constitui a maior e mais grave complicação hemorrágica que pode ocorrer em neonatos com hemofilia, sendo uma causa importante de mortalidade e morbidade a longo-prazo.

O sangramento intracraniano, sintomático ou assintomático, foi relatado com todas as vias de parto. Contudo, trabalho de parto prolongado e parto instrumental (vácuo-extração e fórceps) levam a maiores taxas de sangramento.

Todo recém-nascido com diagnóstico de hemofilia grave ou moderada deve realizar ultrassonografia (US) craniana antes da alta hospitalar. Devido à baixa sensibilidade da US na detecção de hemorragia subdural, os neonatos sintomáticos devem realizar TC ou RNM, mesmo se apresentarem US normal.

Os pais devem ser informados do diagnóstico de hemofilia e do reconhecimento de sangramento, devendo ser agendados para acompanhamento em um CTH antes da alta hospitalar.

Imunização

Todos os pacientes portadores de doenças hemorrágicas hereditárias devem ser vacinados preferencialmente por via subcutânea. Todos devem receber as vacinas recomendadas no calendário nacional de vacinação, incluindo vacina contra o vírus da hepatite A e da hepatite B, disponível nos CRIEs para os pacientes com coagulopatias, mediante relatório.

No caso de utilização da via intramuscular, recomenda-se aplicação de gelo no local da aplicação antes e depois, e compressão do local por pelo menos 5 minutos após a vacinação. Deve-se utilizar agulha de menor calibre disponível (25 a 27 gauge). O uso de fator não contraindica a vacinação, mas, se possível, deve-se evitar a reposição imediatamente antes da imunização, para minimizar o risco de desenvolvimento de inibidor.

Pacientes com infecção pelo HIV devem receber anualmente vacina contra influenza, estando contraindicadas as vacinas com vírus vivo atenuado. Além disso, a imunização contra hepatites A e B pode não ser eficaz nesses pacientes.

Envelhecimento

A expectativa de vida das pessoas com hemofilia aumentou nos últimos anos. Como consequência houve um aumento na ocorrência de comorbidades próprias da idade.

Doenças Cardiovasculares

A hemofilia, embora diminua o risco, não previne doença cardiovascular como anteriormente se pensava. Existem situações particularmente especiais que podem acometer esses pacientes, em que a ocorrência de complicações cardiovasculares pode estar aumentada.

Os pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) devem ser tratados, sempre com atenção à maior incidência de insuficiência renal naqueles pacientes que apresentam hematúria de repetição. O controle adequado dos ní-

veis pressóricos é essencial. A associação entre HAS e o risco de hemorragia intracerebral apoia o tratamento da hipertensão.

Os pacientes com hemofilia desenvolvem placas de ateroma de forma similar à população geral. Assim, quando necessário, as estatinas podem ser utilizadas para o tratamento da hipercolesterolemia. No entanto, a função hepática deve ser monitorada, especialmente em pacientes com hepatite avançada.

Deve-se considerar a reposição do fator da coagulação deficiente de forma profilática em pacientes com hemofilia moderada ou grave com indicação para o uso de antiagregantes plaquetários. Dentre esses, o clopidogrel na dose de 75mg/dia é mais seguro quando comparado ao ácido acetilsalicílico, por associar-se a um menor risco de sangramento gastrointestinal. Pacientes que apresentam claudicação, que necessitam fazer uso de pentoxifilina e cilostazol, devem ser cuidadosamente acompanhados.

Aos pacientes com indicação de cateterismo cardíaco, deve-se dar preferência ao acesso pela artéria radial sempre que for tecnicamente possível. O uso da artéria femoral pode aumentar o risco de sangramento retroperitoneal.

Nos casos de *síndrome coronariana aguda* com indicação de trombólise, está recomendado realizar a reposição de fator VIII ou IX para atingir atividade de 80–100 UI/dl (80% a 100%), independentemente do nível de gravidade da hemofilia.

Quando há indicação do uso de *stent*, deve-se dar preferência pelo *stent* de metal (não pelo medicamentoso). Após a realização do procedimento invasivo para sua colocação, realizada com reposição de fator VIII ou IX para atingir atividade de 80 UI/dl a 100 UI/dl (80% a 100%), recomenda-se manter a atividade do fator acima de 30 UI/dL (30%) nas quatro semanas em que há uso de antiagregação com clopidogrel e aspirina. Quando estiver indicado o uso isolado de aspirina 100 mg/dia, o paciente deve ser monitorizado cuidadosamente, devendo-se manter níveis de fator acima de 5 UI/dl (5%). Quando for utilizado o *stent* medicamentoso, o uso de antiagregante plaquetário (aspirina e clopidogrel) é de 6–12 meses.

Em pacientes com hemofilia e fibrilação arterial, ou uso de prótese cardíaca valvar, ou outras indicações do uso de anticoagulação devido a risco de tromboembolismo, deve ser mantido tratamento profilático, e o controle da anticoagulação deve ser cuidadosamente monitorado.

Doenças Renais

A diálise peritoneal é um procedimento seguro e a reposição de fator somente é necessária para a colocação do cateter, com reposição de fator VIII ou IX para elevar atividade para 100 UI/dl (100%).

Se o paciente necessitar hemodiálise, há duas possibilidades a serem consideradas: (1) administração de doses baixas de reposição de fator VIII ou IX, mantendo atividade 10 UI/dl a 20 UI/dl (10% a 20%) sem o uso de heparina, ou (2), no caso de haver necessidade do uso de heparinização para evitar oclusão da circulação extracorpórea, recomenda-se o uso de reposição de fator VIII ou IX para manter a 30 UI/dl (30%), devendo-se administrar antes e repetir após a hemodiálise. Deve-se considerar o uso de protamina ao término da sessão de hemodiálise para reverter o efeito da heparinização.

Osteoporose

A densidade óssea está diminuída nas pessoas com hemofilia. A atividade física deve ser estimulada como forma de evitar a osteopenia. Além disso, deve-se avaliar a necessidade de reposição de vitamina D e terapia com bifosfonados quando necessário.

Diabetes *mellitus*

O monitoramento da glicose deve fazer parte do acompanhamento de pacientes com hemofilia, tal como recomendado para pacientes não hemofílicos. Pacientes obesos, em especial, devem ter sua glicemia checada mais regularmente. Quando houver necessidade de tratamento com uso de insulina, não é necessário reposição de fator antes das aplicações.

Cuidados Gerais

Acompanhamento dos pacientes com hemofilia

O acompanhamento dos pacientes com hemofilia e outras coagulopatias hereditárias deve ser realizado por uma equipe multiprofissional. Nesse cenário, a equipe necessária para o atendimento aos pacientes acometidos por coagulopatias deve ser composta por médico hematologista/hemoterapeuta, ortopedista/fisiatra, enfermeiro, dentista, fisioterapeuta, psicólogo, assistente social e farmacêutico, porém, minimamente por médico hematologista/hemoterapeuta e enfermagem. Outros profissionais, tais como gastroenterologista, infectologista, pedagogo, terapeuta ocupacional e geneticista, vêm também integrando equipes de vários CTH brasileiros dedicados ao tratamento desses pacientes.

Ao fazer o diagnóstico de uma pessoa com hemofilia e outras coagulopatias, os profissionais devem estar preparados para acolher e orientar o paciente e seus familiares, transmitindo confiança e segurança durante o processo de reorganização familiar consequente a essa nova situação. A natural necessidade de informações sobre a doença deve ser satisfeita de forma clara e compatível com o grau de compreensão dos envolvidos. Deve ser ressaltado que as orientações para pais de bebês acometidos por essas doenças devem seguir as rotinas da puericultura, não sendo necessário berço ou brinquedos especiais. Como qualquer outra criança, o bebê necessita crescer em um ambiente seguro. Desde o início do acompanhamento, os pais devem ser estimulados ao convívio social e familiar, permitindo a natural evolução da vida escolar e profissional de seu filho.

A orientação genética deve compreender as informações específicas da coagulopatia apresentada de forma inteligível e objetiva.

Na infância, e principalmente na adolescência e fase adulta, deve-se reforçar e estimular a prática de esportes com orientação adequada. Como exemplos, deve-se estimular a prática de natação, ginástica, ciclismo, caminhada, musculação e fazer orientação adequada sobre medidas de prevenção e controle de traumas.

Seguimento ambulatorial de rotina e cadastramento

Todos os pacientes com hemofilia e outras coagulopatias hereditárias devem estar registrados a um CTH e serem cadastrados no registro nacional das coagulopatias hereditárias, o **Hemovida WebCoagulopatias**, desenvolvido e gerenciado pelo Ministério da Saúde. Os dados cadastrais, clínicos, atualizações laboratoriais, assim como consumo, data e motivo do uso dos fatores e medicamentos disponibilizados pelo programa de Coagulopatias Hereditárias do Ministério da Saúde, devem ser incluídos e constantemente atualizados nesse sistema. Pacientes em programas especiais, como profilaxia primária e IT, devem fornecer dados específicos desses programas, que devem ser inseridos oficialmente no sistema nacional Hemovida WebCoagulopatias. Estes são cruciais para o acompanhamento de ações, vigilância e manutenção de políticas de saúde adequadas ao programa assistencial desses pacientes.

No cadastramento inicial, devem ser fornecidos dados sóciodemográficos, diagnóstico e classificação da doença, além de dados laboratoriais, exames específicos para o detalhamento da coagulopatia em questão, testes de inibidor e exames sorológicos para as doenças potencialmente transmitidas pelo sangue e hemoderivados. Esses devem ser incluídos e atualizados periodicamente.

O paciente deve ser avaliado de forma completa e periódica pelo menos uma vez por ano, sendo maior a frequência na infância e dependendo das complicações. Idealmente, essas avaliações devem contar com participação da equipe multiprofissional do CTH em que o paciente é registrado.

Os controles periódicos devem incluir avaliação clínica, incluindo peso e altura, e níveis pressóricos e realização de exames laboratoriais, que podem variar de acordo com as diferentes coagulopatias. Entretanto, exames como pesquisa de inibidor, hemograma completo, função hepática (AST, ALT, g-GT, fosfatase alcalina), função renal (creatinina) e perfil sorológico (minimamente HBV, HCV, HIV1-2, HTLVI-II) devem ser realizados anualmente e seus resultados atualizados no Hemovida WebCoagulopatias.

Os pacientes com hemofilia e outras coagulopatias devem manter atualizados o seu endereço e o calendário de vacinação, que deve incluir a imunização para as hepatites A e B.

Os pacientes devem ainda receber um cartão de identificação constando nome, endereço, contatos, diagnóstico da doença, precauções, conduta em caso de emergência/hemorragias, orientações básicas quanto aos medicamentos contraindicados, procedimentos invasivos e cirurgias.

Desde a implantação do tratamento domiciliar é imprescindível que cada CTH oriente cada paciente a adotar um diário para registro das infusões e intercorrências. O preenchimento correto desses dados deve ser devidamente orientado e informado e os dados devem ser inseridos no Hemovida WebCoagulopatias de forma correta e periódica. Além disso, deve ser realizada uma avaliação clínica para identificação de situações especificas, tais como surgimento de articulação-alvo, inibidor ou outras complicações que determinem a indicação de modalidades terapêuticas específicas, como profilaxia, IT ou outros tratamentos.

A existência de prontuários integrados, reunindo todas as informações referentes a cada paciente, em um local único, é importante para a eficiência do acompanhamento integral.

Controle da dor

Para controle de dor em pacientes com hemofilia recomenda-se seguir o esquema proposto na Tabela 9.

Tabela 9 – Estratégia para controle da dor em pacientes com hemofilia

Opção	Medicamento
1ª	Paracetamol/acetaminofen ou dipirona SE NÃO EFETIVO, CONSIDERAR 2ª OPÇÃO
2ª	Inibidor Cox2 (ex. celecoxibe, etoricoxib, meloxicam, nimessulida) ou Paracetamol/acetaminofen + codeína (3 a 4 x/dia) ou Paracetamol/acetaminofen + tramadol (3 a 4 x/dia) SE NÃO EFETIVO, CONSIDERAR 3ª OPÇÃO
3ª	Morfina deve ser utilizada com cautela e apenas quando os medicamentos acima não são suficientes para controle da dor

Fonte: Srivastava *et al.* (2013).
Nota: inibidores Cox2 devem ser utilizados com cautela em pacientes hipertensos

Cuidados com os pacientes com hemofilia e outras coagulopatias

- **Não** prescrever aspirina e derivados (Anexo A).
- **Não** prescrever butazona, diclofenaco e derivados.

- **Não** fazer aplicações intramusculares, excetuando-se as vacinas (caso não possa ser feita por via subcutânea).
- **Não** puncionar veias profundas (jugulares ou femorais) ou artérias, a não ser em situações de extrema necessidade, com infusão prévia de fator.
- Caso seja necessário, ao puncionar artéria, dar preferência à artéria radial e comprimi-la por 15 minutos, após a retirada da agulha.
- **Nunca** proceder à punção lombar sem antes elevar o fator deficiente a 100%.
- **Não** puncionar as hemartroses. Exceções: quando houver grande volume, com grande distensão de tecidos e/ou no caso de haver necessidade de diagnóstico diferencial com pioartrite. Esse procedimento deverá ser executado apenas por profissional experiente e precedido de terapia de reposição.
- Os procedimentos invasivos deverão ser precedidos de terapia de reposição, com elevação do fator para níveis adequados (Tabela 6)
- Cuidado especial deve ser dispensado quando for necessária a imobilização. **Nunca** prolongar a imobilização por mais de 48 horas, exceto nas fraturas e lesões de ligamentos.

Drogas que podem ser utilizadas em pacientes com hemofilia e outras coagulopatias

- Antitérmicos: derivados da dipirona, acetaminofen ou paracetamol (exemplos: Magnopyrol®, Novalgina, Tylenol®, Eraldor® Dôrico®).
- Analgésicos: derivados do ácido mefenâmico (Ponstan®); derivados de morfina (Dimorf®, MST Continus®); Oxicodona®; derivados da codeína (Tylex®).
- Anti-inflamatórios: ibuprofeno (Motrin®, Advil®, Dalcy®, Alyvium®), propoxifeno, cloridrato de benzidamina (Benflogin®, Benzitrat®, etc.) e os inidores da ciclooxigenase 2, como celecoxibe (Celebra®) e etoricoxib (Arcoxia®), meloxicam (CICLOXX® e Meloxicam), nimesulida (Nisulid®).
- Anti-histamínicos: dicloridrato de cetirizina (Zyrtec®), dextroclorofeniramina (Polaramine®).

Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 478, de 16 de junho de 2014**. Aprova o Protocolo de Uso de Indução de Imunotolerância em Pacientes com Hemofilia A e Inibidor. 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/anexo/anexo_prt0478_16_06_2014.pdf>. Acesso em: 21 out. 2014.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. **Manual de diagnóstico laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diagnostico_laboratorial_coagulopatias_hereditarias_plaquetopatias.pdf>. Acesso em: 21 out. 2014.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Hemofilia congênita e inibidor**: manual de diagnóstico e tratamento de eventos hemorrágicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hemofilia_congenita_inibidor_diagnostico_tratamento.pdf>. Acesso em: 21 out. 2014.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de atendimento odontológico a pacientes com Coagulopatias Hereditárias**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de diagnóstico e tratamento da doença de von Willebrand**. Brasília: Ministério da Saúde, 2008b. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tratamento_willebrand.pdf>. Acesso em: 21 out. 2014.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de reabilitação na hemofilia**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_reabilitacao_hemofilia.pdf>. Acesso em: 21 out. 2014.

Bibliografia

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 23, de 24 de janeiro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico sobre a indicação de uso de crioprecipitação. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 28 jan. 2002. Seção 1. p. 25.

BATOROVA, A.; MARTINOWITZ, U. Continuous infusion of coagulation factors. **Haemophilia**, Osney Mead, v. 8, n. 3, p. 170-177, 2002.

BERNTORP, E.; SHAPIRO, A. D. Modern haemophilia care. **Lancet**, London, v. 379, n. 9824, p. 1447-1456, 2012.

BLANCHETTE, V. S. et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, Oxford, v. 12, n. 11, p. 1935-1939, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portal da Saúde**. c2015. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/>. Acesso em: 21 out. 2014.

BROOKER, M. **Registry of clotting factor concentrates**. 9th ed. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2012. (Facts and Figures, n. 6).

COPPOLA, A. et al. Emerging issues on comprehensive hemophilia care: preventing, identifying, and monitoring age related comorbidities. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, New York, v. 39, n. 7, p. 794-802, 2013.

CHALMERS, E. et al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 154, n. 2, p. 208-215, 2011.

DE MOERLOOSE, P. et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow up of patients with haemophilia. **Haemophilia**, Osney Mead, v. 18, n. 3, p. 319-325, 2012.

DUNN, A. L. Pathophysiology, diagnosis and prevention of arthropathy in patients with haemophilia. **Haemophilia**, Osney Mead, v. 17, n. 4, p. 571-578, 2011.

FARRUGIA, A. Safety and supply of haemophilia products: worldwide perspectives. **Haemophilia**, Osney Mead, v. 10, n. 4, p. 327-333, 2004.

FEDERACAO BRASILEIRA DE HEMOFILIA. **Homepage**. c2014.Disponível em: <www.hemofiliabrasil.org.br/>. Acesso em: 21 out. 2014.

FOGARTY, P. F. et al. An algoritmic approach to peripheral artery disease in hemofilia: extrapolation of management principles from noncoagulopathic patients. **Blood Coagulation & Fibrinolysis**, Oxford, v. 23, n. 1, p. 23-29, 2012.

FRANCHINI, M.; MANNUCCI, P. M. Comorbiditites and quality of life in elderly persons with haemophilia. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 148, n. 4, p. 522-533, 2010.

HILGARTNER, M. W. Current treatment of hemophilic arthropathy. **Current Opinion in Pediatrics**, Philadelphia, v. 14, n. 1, p. 46-49, 2002.

HUQ, F. Y.; KADIR, R. A. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. **Haemophilia**, Osney Mead, v. 17, p. 20-30, 2011. Suppl. 1.

INTERNATIONAL SOCIETY ON THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS. **Homepage**. [c2015?]. Disponível em: <www.isth.org>. Acesso em: 21 out. 2014.

KONKLE, B. A. The aging patient with hemophilia. **American Journal of Hematology**, [S.l.], v. 87, p. S27-S32, 2012. Suppl. 1.

LAMBING, A. et al. Dialysis in the haemofilia patient: a practical approach to care. **Haemophilia**, Osney Mead, v. 15, n. 1, p. 33-42, 2009.

LETHAGEN, S. Desmopressin in mild hemophilia A: indications, limitations, efficacy, and safety. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, New York, v. 29, n. 1, p. 101-106, 2003.

LJUNG, R. C.; KNOBE, K. How to manage invasive procedures in children with haemophilia. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 157, n. 5, p. 519-528, 2012.

MAKRIS, M.; CONLON, C. P.; WATSON, H. G. Immunization of patients with bleeding disorders. **Haemophilia**, Osney Mead, v. 9, n. 5, p. 541-546, 2003.

MANNUCCI, P. M.; TUDDENHAM, E. G. The hemophilias from royal genes to gene therapy. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 344, n. 23, p. 1773-1779, 2001.

MANNUCCI, P. M.; et al..How I treat age related morbidities in elderly persons with hemophilia. **Blood**, New York, v. 114, n. 26, p. 5256-5263, 2009.

MARTINOWITZ, U. et al. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 82, n. 4, p. 729-734, 1992.

MILLER, E. J. et al. Immune response of patients with congenital coagulation disorders to hepatitis B vaccine: suboptimal response and human immunodeficiency virus infection. **Journal of Medical Virology**, New York, v. 28, n. 2, p. 96-100, 1989.

PEYVANDI, F.; BIDLINGMAIER, C.; GARAGIOLA, I. Management of pregnancy and delivery in women with inherited bleeding disorders. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, Amsterdam, v. 16, n. 6, p. 311-317, 2011.

RAGNI, M. V. Aging in Haemophilia: Getting to the heart of the matter. **Thrombosis and Haemostasis**, Stuttgart, v. 105, n. 2, p. 207-208, 2011.

SCHUTGENS, R. E. et al. Anticoagulation therapy in haemophilia. **Managing the unknown. Hamostaseologie**, Stuttgart, v. 33, n. 4, p. 299-304, 2013.

SRIVASTAVA, A. et al. Guidelines for the management of hemophilia. **Haemophilia**, Osney Mead, v. 19, n. 1, p. e1-47, Jan. 2013.

TRIGG, D. E. et al. A systematic review: the use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. **Haemophilia**, Osney Mead, v. 18, n. 1, p. 25-33, 2012.

VARON, D.; MARTINOWITZ, U. Continuous infusion therapy in haemophilia. **Haemophilia**, Osney Mead, v. 4, n. 4, p. 431-435, 1998.

WIGHT, J.; PAISLEY, S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. **Haemophilia**, Osney Mead, v. 9, n. 4, p. 418-435, 2003.

WHITE, G. C. 2nd 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**, Stuttgart, v. 85, n. 3, p. 560, Mar. 2001.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. **Homepage**. c2014. Disponível em: <www.wfh.org>. Acesso em: 21 out. 2014.

ZOULIM, F.; BAILLY, F. New approaches to the management of hepatitis C in haemophilia in 2012. **Haemophilia**, Osney Mead, v. 18, p. 28-33, 2012. Suppl. 4.

ZOULIM, F.; et al. Treatment of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus infections. **Haemophilia**, Osney Mead, v. 18, p. 34-37, 2012. Suppl. 4.

Anexos

Anexo A – Medicamentos contendo ácido acetilsalicílico

A.A.S. - 500 mg e 100 mg (Sanofi-Synthelabo)
Aasedatil (Vitapan)
Aceticil (Cazi)
Acetilsalicílico (EMS)
Ácido Acetilsalicílico (Neovita)
Ácido Acetilsalicílico (Green Pharma)
Alidor (Aventis Pharma)
Analgesin (Teuto Brasileiro)
Antifebrin (Royton)
As-Med (Medquimica)
Aspirina Prevent (Bayer)
Bufferin (Bristol-Myers Squibb)
Bufferin Cardio 81 mg comprimidos (Bristol-Myers Squibb)
Cimaas (Cimed)
Dausmed (Usmed)
Ecasil (Biolab/Sanus)
EMS comprimidos de ácido acetilsalicílico (EMS)
Funed ácido acetilsalicílico (Funede)
Grip-stop (Ima)
Hipotermal (Sanval)
Lafepe ácido acetilsalicílico (Lafepe)
Melhoral infantil (DM)

Salicetil (Brasterápica)
Salicil (Ducto)
Salicin (Green Pharma)
Salitil (Cifarma)
Somalgim (Sigma Pharma)
Somalgin Cardio (Novaquímica-Sigma Pharma)

Medicamentos contendo ácido acetilsalicílico em associação

Alicura (Catarinense)
Antitermin (Quimioterápica)
Cibalena-A (Novartis)
Coristina D (Schering-Plough)
Doloxene-A (Eli - Lilly)
Doribel (Luper)
Doril (DM)
Engov (DM)
Fontol (Altana Pharma)
Hebrin (União Química)
Melhoral Adulto (DM)
Melhoral C (DM)
Migrane (Sigma Pharma)
Posdrink (Catarinense)
Sonrisal Tradicional (Glaxo)
Sonrisal Limão (Glaxo)
Superhist (Eurofarma)
Somalgin (Novaquímica-SigmaPharma)
Vasclin (Libbs)

Anexo B – Preparação e aplicação dos hemoderivados e concentrados de fatores da coagulação recombinantes

Para a reconstituição, preparação e administração dos hemoderivados seguir as recomendações do fabricante para cada produto.

1. Material necessário:
   - Frasco do concentrado (pó liofilizado);
   - Frasco de água destilada;
   - Filtro (vem junto com o produto):
   - Agulha;
   - Seringa;
   - "Scalp".

2. Para diluir:
   - Injetar a água destilada no frasco do concentrado, pela parede, evitando a formação de bolhas ou "espuma";
   - Homogeneizar com movimentos circulares;
   - Retirar do frasco **por meio do filtro**.

3. Para aplicar:
   - Puncionar a veia, se possível, com "scalp";
   - Conectar a seringa;
   - Velocidade da Infusão: 3 ml a 5 ml por minuto.

ISBN 978-85-334-2282-7

POLÍTICA NACIONAL DE SANGUE E HEMODERIVADOS

DISQUE SAÚDE
136
Ouvidoria Geral do SUS
www.saude.gov.br

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs

UFMG

NUPAD
FACULDADE DE MEDICINA
UFMG

SUS

Ministério da Saúde

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PÁTRIA EDUCADORA