

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

Manual de tratamento das **COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS**

Série A. Normas e Manuais Técnicos



Brasília - DF
2005

Agradecimentos

A todos os profissionais que contribuíram com sugestões e correções, em particular os Drs. Fernando Lupinacci, Ricardo Andrade Carmo, Rodrigo Naves Givisiez e à Professora Maria da Glória Cunha, Mestra em Lingüística pela UFRJ.

Sumário

1	Introdução	7
2	Definições, hereditariedade e quadro clínico	9
2.1	Hemofilias e DVW	9
2.1.1	Hemofilia A	9
2.1.2	Hemofilia B	12
2.1.3	Doença von Willebrand	12
2.1.4	Deficiência de fator XI	14
2.2	Coagulopatias raras	14
2.2.1	Alterações do fibrinogênio (fator I)	14
2.2.2	Deficiência de protrombina (fator II)	15
2.2.3	Deficiência de fator V (F V)	15
2.2.4	Deficiência de fator VII (F VII)	15
2.2.5	Deficiência de fator X (F X)	15
2.2.6	Deficiência de fator XII (moléstia de Hageman), de precalicreína e de cininogênio de alto peso molecular	16
2.2.7	Deficiência de fator XIII (F XIII)	16
2.2.8	Deficiências combinadas	16
3	Diagnóstico diferencial das coagulopatias	17
4	Tratamento	19
4.1	Tratamento de reposição nas hemofilias A e B	23
4.2	Tratamento de situações clínicas especiais nas hemofilias A e B	25
4.2.1	Epistaxe	25
4.2.2	Hemartroses	25
4.2.3	Hemorragia intramuscular	25
4.2.4	Hemorragia em pescoço, assoalho da língua ou face	26
4.2.5	Hemorragia em retroperitônio	26
4.2.6	Hematúria	26

4.2.7	Hemorragia gastrointestinal	27
4.2.8	Trauma craniano	27
4.2.8.1	Hemorragia intracraniana confirmada	28
4.2.8.2	Trauma craniano sem hemorragia	28
4.2.9	Cirurgias de pequeno porte.....	28
4.2.10	Cirurgias de médio porte	28
4.2.11	Cirurgias de grande porte.....	29
4.2.12	Procedimentos invasivos.....	29
4.2.13	Procedimentos odontológicos	30
4.3	Infusão contínua de fator VIII	32
4.4	Programa de dose domiciliar de urgência.....	35
4.5	Tratamento das hemofilias com inibidor	37
5	Tratamento da doença von Willebrand.....	41
5.1	Utilização do DDAVP.....	42
5.1.1	Indicações.....	42
5.1.2	Administração.....	43
5.1.3	Efeitos colaterais.....	44
5.1.4	Contra-indicações	44
5.1.5	Cuidados	44
5.2	Utilização do concentrado F VIII/F VW	46
6	Tratamento das coagulopatias hereditárias raras.....	47
7	Acompanhamento dos pacientes com coagulopatias hereditárias.....	51
8	Cuidados a serem tomados com os pacientes portadores de coagulopatias.....	55
	Referências bibliográficas	59
	Websites de interesse	63
	Anexos	65
	Anexo A	65
	Anexo B	67
	Anexo C	70
	Anexo D	71
	Equipe Técnica	73

1 Introdução

As coagulopatias hereditárias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência quantitativa e/ou qualitativa de uma ou mais das proteínas plasmáticas (fatores) da coagulação. Têm como característica comum a redução da formação de trombina, fator essencial para a coagulação do sangue. Pacientes acometidos por coagulopatias hereditárias podem apresentar sangramentos de gravidade variável, espontâneos ou pós-traumáticos, presentes ao nascimento ou diagnosticados ocasionalmente. No entanto, as coagulopatias hereditárias apresentam herança genética, quadro clínico e laboratorial distintos entre si.

Sob um critério estritamente etiológico, as coagulopatias hereditárias podem ser classificadas de acordo com as seguintes deficiências de fator:

- Deficiência de fibrinogênio (fator I), que subdivide-se em:
 - Afibrinogenemia
 - Hipofibrinogenemia
 - Disfibrinogenemia
- Deficiência de protrombina (fator II)
- Deficiência de fator V
- Deficiência de fator VII
- Deficiência de fator VIII - Hemofilia A
- Deficiência de fator IX - Hemofilia B

- Deficiência de fator X
- Deficiência de fator XI
- Deficiência de fator XII
- Deficiência do fator estabilizador da fibrina (fator XIII)
- Doença von Willebrand

Para uma orientação terapêutica adequada, torna-se indispensável o diagnóstico diferencial entre essas doenças realizado por meio da história clínica e de testes laboratoriais. Dentre as coagulopatias hereditárias, as hemofilias e a doença von Willebrand (DVW) são as mais comuns. São consideradas coagulopatias raras as deficiências de fatores I, II, V, VII, X e XIII.

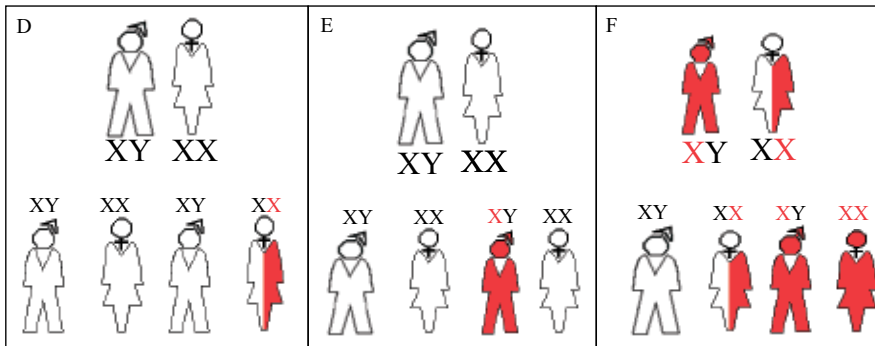
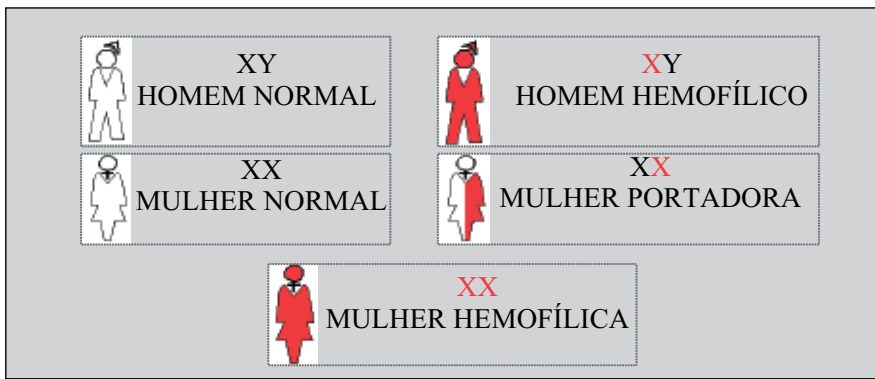
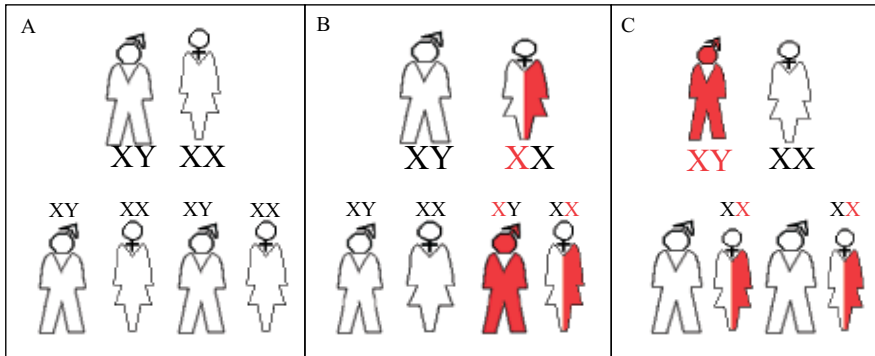
2 Definições, hereditariedade e quadro clínico

2.1 Hemofilias e DVW

2.1.1 Hemofilia A

Esta doença é causada pela deficiência de fator VIII (F VIII), resultante de herança genética ligada ao cromossomo X e é transmitida quase exclusivamente a indivíduos do sexo masculino por mãe portadora (maioria dos casos), aparentemente normal (figura 1B). A hemofilia A está associada a mutações no gene que codifica o F VIII, localizado na porção 2.8 do braço longo do cromossomo X. Até o presente momento, foram relatadas mais de 800 mutações associadas à doença, conforme *The Haemophilia A Mutation, Structure, Test and Resource Site – HAMSTeRS*. É importante ressaltar que, em cerca de 25%–30% dos casos de hemofilia A, o evento genético é novo (mutação *de novo*), não havendo, neste caso, relato de ocorrência da doença em outros membros da família. A mutação *de novo* pode ocorrer tanto em mulheres quanto em homens; este evento está relacionado à geração de portadoras e hemofílicos, respectivamente (figura 1D e 1E).

Figura 1. Hemofilia - Hereditariedade



Apesar de muito rara, a hemofilia A 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, evento este relacionado à inativação do cromossomo X (lionização) “normal”, isto é, aquele que não carrega a mutação associada à hemofilia (figura 1). Neste caso, a expressão de fator VIII (variável conforme a mutação) ocorre como produto do gene mutante. Filhas de homem com hemofilia serão portadoras obrigatórias (figura 1C).

A hemofilia A ocorre em cerca de 1:10.000 homens. As manifestações hemorrágicas podem aparecer já no primeiro ano de vida e sua gravidade depende dos níveis plasmáticos do F VIII. As hemorragias podem se apresentar sob diversas formas, que podem ser espontâneas ou precedidas por traumas. As hemorragias podem ocorrer sob forma de hematúria, epistaxe, melena/hematêmese, ou se apresentarem como hematomas, sangramentos retroperitoneais e intra-articulares (hemartroses), que constituem um dos aspectos mais característicos das formas graves da doença. As hemartroses afetam mais freqüentemente as articulações do joelho, tornozelo, cotovelo, ombro e coxo-femoral. Como o sangue permanece fluido dentro das articulações, há possibilidade de formação de cistos hemorrágicos e de danificação da membrana sinovial. Nos casos de hematúria, o sangramento pode prolongar-se por semanas, mas a avaliação da perda sangüínea somente pelo aspecto da urina é bastante precária, uma vez que uma diluição de sangue de 1/100 pode sugerir impressão macroscópica de sangue total. Em geral, as hemorragias desencadeadas por trauma iniciam-se entre uma a três horas após o trauma, podem perdurar por vários dias e, dificilmente, cedem à pressão local, diferentemente das hemorragias resultantes de defeito vascular, que são imediatas, cedem em poucas horas e respondem a tratamento local.

A classificação da hemofilia A varia conforme o nível de atividade coagulante do fator VIII (F VIII:C), sendo o nível normal definido como 1 UI/ml de F VIII:C (100%), segundo recomendação da *World Health*

Organization International Standard for Plasma Factor VIII:C. Segundo consenso recente da *International Society of Thrombosis and Haemostasis* recomenda-se classificar os pacientes como: a) graves, aqueles que possuem F VIII:C inferior a 1% do normal ou < 0.01 IU/ml; b) moderados, aqueles que possuem F VIII:C entre 1%-5% do normal ou $0.01 - 0.05$ IU/ml e c) leve, aqueles que possuem F VIII:C $> 5\% - < 40\%$ do normal ou $> 0.05 - < 0.40$ IU/ml.

2.1.2 Hemofilia B

As características de hereditariedade, do quadro clínico e da sua classificação são semelhantes as da hemofilia A da qual difere quanto ao fator plasmático deficiente que, neste caso, é o fator IX (F IX). A hemofilia B apresenta uma incidência 3-4 vezes menor que a hemofilia A.

2.1.3 Doença von Willebrand

É uma doença hemorrágica resultante de defeito quantitativo e/ou qualitativo do fator von Willebrand (F VW). Das doenças hemorrágicas hereditárias, a doença von Willebrand (DVW) é a mais comum, com prevalência de cerca de 1% da população de acordo com estatísticas provenientes de países nórdicos. No Brasil, esta doença parece ser subdiagnosticada, pois o número de casos reportados é bastante inferior ao de hemofílicos. A DVW é herdada como caráter autossômico dominante, resultante de mutações no gene que codifica o F VW, localizado no cromossomo 12, porção 12p12. Foram relatados mais de 21 subtipos distintos da DVW, entretanto a classificação atualmente utilizada, proposta por Evan Sadler, consiste em sete diferentes subtipos (1, 2A, 2B, 2M, 2N, 3 e tipo plaquetário) (tabela 1). Os subtipos 1 e 3 são defeitos quantitativos e o subtipo 2, qualitativo.

Tabela 1. Classificação e caracterização laboratorial da doença de von Willebrand*

Exames	Tipo 1	Tipo 2 A	Tipo 2 B	Tipo 2M	Tipo 2N	Tipo plaquetário	Tipo 3
TS	N ou ↑	N ou ↑	↑	N ou ↑	N	↑	↑
F VIII:C	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	↓↓	N	↓↓
VWF:Ag	↓	N ou ↓	N ou ↓	N ou ↓	N	N ou ↓	↓↓
Plaquetas	N	N	N ou ↓	N	N	↓	N
VWF:RCo	↓	↓↓	↓	↓↓	N	N ou ↓	↓↓
RIPA	N ou ↓	↓↓	N	↓↓	N	N	Ausente
RIPA (baixas doses ristocetina)	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente
Análise multimérica	Todos os multímeros presentes	Ausência de grandes e médios multímeros	Ausência de grandes multímeros	Todos os multímeros presentes	Todos os multímeros presentes	Ausência de grandes multímeros	Todos os multímeros diminuídos ou ausentes
Freqüência	60-80%	15-30%				0-1%	1-3%

*De acordo com Sadler, 1994 e Federici e cols, 2002. Abreviações (de acordo com Mazurier & Rodeghiero, 2001): TS, tempo de sangria; F VIII:C, fator VIII coagulante; VWF: Ag, fator von Willebrand (antígeno); VWF: RCo, atividade de co-fator ristocetina; RIPA, agregação plaquetária induzida pela ristocetina.

2.1.4 Deficiência de fator XI

Ainda denominada por alguns por hemofilia C, é doença de herança autossômica recessiva, mais comumente encontrada em indivíduos de origem judaica. Ela apresenta quadro clínico heterogêneo, em geral com episódios hemorrágicos de gravidade moderada, estando as hemorragias freqüentemente relacionadas a trauma ou a procedimentos cirúrgicos. Sangramentos espontâneos podem ocorrer, porém são incomuns. Pacientes homozigotos e heterozigotos compostos apresentam deficiência mais grave e quadro clínico mais exuberante do que os heterozigotos. Outras doenças da coagulação, tais como, deficiência de fator VIII, DVW, entre outras, têm sido associadas à deficiência de fator XI.

2.2 Coagulopatias raras

2.2.1 Alterações do fibrinogênio (fator I)

Existem dois tipos de alterações hereditárias do fibrinogênio: afibrinogenemia e disfibrinogenemia. A afibrinogenemia é uma doença rara, herdada como caráter autossômico recessivo. A sintomatologia clínica varia e as hemorragias podem ser de intensidade leve a grave. Os episódios hemorrágicos, embora precoces, são geralmente pós-traumáticos, entretanto, indivíduos acometidos podem permanecer assintomáticos por longos períodos. As hemorragias mais freqüentes são: menorragia, sangramentos gengivais e epistaxes. O sangramento de cordão umbilical pode ser uma das primeiras manifestações e deve chamar atenção para o diagnóstico da doença. Neste caso, o diagnóstico diferencial deve incluir a deficiência de fator XIII, cujo sangramento de cordão umbilical é também sinal altamente sugestivo da doença.

As hipofibrinogenemias (fibrinogênio < 100 mg/dl) geralmente apresentam manifestação clínica quando associadas a trauma ou quando a concentração de fibrinogênio é inferior a 50 mg/dl.

As disfibrinogenemias são caracterizadas pela biossíntese de moléculas com estrutura anômala que apresentam função alterada (defeito qualitativo). A maioria dos pacientes é assintomática, podendo, entretanto, haver história de hemorragia ou trombose.

2.2.2 Deficiência de protrombina (fator II)

É uma deficiência rara, herdada como caráter autossômico recessivo. Ela apresenta quadro clínico heterogêneo, com sangramentos de leve a moderada intensidade, dependendo do nível funcional do fator. Em geral, os sangramentos ocorrem após trauma, mas níveis funcionais menores que 1% estão associados a sangramento espontâneo.

2.2.3 Deficiência de fator V (F V)

É uma doença hemorrágica rara, herdada como caráter autossômico recessivo. Pode ocorrer por deficiência de síntese (defeito quantitativo) ou por alteração funcional (defeito qualitativo) da molécula de F V. As manifestações hemorrágicas são em geral moderadas e incluem equimoses, menorragia e epistaxes. Hematomas musculares extensos e hemartroses são raros.

2.2.4 Deficiência de fator VII (F VII)

O quadro clínico é variável e nem sempre tem relação com os níveis de FVII circulante. Quadro clínico com apresentação exuberante, caracterizado por menorragia, epistaxes e raramente hematomas e hemartroses podem ocorrer quando os níveis de FVII são inferiores a 1,0 U/dl. Esses pacientes podem também apresentar hemorragia intracraniana.

2.2.5 Deficiência de fator X (F X)

É uma doença de herança autossômica recessiva, caracterizada por hemorragias de intensidade moderada a grave, de acordo com o nível funcional de F X circulante. As manifestações hemorrágicas tendem a ser graves nos pacientes que apresentam FX inferior a 1,0 U/dl e leves naqueles com fator X acima de 1,0 U/dl. As hemorragias mais comuns

ocorrem nas articulações e mucosas e incluem menorragia, sangramento mucoso e mais raramente hemartroses.

2.2.6 Deficiência de fator XII (moléstia de Hageman), de precalicreína e de cininogênio de alto peso molecular

Estas proteínas são denominadas fatores de contato, porque parecem estar envolvidas com a ativação da via intrínseca da coagulação. São deficiências raras, cuja herança é de caráter autossômico recessivo. Em geral, evoluem sem sintomas, sendo seu diagnóstico, na maioria das vezes, um achado de laboratório. Tem sido relatada a associação da deficiência de F XII à trombose, cujo mecanismo ainda permanece obscuro.

2.2.7 Deficiência de fator XIII (F XIII)

É uma doença rara, herdada como caráter autossômico recessivo. Tipicamente, os coágulos formados são friáveis e mais susceptíveis à degradação pela plasmina. O sangramento no cordão umbilical é aspecto característico da doença, que ocorre nos primeiros dias de vida. Os pacientes com deficiência de F XIII apresentam hemorragia intracraniana com maior frequência do que aqueles com outras coagulopatias. A hemorragia pode apresentar recidiva e, neste caso, é indicado o tratamento de reposição profilático de crioprecipitado ou concentrado de fator XIII para todos os indivíduos acometidos pela doença. Abortos de repetição e dificuldade de cicatrização de feridas são achados também associados à doença.

2.2.8 Deficiências combinadas

Em geral são de herança autossômica recessiva, tendo sido descritas associações tais como: FV e F VIII, FVII e F IX, FVII e F VIII, entre outras. Essas deficiências combinadas são raras e o quadro clínico depende da magnitude da deficiência de cada um dos fatores.

3 Diagnóstico diferencial das coagulopatias

O diagnóstico diferencial das coagulopatias hereditárias requer avaliação da história pregressa pessoal e familiar e dos quadros clínicos e laboratoriais. Os achados laboratoriais das diversas coagulopatias hereditárias encontram-se descritos na tabela 2.

Tabela 2. Diagnóstico diferencial das coagulopatias

Testes de laboratório		Fator deficiente/ diagnóstico
T.T.P.A. prolongado T.P. normal	Dosagem fator VIII	VIII/hemofilia A
	Dosagem fator IX	IX/hemofilia B
	Dosagem fator XI	XI
	Dosagem fator XII	XII
	Dosagem de F VW:RCo e VWF:Ag*	F VW/DVW
T.T.P.A. prolongado T.P. prolongado	Dosagem de protrombina (FII)	II
	Dosagem de fator V	V
	Dosagem de fator X	X
	Dosagem de fibrinogênio baixa ou ausente	I/hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia
T.T.P.A. normal T.P. prolongado	Dosagem de fator VII	VII
T.T.P.A. normal T.P. normal	Retração do coágulo e teste uréia 5 M	XIII
	Dosagem de F VW:RCo/VWF:Ag*	F VW/DVW

* 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: T.T.P.A., tempo de tromboplastina parcial ativado; T.P., tempo de protrombina; F VW:Rco, co-fator ristocetina; vWF:Ag, fator (antígeno) de von Willebrand; F VW, fator von Willebrand; DVW, doença von Willebrand.

4 Tratamento

O tratamento das coagulopatias tem como principal pilar a reposição dos fatores da coagulação que se encontram deficientes, devendo-se respeitar as características biológicas individuais de cada fator (tabela 3).

Tabela 3. Propriedades dos fatores de coagulação *in vivo*

Fator	Concentração plasmática necessária para hemostasia	Meia-vida do fator transfundido	Recuperação no sangue (% do total transfundido)	Estabilidade em plasma líquido (estocado a 4°C)
I (Fibrinogênio)	100 mg/dl	4 - 6 dias	50%	Estável
II (Protrombina)	40 UI/dl (40%)	2 - 3 dias	40% - 80%	Estável
V	10 - 15UI/dl (10% - 15%)	12 horas	80%	Instável
VII	5 - 15 UI/dl (5% - 15%)	2 - 6 horas	70% - 80%	Estável
VIII	10 - 40 UI/dl (10% - 15%)	8 - 12 horas	60% - 80%	Instável
IX	10% - 40%	18 - 24 horas	40% - 50%	Estável
X	10% - 15%	2 dias	50%	Estável
XI	30%	3 dias	90% - 100%	Estável
XII	-	-	-	Estável
XIII	1% - 5%	6 - 10 dias	5% - 100%	Estável

Fonte: Rizza & Jones, 1997

As opções de tratamento das coagulopatias têm evoluído rapidamente nos últimos anos, proporcionando maior segurança transfusional aos pacientes que necessitam de terapia de reposição. Dentre as opções de tratamento disponíveis no Brasil, ressaltam-se:

Concentrados de F VIII – obtidos por fracionamento de *pool* de plasma, com diferentes técnicas, que conferem características distintas aos produtos. A evolução da purificação dos concentrados de F VIII encontra-se descrita na tabela 4, enquanto a discriminação dos contaminantes dos diversos tipos de concentrados encontra-se descrita na tabela 5.

Concentrados de F IX – também obtidos por fracionamento de “*pool*” de plasma. A evolução da purificação dos concentrados de F IX, encontra-se descrita na tabela 6.

Concentrado de complexo protrombínico (CCP) – contém os fatores II, VII, IX e X e também é obtido por fracionamento de *pool* de plasma. É utilizado no tratamento das deficiências de fatores II, VII e X, nos hemofílicos B que não apresentam risco de trombose (isto é, aqueles que não apresentam insuficiência hepática, trauma, trombofilias, coagulopatia de consumo ou quando são necessárias poucas infusões), quando não se dispõe de concentrado de F IX, ou em pacientes hemofílicos A que desenvolveram inibidores (anticorpos específicos contra o F VIII).

Concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPA) – É semelhante ao complexo anterior, porém os fatores II, VII, IX e X estão ativados. É indicado para o tratamento de pacientes com hemofilia A e B com inibidores de alto título (ver sessão IV.4).

Plasma fresco congelado (PFC) – utilizado no tratamento das coagulopatias menos freqüentes, tais como as deficiências de fatores II, V, VII, X e XIII. Deve ser administrado na dose de 15 a 20 ml/kg de peso, e apenas em episódios hemorrágicos de pequena monta, pois atinge níveis plasmáticos entre 15% e 20%. Sendo assim, não é adequado para o tratamento de hemorragias graves ou intervenções cirúrgicas.

Tabela 4. Evolução das metodologias de produção do F VIII

Tipo de produto	Método de fracionamento	Ordem de purificação	Contaminantes maiores
1.ª geração: pureza intermediária	Precipitação protéica em série	100 a 300 x plasma	Fibrinogênio, Fibronectina, IgA, IgG, IgM, vWF, albumina (quantidades em mg e g)
2.ª geração: alta pureza	Precipitação protéica associada à separação por cromatografia	100 x produtos de primeira geração	Os mesmos contaminantes, porém em quantidades menores (mg), antes da adição de proteína estabilizadora.
3.ª geração: ultra-alta pureza	Precipitação protéica associada à cromatografia por anticorpos monoclonais	1.000 x (ou mais) produtos de 1.ª geração	Os mesmos contaminantes, porém em ng, antes da adição de proteína estabilizadora.

Fonte: Gomperts e cols., 1992. Abreviações: ng, nanograma; mg, miligrama; g, grama.

Tabela 5. Concentração das proteínas contaminantes em concentrados de F VIII

Tipo de produto (concentrados)	Proteínas (mg/dl)	Albumina (% proteína)	Imunoglobulina (mg/dl)	Fibrinogênio (mg/dl)	Fibronectina (% total de proteína)
Pureza intermediária	maior que 5.500	20% a 40%	40 a 900	maior que 950	10% a 97%
Alta pureza	26 a 80	7% a 30%	3 a 7	10 (nível de detecção)	34% a 82%
Ultra-alta pureza	0.330 a 0.980	99%	menor que o nível de detecção pelos métodos utilizados	menor que o nível de detecção no 1.º produto; 36% no 2.º produto	menor que o nível de detecção no 1.º produto; 21% no 2.º produto

Fonte: Gomperts e cols., 1992.

Crioprecipitado – produto obtido pela centrifugação e pelo congelamento do plasma de um único doador, sendo que cada bolsa contém aproximadamente 80 UI de F VIII. É rico em F VW, fator XIII e fibrinogênio. Cada unidade de crioprecipitado contém aproximadamente 200 a 300 mg de fibrinogênio. A RDC n.º 23, publicada em 24 de janeiro de 2002, proíbe a utilização de crioprecipitado para terapia de reposição em hemofílicos e portadores de DVW, exceto em situação de inexistência de concentrados.

Tabela 6. Evolução da metodologia de produção do F IX

Tipo de Produto	Método de Fracionamento	Ordem de Purificação	Contaminantes maiores
1.ª geração: pureza intermediária	Precipitação em série ou precipitação associada à cromatografia	100 x plasma	IgA, IgG, F II, F VII e F X, quininas e proteínas C e S
2.ª geração : alta pureza	Precipitação associada à múltiplos ciclos de cromatografia	10 x produtos de 1.ª geração	Os mesmos contaminantes, porém em menor quantidade
3.ª geração: ultra-alta pureza	Precipitação, cromatografia por anticorpos monoclonais associada à separação por cromatografia.	50 x (e até mais) dos produtos de 1.ª geração	Os mesmos contaminantes, porém em nível de ng, a menos que se adicione proteína estabilizadora

Fonte: Gomperts e cols., 1992. Abreviação: ng, nanograma.

4.1 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:

$$\text{Unidades internacionais (UI) de F VIII} = \text{peso (Kg)} \times \frac{\Delta}{2}$$

Hemofilia B:

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

Onde: Δ = % de fator a ser elevado

Exemplo para o cálculo de reposição:

Paciente com hemofilia A, com hemartrose de joelho e peso de 50Kg (elevar o F VIII a 30%):

$$\text{UI de F VIII} = 50 \times 30/2 = 50 \times 15 = 750 \text{ UI}$$

Observações:

1. O Δ depende da gravidade do quadro clínico. Assim, verificar a tabela 7 para adequação da necessidade.
2. Quando o paciente tiver hemofilia leve, o Δ deve ser calculado como: % de fator a ser elevado - % de fator circulante (basal).
3. Lembrar que a vida média do F VIII é de 8 a 12 horas, em condições fisiológicas.
4. A vida média do F IX é de 18 a 24 horas.
5. O consumo do F 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 7.

Tabela 7. Tratamento das intercorrências hemorrágicas nas hemofilias*

Tipo de sangramento		Hemofilia A			Hemofilia B		
		F VIII			F IX		
		20 a 30% (10-15 UI/kg)	40 a 50% (20-30 UI/kg)	80 a 100% (40-50 UI/kg)	20 a 30% (20-30 UI/kg)	40 a 50% (40-50 UI/kg)	80 a 100% (80-100 UI/kg)
EQUIMOSE		–	–	–	–	–	–
HEMATOMA SUPERFICIAL		S.N.	–	–	S.N.	–	–
HEMATOMA MUSCULAR	Leve	1x dia/ 2-5 dias	–	–	1x dia/ 2 a 5 dias	–	–
	Grave**	–	Elevar a 50% a cada 12 horas por 3-7 dias	Elevar a 100% na 1. ^a infusão	–	Elevar a 50% a cada 24 horas por 3-7 dias	Elevar a 100% na 1. ^a infusão
EPISTAXE ou GENGIVORRAGIA		1x dia	S.N.	–	1x ao dia	S.N.	–
HEMARTROSE (tratamento precoce ou de pequeno volume)		1x dia/ 1-2 dias	–	–	1x dia/ 1-2 dias	–	–
HEMARTROSE (tratamento tardio ou volumoso; hemartrose em quadril ou ombro)			1 a 2x dia/ 3 a 5 dias			1 x dia/ 3 a 5 dias	
HEMATÚRIA		1x dia/ 1 a 5 dias	–	–	1x dia/ 1 a 3 dias	–	–
H.D. ALTA		–	–	1 ou 2x dia/ 7 dias	–	–	1 ou 2x dia/ 7 dias
H.D. BAIXA							
FERIMENTO CORTO-CONTUSO		S.N.	1x dia/ 3 dias	–	S.N.	1x dia/ 3 dias	–
HIC	Sem sinais neurológicos	–	Após a 1. ^a infusão, 1x/dia/14 dias	Elevar a 100% na 1. ^a infusão	–	Após a 1. ^a infusão, 1x/dia/14 dias	Elevar a 100% na 1. ^a infusão
	Com sinais neurológicos	–	Após a 1. ^a infusão, elevar a 50% a cada 12 horas por 7 dias e depois a cada 24 horas, até o 14. ^o dia	Elevar a 100% na 1. ^a infusão	–	Após a 1. ^a infusão, elevar a 50%, a cada 12 horas por 7 dias e depois a cada 24 horas, até o 14. ^o dia	Elevar a 100% na 1. ^a infusão
HEMORRAGIA POR GRANDES TRAUMATISMOS				12/12 h 7 dias. Após, 1x dia por mais 7 dias			12/12 h 7 dias. Após, 1x dia por mais 7 dias
HEMORRAGIA EM PESCOÇO, ASSOALHO DA LÍNGUA OU FACE***			No 1. ^o dia 12/12 horas. Após, 1x/dia 7-14 dias			No 1. ^o dia 12/12 horas. Após, 1x/dia 7-14 dias	
HEMORRAGIA RETROPERITONEAL		–	2x/ dia (variável)	Na 1. ^a infusão	–	2x/ dia (Variável)	Na 1. ^a Infusão

* Modificado de *Hemophilia and vWD: Diagnosis, comprehensive care and assessment. Edition 2, Update 2 – AHDC Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada* **Considera-se hematoma grave aquele localizado em ilio-psoas, panturrilha ou antebraço, associados ou não à síndrome compartimental *** conforme avaliação clínica. Abreviações: UI, unidades internacionais; S.N., se necessário; H.D., hemorragia digestiva; H.I.C., hemorragia intracraniana.

4.2 Tratamento de situações clínicas especiais nas hemoflias A e B

4.2.1 Epistaxe

- Fazer tamponamento local, se possível com dedo de luva.
- Administrar antifibrinolíticos, tais como EACA (ácido épsilon aminocapróico - Ipsilon®), na dose de 200 mg/Kg de peso ao dia de 6/6 horas, V.O. durante 3 – 7 dias ou ácido tranexânico (Transamin® - comp de 250 mg ou Hemoblock® - comp de 250 e de 500mg) na dose de 25-30 mg/Kg de peso ao dia de 8/8 horas, durante o mesmo período.
- Se o sangramento não cessar: elevar o F VIII ou F IX a 30% a cada 24 horas até cessar o sangramento (em geral dose única é suficiente).
- Cuidados locais:
 - gelo
 - gaze embebida em EACA ou ácido tranexâmico
 - evitar o uso de adrenalina
 - avaliação da otorrinolaringologia.

4.2.2 Hemartroses

Em geral, a terapia de reposição (elevação do fator a 20% – 30%), associada ao repouso e a aplicação de gelo são suficientes para cessar estas hemorragias. Entretanto, nas hemartroses de quadril é importante:

- elevar o F VIII ou F IX a 50% a cada 24 horas, variando conforme a resposta individual (média 4 a 5 dias) de cada paciente;
- repouso no leito.

4.2.3 Hemorragia intramuscular

Panturrilha, antebraço ou ílio-psoas: a conduta depende da gravidade do processo.

- Com comprometimento de nervos periféricos (síndrome compartimental): elevar o F VIII ou F IX a 100% na primeira infusão e 50% a cada 12 horas por 3 - 4 dias. Assim que houver melhora, reduzir para 50%, a cada 24 horas. O número de dias de tratamento depende da resposta individual e do próprio volume do hematoma. Se possível, associar medidas fisioterápicas tais como ultra-som e ondas curtas.
- Sem comprometimento de nervos periféricos: elevar o F VIII ou F IX a 50%, a cada 24 horas por 2 - 5 dias de acordo com a evolução do caso. Nos hematomas de ílio-psoas, tratar pelo menos, por um período de sete dias. 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.

4.2.4 Hemorragia em pescoço, assoalho da língua ou face

- Elevar F VIII ou F IX a 80 % na primeira infusão e, caso não haja progressão do hematoma, elevar a 40% a cada 12 horas, no primeiro dia. Manter níveis de 30% por mais 3 – 5 dias, de acordo com a evolução;
- Caso existam, no segundo dia de evolução, hematoma volumoso ou sinais de progressão do hematoma, manter reposição a 40% a cada 12 horas, por dois dias adicionais.

4.2.5 Hemorragia em retroperitônio

- Elevar F VIII ou F IX a 80% na primeira infusão e posteriormente 40%, a cada 12 horas. O período de tratamento dependerá da extensão do processo e da resposta ao tratamento, podendo chegar até 10 – 14 dias;
- Avaliar a necessidade de tratamento cirúrgico.

4.2.6 Hematúria

- Não iniciar a terapia de reposição no primeiro momento;

- NUNCA administrar antifibrinolíticos;
- Cuidados gerais
 - repouso no leito;
 - hidratação oral vigorosa e
 - descartar infecção.
- Se em 72 horas a hematúria macroscópica não ceder, elevar F VIII ou F IX a 30% a cada 24 horas, até o desaparecimento da mesma;
- Caso a hematúria esteja associada à sintomatologia de cólica nefrética, isto é, dor em cólica, investigar, com urgência e conjuntamente com o nefrologista, a possibilidade de nefrolitíase. Caso seja indicada litotripsia extracorpórea, este procedimento deve ser precedido de elevação do fator a 80%.

4.2.7 Hemorragia gastrointestinal

- Elevar F VIII ou F IX a 80 % a cada 12 ou 24 horas, dependendo da gravidade do sangramento. Manter o tratamento até 3 dias após a parada do sangramento (hematêmese ou enterorragia);
- EACA 200 mg/Kg de peso de 6 em 6 horas durante 7 dias (E.V., nos primeiros dias e a seguir VO);
- Cuidados clínicos gerais: dieta, antiácido, cimetidina ou omeprazol;
- Investigar a etiologia e
- Considerar transfusão em caso de anemia aguda.

4.2.8 Trauma craniano

- Elevar o FVIII ou F IX a 80% – 100 % e iniciar propedêutica para hemorragia intra craniana com:
 - Avaliação neurológica;

- RX crânio;
- Tomografia computadorizada (TC) urgente; caso não haja imagem sugestiva de sangramento, repetir o exame dentro de um mês para controle.

Quando houver necessidade de punção liquórica, realizar reposição para elevar F VIII ou F IX a 100%, imediatamente antes da punção.

4.2.8.1 Hemorragia intracraniana confirmada

- Sem sinais neurológicos:
 - Elevar o F VIII ou F IX a 100% na primeira infusão e, a seguir, elevar a 50%, a cada 24 horas durante 14 dias.
- Com sinais neurológicos:
 - Elevar o F VIII ou F IX a 100% na primeira infusão e, a seguir, a 50%, a cada 12 horas durante 7 dias. Se a imagem da TC melhorar, manter reposição a 50%, a cada 24 horas, até o 14.º dia.
 - Demais cuidados gerais para hemorragia intracraniana devem ser tomados.

4.2.8.2 Trauma craniano sem hemorragia

- Elevar o F VIII ou F IX a 50% a cada 24 horas, durante 3 dias.

4.2.9 Cirurgias de pequeno porte

- Pré-operatório
 - Elevar o F VIII ou F IX a 50% imediatamente antes da cirurgia.
- Pós-operatório
 - Se necessário (hematoma ou sangramento externo), elevar F VIII ou F IX a 30% a cada 24 horas, por mais 2 - 3 dias.

4.2.10 Cirurgias de médio porte

- Pré-operatório

Elevar o F VIII ou F IX a 100%, imediatamente antes da cirurgia.

- Pós-operatório

Manter o F VIII ou F IX a 40% (infusão a cada 8 horas) até o 3° dia de P.O.

Manter o F VIII ou F IX a 50% (infusão a cada 12 horas) do 4° ao 7.° dia de P.O.

Manter o F VIII ou F IX a 30% (infusão a cada 24 horas) até a retirada dos pontos (10 - 14 dias de P.O).

4.2.11 Cirurgias de grande porte

- Pré-operatório

Elevar o F VIII ou F IX a 100%, imediatamente antes da cirurgia.

- Pós-operatório

Manter o F VIII ou F IX a 50% (infusão a cada 12 horas) do 4.° ao 7.° dia de P.O.

Manter o F VIII ou F IX a 50% (infusão a cada 24 horas) do 8.° ao 14.° dia de P.O. ou até a retirada total dos pontos.

- Cuidados no pós-operatório

Dosar o F VIII ou F IX a cada 3 dias.

Sempre reavaliar as doses de terapia de reposição de acordo com a evolução clínica, principalmente na vigência de hematomas volumosos e infecção.

Dar preferência à infusão contínua (vide sessão 4.3)

Nas cirurgias ortopédicas, manter a terapia de reposição por até 6 semanas, quando necessário.

4.2.12 Procedimentos invasivos

- Devem ser precedidos de terapia de reposição, com níveis adequados, conforme especificados na tabela 8.

Tabela 8. Terapia de reposição para realização de procedimentos invasivos

Procedimento		F VIII		F IX		Frequência		Duração
		%	UI/Kg	%	UI/Kg	F VIII	F IX	-
Vacinas intramusculares		-	-	-	-	-	-	-
Punção arterial		-	-	-	-	-	-	-
Eletromiografia		-	-	-	-	-	-	-
Mielograma		-	-	-	-	-	-	-
Biópsia	Pele	50	25	50	50	DU	DU	DU
	Mucosa	30	15	30	30	DU	DU	repetir S/N
	Músculo	50	25	50	50	DU	DU	repetir S/N
Broncoscopia	Preparo	30-50	15-25	30-50	30-50	DU	DU	DU
	Com Biópsia	30	15	30	30	1 x dia	1 x dia	1 dia
	Sem Biópsia	80	40	80	80	DU	DU	DU
Endoscopia Digestiva	Alta com biópsia	80	40	60	60	1 x dia	1 x dia	1 dia
	Baixa com biópsia	40	20	30	30	1 x dia	1 x dia	2-3 dias
Punção lombar		100	50	100	100	DU	DU	DU

Abreviações: DU, dose única; S/N: se necessário

4.2.13 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 ato cirúrgico, nas doses habituais (como descrito na sessão 4.2.1) durante 5 a 7 dias.

- Para maiores esclarecimentos, o leitor deve acessar o *Manual de Atendimento Odontológico a Pacientes Portadores de Coagulopatias Hereditárias*.
- A terapia de reposição, quando necessária, está descrita na tabela 9.

Tabela 9. Recomendações sobre o uso de fatores de coagulação para tratamento odontológico

Procedimento	F VIII % (UI/Kg)	F IX % (UI/Kg)	Frequência	Duração
Anestesia infiltrativa	-	-	-	-
Anestesia de bloqueio do alveolar inferior ou outros	30 (15)	30 (30)	Pré-procedimento	DU
Tratamento preventivo	-	-	-	-
Tratamento periodontal*	30 (15)	30 (30)	Pré-procedimento	DU
Tratamento endodôntico	-	-	-	-
Tratamento restaurador	-	-	-	-
Tratamento protético	-	-	-	-
Tratamento ortodôntico	-	-	-	-
Exodontias**	80 (40)	80 (80)	Pré-procedimento	DU

*No tratamento periodontal efetua-se a curetagem periodontal e outros procedimentos mais invasivos. Associar antifibrinolíticos e outras medidas locais de hemostasia ** associar terapia de reposição dos fatores de coagulação a outros métodos de hemostasia local, conforme descrito no *Manual de Atendimento Odontológico a Pacientes Portadores de Coagulopatias Hereditárias*.
Abreviação: *DU = dose única.

Levando-se em consideração que a capacidade dos diversos serviços ainda é bastante diferenciada, o esquema sugerido na tabela 9 é recomendado para os centros que adquiriram experiência suficiente no emprego de esquemas de reposição com menor número de doses. No caso de profissionais com menos experiência e/ou na ausência do selante de fibrina e/ou outros tratamentos locais, o tratamento de reposição será possivelmente mais utilizado. Nos casos de endodontias, por exemplo, alguns profissionais recomendariam o uso de dose única de fator antes do procedimento (juntamente com o antifibrinolítico oral e medidas locais), nas doses preconizadas para o tratamento periodontal. O mesmo procedimento ocorre nas exodontias, no caso do odontólogo ser inexperiente e/ou na ausência de selante de fibrina e outros tratamentos locais. Nestas situações, o tratamento de reposição poderá ser utilizado por tempo variável (entre 1 e 4 dias de P.O.), de acordo com avaliação clínica do hematologista e do odontólogo. Neste caso, deve-se preferir, sempre que possível, utilizar os antifibrinolíticos, que, na maioria dos casos é tão eficaz que dispensa a reposição de fator (vide *Manual de Atendimento Odontológico a Pacientes Portadores de Coagulopatias Hereditárias*). O conhecimento do quadro clínico e da resposta de cada paciente é fundamental para a programação dos procedimentos. Quanto aos pacientes com inibidores de alta resposta, os mesmos devem ser tratados em centros com maior experiência, sempre que possível.

4.3 Infusão contínua de fator VIII

Há mais de uma década, a infusão contínua tem demonstrado ser uma forma segura de administração de fatores da coagulação, sendo bastante utilizada nos últimos anos. A infusão contínua em bomba (BIC) é especialmente empregada em cirurgias e em casos de hemorragias mais graves.

Em geral, a infusão contínua tem sido limitada ao uso hospitalar, e os concentrados são diluídos e as bolsas são trocadas a cada 8-12 horas. Mais recentemente, com as mini-bombas de infusão (Infu-MedTM300, Walk-MedTM350, Medication CassetteTM CADD-1 Bard ambulatory PCA pump), este uso estendeu-se para o tratamento domiciliar profilático ou hospitalar e domiciliar. A utilização da infusão contínua, neste último caso, geralmente é empregada em pacientes que são submetidos a uma intervenção cirúrgica de pequeno porte e não necessitam de internação prolongada. A BIC ainda tem sido usada nos casos de hemorragias onde há necessidade de reposição de fator por tempo mais prolongado, sendo a internação hospitalar dispensável, tais como hemorragia de ílio-psoas, síndrome compartimental, hemorragia muscular ou articular extensa e hemorragia hemorroidária, em que o paciente necessita de internação por 24 a 48 horas. Nestes casos, o paciente usa uma mini-bomba de infusão que deve ser trocada a cada dois dias. O paciente e seus familiares devem ser bem orientados quanto ao funcionamento, cuidados e riscos do uso da bomba, sendo indispensável uma avaliação socioeconômica e intelectual.

A troca da bolsa da bomba pode ser feita em ambiente hospitalar ou por familiares, dependendo da competência técnica destes para a realização do procedimento. O preparo da bomba de infusão é sempre feito em fluxo laminar, em ambiente hospitalar, por enfermeira ou médico, sendo o familiar orientado para a troca da bolsa na bomba. Devem ser fornecidas ao paciente seringa e solução fisiológica para serem utilizadas em caso de entupimento da bomba.

Estudos sobre a estabilidade do F VIII e F IX após reconstituição e à temperatura ambiente, foram realizados por vários autores como Schulman, Varon e Martinowitz, e estes concluíram que os concentrados apresentam boa estabilidade por mais de uma semana. No Brasil, o uso

domiciliar dessas bombas é raro, estando restrito ao ambiente hospitalar, em casos de procedimentos cirúrgicos ou hemorragias extensas.

Segundo Martinowitz, é possível economizar entre 20% - 50% de fator quando se utiliza infusão contínua. Entretanto, há necessidade de dosagens seriadas do fator a ser infundido diariamente.

Em casos de cirurgia eletiva deve-se realizar estudo da farmacocinética do concentrado, de uma semana a três dias antes da cirurgia. Em recentes recomendações da ISTH este estudo compreende a infusão de dose única de concentrado de fator de 30 UI/Kg, com coleta de uma série de amostras para a dosagem do nível de atividade do fator infundido. A 1.^a amostra deve ser colhida antes da infusão, seguida de mais pelo menos três amostras pós-infusão, para o estabelecimento do pico máximo do nível de fator. As amostras devem ser colhidas no braço contra-lateral àquele que está recebendo a infusão. A medida de reaproveitamento é fornecida pela atividade do fator nestas três amostras, sendo expressa em % UI /Kg pela fórmula:

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

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

A dose de manutenção da infusão contínua é baseada no *clearance* obtido pelo estudo farmacocinético de acordo com a fórmula:

$$\text{Clearance (ml/Kg/h)} = \frac{\text{índice de infusão (UI/Kg/h)}}{\text{Nível plasmático (UI/ml)}}$$

Índice de infusão UI/Kg/h = *clearance* (ml/Kg/h) X concentração desejada (UI/ml)

Amostra de sangue deve ser colhida no dia seguinte à cirurgia para o cálculo da próxima infusão. No pós-operatório, o nível mínimo de atividade do fator deve ser de 30%. Em caso de cirurgia de emergência ou sangramento de maior gravidade, a dose em bolus deve ser a mesma daquela usada em cirurgias eletivas e a infusão contínua deve ser administrada imediatamente após a dose em *bolus*. Diante da impossibilidade de estudo farmacocinético pode-se estabelecer, para a 1.^a infusão, uma dose de 2 a 4 UI/Kg/h, dependendo do tipo de cirurgia ou grau de sangramento esperado para o procedimento/indivíduo. No dia seguinte, deve-se proceder à coleta de amostra para dosagem do nível plasmático de fator e estabelecimento da continuidade do tratamento. Em geral, é necessária uma quantidade decrescente de fator para se manter o mesmo nível plasmático. Recomenda-se a adição de heparina (2-5 UI /ml) na bomba de infusão para prevenção de tromboflebite no local da punção.

4.4 Programa de dose domiciliar de urgência

A eficácia da terapêutica no episódio hemorrágico em pacientes com hemofilia depende do acesso imediato ao concentrado de fator, o que abrevia o sangramento e a extensão do dano tissular. Além do mais, sabe-se que a terapia de reposição empregada no início do sangramento, reduz a quantidade necessária de fator necessária ao controle do quadro hemorrágico.

No Brasil, o tratamento da hemofilia tem sido realizado em centros especializados, normalmente distantes da residência do paciente, na forma de tratamento sob demanda (administração de fator coagulante, em ambiente hospitalar/ambulatorial, na vigência de sangramento). Este fato cria a necessidade de locomoção do hemofílico até o centro de tratamento para início da terapia, enquanto a hemorragia prossegue e amplia seus danos.

A terapia domiciliar, definida como a injeção intravenosa de concentrado de fator fora do ambiente hospitalar e sem a supervisão médica direta, foi primeiramente descrita em 1970. A terapia domiciliar obteve grande aceitação pela comunidade de pacientes com hemofilia e o reconhecimento da Federação Mundial de Hemofilia (FMH) com a ressalva de que o programa seria um integrante adicional ao tratamento multidisciplinar do paciente com hemofilia.

O Programa de Dose Domiciliar de Urgência (DDU), implementado no Brasil em 1999, visa a oferecer aos pacientes com hemofilia, uma dose unitária de concentrado de fator para auto-infusão domiciliar, suficiente para elevar o nível plasmático do fator deficiente a 20%-30%. Esta terapia permite, além do tratamento precoce do evento hemorrágico, a redução do estresse relacionado à necessidade de locomoção até o serviço específico e à participação ativa do paciente no seu tratamento.

Os critérios de elegibilidade para o programa são:

- Ser cadastrado no serviço de hemofilia.
- Ter diagnóstico de hemofilia comprovado laboratorialmente e não apresentar anticoagulante circulante (inibidor).
- A liberação de CCP ou CCPa para pacientes com inibidor deverá ser decidido entre a equipe médica e o paciente. Pacientes que apresentam reações alérgicas a esse(s) produto(s) são desaconselhados a participar do programa.
- Estar de acordo com as regras estabelecidas pelo programa.
- Ser submetido ao treinamento adequado para a auto-infusão ou apresentar um adulto responsável que se disponha a ser treinado para a aplicação do fator.
- Possuir conhecimento de sua doença assim como do tratamento.

- Poder contar com estrutura adequada (no domicílio ou na unidade de saúde) para armazenamento, transporte e retorno do material utilizado ao serviço, para descarte em lixo hospitalar.
- Manter seus controles clínicos e laboratoriais de acordo com a rotina do serviço.
- Não apresentar reação alérgica ao medicamento.

Observações para o serviço:

- A liberação do medicamento deve ser registrada com data de entrega, nome do produto, quantidade e número do lote.
- É necessário o registro do retorno dos frascos utilizados, para permitir um perfeito controle da utilização do medicamento.
- O paciente deve 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 pelo grupo multidisciplinar.
- Este programa poderá ser implantado em todos os serviços do país que preencherem os requisitos para sua implementação.

4.5 Tratamento das hemoflias com inibidor

Cerca de 5% a 30% dos pacientes com hemofilia A desenvolvem inibidores, isto é, anticorpos da classe IgG contra o F VIII. Dentre os hemofílicos B, a incidência de inibidores de F IX é bem mais baixa, cerca de 3%. Geralmente, os pacientes mais afetados pelos inibidores são aqueles acometidos por hemofilia grave.

Clinicamente, a presença de inibidores manifesta-se pela má resposta ao tratamento habitual ou pelo aumento da freqüência 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 ao aumento da frequência dos sangramentos.

A presença do inibidor é titulada através do método Bethesda e, por definição, uma unidade Bethesda (UB) corresponde à quantidade de anticorpos circulantes capazes de inativar 50% do F VIII ou F IX existente em 01 ml de plasma normal. A técnica de titulação de inibidor pode ser encontrada nos manuais técnicos, porém, uma forma fácil de pesquisá-lo (qualitativamente) consiste na realização da técnica de mistura, que compreende:

- Realizar TTPA em uma mistura de 0.5 ml de plasma normal e 0.5 ml de plasma do paciente com hemofilia a ser pesquisado. Esta é a mistura 1 (M1).
- Realizar TTPA em uma mistura de 0.5 ml de plasma normal e 0.5 ml de plasma do paciente com hemofilia e incubá-la a 37°C, durante 2 horas. Esta é a mistura 2 (M2). A ausência de correção do TTPA do plasma do paciente com o plasma normal em M1 e/ou M2 sugere a presença de inibidor.

Os inibidores podem ser classificados segundo o título de anticorpos circulantes e a resposta antigênica. De acordo com recomendação recente do *Factor VIII and Factor IX Subcommittee* da ISTH deve-se considerar de baixa resposta os inibidores que mantêm níveis persistentemente ≤ 5 UB/ml, apesar de constante estímulo com o fator deficiente. O termo inibidor de alta resposta deve ser utilizado para aqueles casos em que a atividade inibitória seja > 5 UB/ml, em qualquer momento da existência do inibidor. Esta classificação é importante, pois determina a adoção de condutas diferentes no tratamento de hemorragias nos pacientes com inibidores (Tabela 10).

Tabela 10. Tratamento dos episódios hemorrágicos em hemofilia na presença de inibidor

Inibidor	Tipo Sangramento	F VIII	CCP	CCPA
Baixa resposta	Leve	Dobrar dose usual a cada 12 horas	-	-
	Moderado	Dobrar dose usual a cada 12 horas	-	-
	Grave	Dobrar dose usual a cada 12 horas	50 a 75 U/kg/dose 12/12 horas	-
Alta resposta	Leve	-	50 a 75 U/kg/dose 12/12 horas	75-100 U/kg/dose 12/12horas
	Moderado	-	50 a 75 U/kg/dose 12/12 horas	75-100 U/kg/dose 12/12horas
	Grave	-	50 a 75 U/kg/dose 12/12 horas	75-100 U/kg/dose 12/12horas

O intervalo entre as doses depende da gravidade do sangramento e da resposta individual. Não deverá ser administrado mais de um hemoderivado concomitantemente. Na vigência do uso de CCP e CCPA, recomenda-se não associar o uso de antifibrinolítico devido ao risco de trombose. Abreviações: CCP, CCPA

Nos últimos anos, o Ministério da Saúde tem adquirido o fator VII ativado (FVIIa) recombinante. Em função do seu altíssimo custo, este medicamento é reservado para aqueles pacientes que apresentam inibidores de alta resposta, não responsivos ao uso de CCP/CCPA ou para aqueles pacientes que apresentam reação alérgica grave (com risco de vida) ao CCP/CCPA. As solicitações de F VIIa devem ser feitas diretamente à Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados em Brasília, mediante o preenchimento de um formulário (Anexo D) e o seu envio por FAX ou *e-mail* com as devidas informações sobre o quadro clínico do paciente e a justificativa para uso do produto. A dose recomendada para o tratamento de intercorrências hemorrágicas em pacientes

hemofílicos com inibidor é de 90 mcg/kg EV, em *bolus*, a cada 2-3 horas 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. Crianças possuem farmacocinética diferente, sendo recomendado o uso de doses mais altas (120 µg/Kg), especialmente nos sangramentos graves e nas cirurgias.

5 Tratamento da doença von Willebrand

Na DVW, os episódios hemorrágicos mais característicos são os sangramentos de mucosas, tais como epistaxes, gengivorragias e menometrorragias.

Na maioria dos casos, que em geral apresentam quadro clínico de pouca gravidade, as epistaxes e gengivorragias cessam apenas com tamponamento, gelo local e administração de antifibrinolíticos, não sendo necessária terapia de reposição. O DDAVP pode ser utilizado, caso o sangramento não tenha cessado com estas medidas. Os episódios de menometrorragia podem ser controlados com antifibrinolíticos, administração de anticoncepcionais e/ou DDAVP, havendo, entretanto, em alguns casos, necessidade de terapia de reposição. Em pacientes grávidas (exceto naquelas acometidas por DVW tipo 3), a doença é geralmente benigna, uma vez que durante a gravidez existe aumento do complexo do F VIII/F VW circulante o que torna os sangramentos pouco freqüentes. Por isso, nas grávidas acometidas por DVW tipos 1 e 2, os sangramentos, quando ocorrem, são de pequena intensidade, até mesmo no momento do parto que deve ser, preferencialmente por via vaginal. No entanto, uma atenção especial deve ser dispensada durante o puerpério (7.º ao 14º dia), já que sangramento decorrente da queda dos níveis de fator VIII/F VW pode ocorrer devido ao retorno das condições hormonais ao estado basal. Nos casos de indicação de cesariana, é obrigatória a terapia de reposição prévia, quando os exames laboratoriais, tais como TTPA

e dosagem de F VIII estiverem alterados, para que se evite a formação de hematoma na cicatriz cirúrgica. A terapia de reposição está indicada em todas as mulheres acometidas pela DVW tipo 3.

5.1 Utilização do DDAVP

O DDAVP (1-deamino-8-D-arginina vasopressina) é um análogo sintético da vasopressina, que tem a vantagem de não apresentar efeitos vasopressores, como o hormônio natural. Ele vem sendo utilizado no tratamento das intercorrências hemorrágicas em indivíduos acometidos por hemofilia A leve e DVW, desde a década de 70. Ele foi utilizado inicialmente no tratamento do diabetes *insipidus*, pois tem efeito antidiurético e foi constatado que doses 10 a 20 vezes superiores poderiam ter efeito hemostático.

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

1. Aumento dos níveis plasmáticos do F VIII:C, liberado dos reservatórios da parede vascular;
2. Aumento dos níveis plasmáticos do F VW:Ag, liberado dos reservatórios das células endoteliais da parede vascular e grânulos α plaquetários;
3. Aumento dos níveis plasmáticos do ativador tissular do plasminogênio, liberado dos reservatórios das células endoteliais da parede vascular;
4. Aumento da adesividade plaquetária.

5.1.1 Indicações

O DDAVP deve ser utilizado para o tratamento de sangramentos, tais como epistaxe, hematúria, menorragia, pequenos traumas e pequenas cirurgias (p. ex., extração dentária) em pacientes com hemofilia A leve e DVW tipos 1 e 2 A, responsivos ao DDAVP.

5.1.2 Administração

Há três vias de administração: intranasal, subcutânea e endovenosa. Porém, o Ministério da Saúde disponibiliza apenas a forma endovenosa, cuja dose utilizada é de 0,3µg/Kg de peso, diluídos em 50 ml de solução salina e infundido durante 20 a 30 minutos. O pico da concentração de F VIII ocorre após 30 a 60 minutos do término da infusão. A injeção pode ser repetida a cada 12 ou 24 horas. Doses subseqüentes apresentam resposta menos efetivas devido ao fenômeno da taquifilaxia, que ocorre devido ao esgotamento dos estoques de fator pré-existentes. No entanto, há estudos que mostram que a resposta à segunda dose é de aproximadamente 30% menor do que a obtida na primeira dose e que não há reduções subseqüentes nas próximas doses. O número de doses aplicadas não deve ultrapassar a três. Raramente a taquifilaxia é um problema clínico, visto que a maior parte dos sangramentos ou procedimentos cirúrgicos requerem poucas doses de DDAVP.

As vias de administração subcutânea e intranasal parecem ser tão eficazes quanto a via endovenosa, tendo em vista a conveniência da auto-administração. Entretanto, a via endovenosa é particularmente recomendada em pré-operatórios ou no tratamento de hemorragias mais volumosas, desde que, nestes casos, uma resposta mais consistente é fundamental. Em adultos, a via subcutânea pode ser utilizada por meio do uso do DDAVP de concentração maior (15 mcg por ml). Esta pode ser usada em regime domiciliar para tratar ou prevenir sangramento de menor porte, assim como em mulheres com DVW que sangram excessivamente nos períodos menstruais. Nestes casos, pode-se, ainda, usar o DDAVP intranasal de alta concentração - 150 mcg por *spray* (dose de 150 mcg para <50kg e 300 mcg para >50kg), quando disponível. Alguns autores têm recomendado o uso da via intranasal até mesmo para o tratamento de episódios hemorrágicos de maior intensidade e em cirurgias. No Brasil, o DDAVP intranasal de alta concentração ainda não está disponível. Quanto ao DDAVP intranasal de baixa concentração (concentração milesimal), ele é empregado no tratamento de diabetes *insipidus*, não se prestando para o tratamento da DVW.

5.1.3 Efeitos colaterais

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

Especial atenção deve ser dada:

1. Aos pacientes idosos, pois são relatados casos de insuficiência cardíaca congestiva;
2. Às crianças com idade inferior a 3 anos, principalmente se estiverem recebendo soluções hipotônicas endovenosas, devido à possibilidade de desenvolverem hiponatremia e convulsões;
3. Aos pacientes que apresentem angina instável, pois há relatos de fenômenos tromboembólicos;
4. Aos portadores de DVW subtipo 2B, devido ao risco de desenvolvimento de plaquetopenia;
5. Às gestantes, pela possibilidade de hipervolemia.

5.1.4 Contra-indicações

1. Pacientes com história progressiva de quadro convulsivo;
2. Pacientes portadores de hipertensão e/ou cardiopatia;
3. Pacientes que desenvolveram plaquetopenia após “dose-teste”;
4. Pacientes com polidipsia.

5.1.5 Cuidados

Uma “dose-teste” deve ser administrada em todos os candidatos ao uso do medicamento, já que as respostas são individuais. Apesar de a maioria dos autores recomendarem a realização da “dose-teste” na ausência de sangramento, outros preferem utilizá-la na vigência de san-

gramento, já que existem relatos de pacientes com boa resposta laboratorial não acompanhada por boa resposta clínica.

A “dose-teste” compreende:

1. Coleta de amostra de sangue para realização de tempo de sangria (método de Ivy) e dosagens de F VIII:C e VWF:CoR previamente à infusão;
2. Aferição da pressão arterial e pulso;
3. Infusão de DDAVP 0.3 mcg por kg, diluído em 50 ml de soro fisiológico, infundido em 30 minutos, por via endovenosa. Como alternativa, alguns autores recomendam administração desta mesma dose por via subcutânea;
4. Aferição da pressão arterial e pulso durante a administração de DDAVP, a cada 15 minutos, e após o término da infusão, a cada 30 minutos, até completar 2 horas;
5. Coleta de nova amostra de sangue para dosagens de F VIII:C e co-fator ristocetina 2 horas após o término da infusão. O tempo de sangria (método de Ivy), quando possível, deve ser também repetido, 2 horas após a infusão.
6. O aumento de F VIII:C e VWF:CoR de pelo menos três vezes em relação ao nível basal e tempo de sangria (método de Ivy) \leq 12 minutos é considerado como resposta.

Atenção especial deve ser dada ao risco de retenção hídrica. Especialmente em crianças e idosos, a ingestão de líquido deve ser restrita à menor quantidade possível e o peso corpóreo deve ser monitorizado. Substâncias conhecidas por liberar hormônio antidiurético (antidepressivos tricíclicos, clopromazina, carbamezapina, etc.) podem causar um efeito antidiurético adicional e, portanto, aumentar o risco de retenção hídrica.

5.2 Utilização do concentrado F VIII/F VW

A terapia de reposição na DVW é preconizada para aqueles indivíduos que não tenham apresentado resposta ao DDAVP, em casos de cirurgia de grande porte/cesariana ou àqueles acometidos pelos subtipos 2B e 3. As dosagens recomendadas encontram-se descritas na tabela 11.

Tabela 11. Doses recomendadas de concentrado de F VIII/F VW para pacientes com DVW nas diferentes situações clínicas

Tipo de Sangramento	Doses (UI/Kg)	N.º de Infusões	Objetivo
Cirurgia de grande porte	50	1x dia ou em dias alternados	Manter F VIII > 50UI/dL ⁻¹ até cicatrização
Cirurgia de pequeno porte	30	1x dia ou em dias alternados	Manter F VIII > 30UI/dL ⁻¹ até cicatrização
Extração dentária	20	Dose única	Manter F VIII > 30UI/dL ⁻¹ até 6 horas
Sangramento espontâneo ou secundário a trauma	20	Dose única	Manter F VIII > 30UI/dL ⁻¹

Fonte: Federici e cols. 2002.

6 Tratamento das coagulopatias hereditárias raras

São classificadas como coagulopatias raras as deficiências de fibrinogênio e fatores II (protrombina), V, VII, X, XI, e XIII. A terapia de reposição nas coagulopatias hereditárias raras encontra-se detalhada na tabela 12.

Tabela 12. Terapia de reposição nas coagulopatias hereditárias raras*

Deficiência	Produto	Dose inicial	Dose de manutenção
Fibrinogênio	Crioprecipitado	1,5 U/cada 10 kg	Segundo níveis no plasma
Protrombina	Plasma CCP	15 ml/kg 20 UI/kg	10 ml/kg, 1 x dia 10 UI/kg, 1 x dia
Fator V	P.F.C.	20 ml/kg	10 ml/kg a cada 12 horas
Fator VII	Plasma CCP	10 ml/kg 10 UI/kg	5 ml/kg, 1 x dia 10 UI/kg, 1 x dia
Fator X	Plasma CCP	15 ml/kg 15 UI/kg	10 ml/kg, 1 x dia 10 UI/kg, 1 x dia
Fator XI	Plasma	10 ml/kg	5ml/kg, 1 x dia
Fator XIII	Crioprecipitado Conc. FXIII**	1 U/cada 10 kg 30 UI/kg	a cada 2 ou 3 semanas a cada 28 dias

*De acordo com produtos existentes no Brasil ** Não disponibilizado pelo Ministério da Saúde, porém disponibilizado por alguns hemocentros no Brasil.

Todos os produtos derivados do plasma são passíveis de transmitir doenças causadas por agentes infecciosos, tais como hepatite B, hepatite C, Lues, Chagas, aids, etc. Para minimizar os transtornos causados pelas doenças transmissíveis, além de melhor triagem clínica e sorológica dos doadores, foram desenvolvidos métodos para inativação de agentes infecciosos potencialmente transmissíveis pelos concentrados de fator, expondo, assim o paciente a menor risco de adquirir tais doenças. Esses métodos de inativação empregam elementos físico-químicos, tais como calor (para destruição do vírus) e solvente-detergente (para dissolução do envelope lipídico viral e posterior destruição do vírus). O uso de produtos do sangue obtidos da forma tradicional (crioprecipitado, PFC, etc.) é cada dia menos utilizado e a administração de hemoderivados trata-

dos por métodos de inativação viral deve ser preconizado sempre que possível. Um passo adiante no tratamento das coagulopatias aconteceu com o advento da tecnologia recombinante de fatores da coagulação, já disponíveis nos países desenvolvidos há mais de uma década. O concentrado de fator recombinante ainda não é utilizado em nosso País. No Brasil, o Ministério da Saúde é a instituição responsável pela compra e distribuição dos hemoderivados para o tratamento das coagulopatias hereditárias.

7 Acompanhamento dos pacientes com coagulopatias hereditárias

Nos últimos 50 anos, a assistência médica evoluiu da figura central e centralizadora do médico para uma composição mais descentralizada, constituída por equipes multiprofissionais. Neste cenário, a equipe necessária para o atendimento aos pacientes acometidos por coagulopatias é composta por hematologista/hemoterapeuta, pediatra, ortopedista/fisiatra, enfermeiro, cirurgião-dentista, fisioterapeuta, psicólogo e assistente social. Outros profissionais, tais como gastroenterologista, infectologista, pedagogo e terapeuta ocupacional, vêm também integrando equipes de vários hemocentros brasileiros dedicados ao tratamento desses pacientes.

Ao fazer o diagnóstico de uma coagulopatia, os profissionais devem estar preparados para acolher e orientar o paciente e seus familiares, transmitindo confiança e segurança no processo de reorganização familiar conseqüente a esta 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 coagulopatias 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. Deve ser explicada, à família dos pacientes acometidos por hemofilia, a possibilidade da detecção de mulheres portadoras através da identificação da mutação genética, disponível em poucos centros brasileiros. Estes indivíduos devem ser encaminhados para centros capacitados se assim a família desejar.

Na infância, e principalmente na adolescência, deve-se focar a prática de esportes com orientação adequada. Como exemplos, deve-se estimular a prática de natação, ginástica, ciclismo, caminhada e desestimular esportes de contato, tais como futebol, basquete, etc. Deve-se orientar contra a prática de skate, patins e esportes radicais.

No cadastramento, o paciente deve ser submetido à avaliação clínica/pediátrica da forma mais completa possível, compreendendo história da moléstia atual, história pregressa e familiar, alergias, cirurgias, hábitos, uso de drogas e exame físico detalhado. O paciente deve ainda ser submetido à coleta de exames laboratoriais, que deverão incluir, além do exame periódico, tipagem sanguínea ABO-Rh, exames específicos para o detalhamento da coagulopatia em questão e exames sorológicos para as doenças potencialmente transmitidas pelo sangue e hemoderivados. O paciente deverá ainda ser avaliado pelos demais profissionais da equipe para que se familiarize com todos. Já no primeiro contato, é importante que os pacientes sejam orientados quanto às rotinas do serviço, horários e local(is) de atendimento, etc.

Os controles periódicos devem ser realizados anualmente, e em casos especiais em intervalos menores, de acordo com avaliação médica. O exame periódico deve incluir avaliação clínica e realização de exames laboratoriais que podem variar de acordo com as diferentes coagulo-

patias. Entretanto, exames tais como pesquisa de inibidor, hemograma completo, função hepática (TGO, TGP, γ -GT, fosfatase alcalina), função renal (uréia, creatinina), eletroforese de proteínas e perfil sorológico (HBV, HCV, HIV1-2, HTLVI-II, Chagas e Lues), devem ser realizados rotineiramente. Os pacientes com coagulopatias devem manter atualizado o seu calendário de vacinação, que deve incluir a vacinação para a hepatite B. Alguns centros têm como rotina colher material suficiente para a soroteca do serviço. Neste caso, o procedimento deve ser precedido do consentimento do paciente por escrito, caso o propósito da coleta seja para outras finalidades, tais como pesquisa, dentre outras. O paciente deve 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 derivados de aspirina e punções/cirurgias.

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

8 Cuidados a serem tomados com os pacientes portadores de coagulopatias

- Não prescrever aspirina e derivados (Anexo A).
- Não prescrever butazona, diclofenaco e derivados.
- Não fazer aplicações intramusculares, excetuando-se as vacinas.
- Não puncionar veias profundas (Jugulares ou Femurais) 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.

Este 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 8)
- 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 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®); Oxycodona®; derivados da codeína (Tylex®).
- Antiinflamatórios: Ibuprofeno (Motrin®, Advil®, Dalcy®, Alyvium®), propoxifeno, cloridrato de benzidamina (Benflo- gin®, Benzitrat®, etc.).
- Anti-histamínicos: dicloridrato de cetirizina (Zyrtec®), dex- troclorofeniramina (Polaramine®).

Lembretes úteis:

- a) Os pacientes com inibidor de alta resposta podem apresentar resposta anamnésica entre o 7.º e 14.º dias após início da reposição, sobretudo quando tratados com F VIII.
- b) Cuidado com volume quando administrar PFC (15-20ml/Kg cada 24 horas).
- c) São sinais e sintomas neurológicos:
 - Cefaléia crescente

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

d) São cuidados pré-cirúrgicos indispensáveis:

- Certificar-se do diagnóstico (hematomas de ílio-psoas, de parede intestinal e de parede abdominal, podem simular quadro de apendicite, rotura de baço ou hemorragia retro-peritoneal).
 - Certificar-se do diagnóstico da coagulopatia e providenciar produto adequado e suficiente para a terapia de reposição durante todo o período pré, per e pós-operatório.
 - Realizar pesquisa de inibidor.
- e) Atenção aos hematomas volumosos pois podem desencadear fibrinólise e choque hipovolêmico.
- f) Os antifibrinolíticos estão, em geral, contra-indicados para: pacientes com história pregressa de hematúria, pacientes em uso concomitante de CCP ou CCPA (pelo risco de trombose), em gestantes e puérperas, em pacientes com risco aumentado para trombose (hepatopatas, coronariopatas, etc.) e na hemorragia intracraniana.

Referências bibliográficas

ANTUNES, S. V. Haemophilia in the developing world: the brazilian experience. *Haemophilia*, [S.l.], v. 8, p. 199-204, 2002.

ANTUNES, S. V. et al. *Relatório estatístico do cadastro de coagulopatias hereditárias*. [Brasília]: Ministério da Saúde, 2000. Disponível em: <www.saude.gov.br>.

ARONSTAM, A. et al. Double-blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A. *Lancet*, [S.l.], v. 26, p. 169-171, 1980.

BARROWCLIFFE, T. W. Standardization of F VIII & F IX assays. *Haemophilia*, [S.l.], v. 9, p. 397-402, 2003.

BATOROVA, A.; MARTINOWITZ, U. Continuous infusion of coagulation factors. *Haemophilia*, [S.l.], v. 8, p. 170-177, 2002.

BOLTON-MAGGS, P. H.; PASI, KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 24, v. 361, n. 9371, p. 1801-1809, 2003.

BOLTON-MAGGS, P. H.; et al. The rare coagulation disorders--review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia*, [S.l.], v. 10, p. 593-628, 2004.

CASTAMAN, G. von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. *Haematologica*, [S.l.], v. 88, p. 94-108, 2003.

FARRUGIA, A. Evolving perspectives in product safety for haemophilia. *Haemophilia*, [S.l.], v. 8, p. 236-243, 2002.

_____. Safety and supply of haemophilia products: worldwide perspectives. *Haemophilia*, [S.l.], v. 10, p. 327-333, 2004.

FAVALORO, E. J. et al. Laboratory diagnosis of von Willebrand disorder (vWD) and monitoring of DDAVP therapy: efficacy of the PFA-100 and vWF:CBA as combined diagnostic strategies. *Haemophilia* [S.I.], v. 7, p. 180-189, 2001.

FEDERICI, A. B.; CASTAMAN, G.; MANNUCCI, P. M. Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease In Italy. *Haemophilia*, [S.I.], v. 8, p. 607-621, 2002. For The Italian Association of Hemophilia Centers.

FEDERICI, A. B. et al. The 20-year (1978-1998) natural history of von Willebrand disease in Italy: a multicenter retrospective analysis on diagnosis, management and blood-borne infections in 1360 patients. *Thromb Haemost*, [S.I.], suppl., p. 615, 1999.

GIANGRANDE, P. L. Blood products for hemophilia: past, present and future. *BioDrugs*, [S.I.], v. 18, p. 225-234, 2004.

GOMPERTS, E.; BIASI, R.; DE VREKER, R. The impact of clotting factor concentrates on the immune system in individuals with hemophilia. *Trans Med Rev*, [S.I.], v. 6, p. 44-54, 1992.

HILGARTNER, M. W. Current treatment of hemophilic arthropathy. *Curr. Opin. Pediatr.*, [S.I.], v. 14, p. 46-49, 2002.

KEY, N. S. Inhibitors in congenital coagulation disorders. *Br. J. Haematol.*, [S.I.], v. 127, p. 379-391, 2004.

KLINGE, J. et al.. Hemophilia A - from basic science to clinical practice. *Semin. Thromb. Hemost.*, [S.I.], v. 28, p. 309-322, 2002.

LEE, M. M. Messori A and the Factor VIII and IX Scientific and Standardization Committee of the International Society for Thrombosis and Haemostasis. *Thromb. Haemost.*, [S.I.], v. 66, p. 384-386, 1991.

LETHAGEN, S. Desmopressin in mild hemophilia A: indications, limitations, efficacy, and safety. *Semin. Thromb. Hemost.*, [S.I.], v. 29, p. 101-106, 2003.

LUBAN, N. L. The spectrum of safety: a review of the safety of current hemophilia products. *Semin. Hematol.*, [S.I.], v. 40, suppl. 3, p. 10-15, 2003.

MANNUCCI, P. M. *Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years*. [S.I.]: World Federation of Hemophilia, 1998. (Treatment of Hemophilia Monograph Series, n. 11).

_____. Hemophilia: treatment options in the twenty-first century. *J. Thromb. Haemost.*, [S.I.], v. 1, p. 1349-1350, 2003.

_____. Treatment of von Willebrand's Disease. *N. Engl. J. Med.*, v. 351, p. 683-694, 2004.

MANNUCCI, P. M.; DUGA, S.; PEYVANDI, F. Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*, [S.I.], v. 104, p. 1243-1252, 2004.

MANNUCCI, P. M.; TUDDENHAM, E. G. The hemophilias - from royal genes to gene therapy. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 344, p. 1773-1779, 2001.

MAZURIER, C.; RODEGHIERO, F. *Recommended abbreviations for von Willebrand factor and its activities*: on behalf of the von Willebrand Factor Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. [S.I.]: ISTH, 2001.

OLDENBURG, J.; SCHWAAB, R. Molecular biology of blood coagulation. *Semin. Thromb. Hemost.*, [S.I.], v. 27, p. 313-324, 2001.

PAISLEY, S. The management of inhibitors in haemophilia A: introduction and systematic review of current practice. *Haemophilia*, [S.I.], v. 9, p. 405-417, 2003.

PEYVANDI, F. et al. Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia*, [S.I.], v. 8, p. 308-321, 2002.

RABINER, S. F.; TELFER, M. C. Home transfusion for patients with hemophilia A. *N. Engl. J. Med.*, [S.I.], v. 283, p. 1011-1015, 1970.

RICK, M. E.; WALSH, C. E.; KEY, N. S. Congenital bleeding disorders. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)*, [S.I.], p. 559-574, 2003.

RIZZA, C. R.; JONES, P. Management of patients with inherited blood coagulation defects. In: BLOOM, A. L.; THOMAS, D. P. *Haemostasis and thrombosis*. 2. ed. London: Churchill Livingstone, 1987. p. 465-493.

RIZZA, C. R.; SPOONER, R. J.; GIANGRANDE, P. L. UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKCDO): treatment of haemophilia in the United Kingdom 1981-1996. *Haemophilia*, [S.I.], v. 7, p. 349-359, 2001.

- ROBERT, H.; ESCOBAR, M. Less common congenital disorders of haemostasis. In: KITCHENS, C. S.; ALVING, B. M.; KESSLER, C. M. (Ed.). *Consultive haemostasis and thrombosis*. [S.l.]: MB Saunders Company, 2002. p. 57-74.
- ROBERTS, H. R.; MONROE, D. M.; WHITE, G. C. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood*, [S.l.], v. 104, p. 3858-3864, 2005.
- RODEGHIERO, F.; CASTAMAN, G. Treatment of von Willebrand disease. *Semin. Hematol.*, [S.l.], v. 42, p. 29-35, 2005.
- RODRIGUEZ-MERCHAN, E. C. Management of musculoskeletal complications of hemophilia. *Semin. Thromb. Hemost.*, [S.l.], v. 29, p. 87-96, 2003.
- SADLER, J. E. A revised classification of von willebrand disease. *Thromb. Haemost.*, [S.l.], v. 71, p. 520-525, 1994.
- THOMPSON, A. R. Structure and function of the factor VIII gene and protein. *Semin. Thromb. Hemost.*, [S.l.], v. 29, p. 11-22, 2003.
- TURECEK, P. L. et al. FEIBA: mode of action. *Haemophilia*, [S.l.], v. 10, Suppl 2, p. 3-9, 2004.
- VILLAR, A. et al. The use of haemostatic drugs in haemophilia: desmopressin and antifibrinolytic agents. *Haemophilia*, [S.l.], v. 8, p. 189-193, 2002.
- WHITE, G. C. et al. *Scientific and Standardization Committee Communication: definitions in hemophilia: on behalf of the Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*. [S.l.]: ISTH, 2000.
- WIGHT, J.; PAISLEY, S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*, [S.l.], v. 9, p. 418-435, 2003.
- WILDE, J. T. Evidence for the use of activated prothrombin complex concentrates (aPCCs) in the treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.*, v. 32, Suppl 1, p. 9-12, 2002.

Websites de interesse

1. World Federation of Hemophilia (WFH): www.wfh.org
2. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada (AHCDC): www.ahcdc.medical.org
3. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): www.isth.org
4. The Haemophilia A Mutation, Structure, Test and Resource Site (HAMSTeRS): <http://europium.csc.mrc.ac.uk/WebPages/Main/main.htm>

Anexos

Anexo A

1. LISTA DE MEDICAMENTOS CONTENDO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (atualizada pelo DEF 2004)

- 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)
- Somalgim Cardio (Novaquímica-Sigma Pharma)

2. LISTA DE MEDICAMENTOS CONTENDO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EM ASSOCIAÇÃO

- | | |
|--------------------------------|---|
| • Alicura (Catarinense) | • Melhoral Adulto (DM) |
| • Antitermin (Quimioterápica) | • Melhoral C (DM) |
| • Cibalena-A (Novartis) | • Migrane (Sigma Pharma) |
| • Cristina D (Schering-Plough) | • Posdrink (Catarinense) |
| • Doloxene-A (Eli - Lilly) | • Sonrisal Tradicional (Glaxo Smithkline Consumer Healthcare) |
| • Doribel (Luper) | • Sonrisal Limão (Glaxo Smithkline Consumer Healthcare) |

- Doril (DM)
- Engov (DM)
- Fontol (Altana Pharma)
- Hebrin (União Química)
- Superhist (Eurofarma)
- Somalgin (Novaquímica-SigmaPharma)
- Vasclin (Libbs)

Anexo B

1. PREPARAÇÃO E APLICAÇÃO DOS CONCENTRADOS DE F VIII, F IX, COMPLEXO PROTROMBÍNICO E COMPLEXO PROTROMBÍNICO PARCIALMENTE ATIVADO

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 “espuma”;
- Homogeneizar com movimentos circulares;
- Retirar do frasco através do filtro.

3 - Para aplicar:

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

2. PREPARAÇÃO E APLICAÇÃO DE CRIOPRECIPITADO E PLASMA FRESCO CONGELADO

1 - Material necessário:

- Banho-maria a 37°C;
- Equipo de transferência;
- Equipo de sangue.

2 - Para descongelar:

- Colocar as bolsas no banho-maria envolvidas por plástico;
- Assim que as bolsas descongelarem, passar para bolsa de transferência única (se o volume for grande, usar duas bolsas);
- Conectar o equipo de sangue à bolsa.

3 - Para aplicar:

- Puncionar a veia, se possível, com *scalp*
- Conectar o equipo de sangue ao *scalp*

4 - Tempo de aplicação:

- O mais rápido possível (7 a 10 ml por minuto).

3. CONSERVAÇÃO DOS PRODUTOS

1 - Concentrado de F VIII, F IX, CCP e CCPA:

- Conservar em geladeira (4°C a 8°C);
- Não armazenar em *freezer*;
- Atenção ao prazo de validade;
- Não deixar os frascos molhados, pois podem ficar mofados.

2 - Crioprecipitado:

- Conservar em *freezer* (-20°C) por até um ano;
- Se descongelado, perde a atividade de fator gradativamente; assim, quanto mais rapidamente aplicado, melhor o aproveitamento do produto.

3 - Plasma Fresco Congelado:

- Conservar em *freezer* (-20°C)
- Há perda gradativa da atividade de fator após descongelamento (lembrar que apenas os fatores V e VIII são termolábeis).

4. CUIDADOS A SEREM TOMADOS NA TERAPIA DE REPOSIÇÃO

- Manipular os produtos sempre com cuidado e em locais onde haja água corrente para evitar a contaminação do material e do aplicador.
- Não é necessário fazer transfusão de crioprecipitado do mesmo grupo sanguíneo do paciente, exceto:

Se houver muita hemácia na bolsa (bolsa do crioprecipitado “vermelha”);

Se for utilizado grande volume de crioprecipitado.

Em pacientes pediátricos

Lembrar que crianças com episódios graves de sangramento necessitam de maior quantidade de crioprecipitado, o que pode resultar em sobrecarga de volume.

Se possível, não misturar produtos de diferentes procedências (fabricante e lote),

pois no caso de haver reação ficará mais difícil identificar a fonte do problema.

Anexo C

LISTA DE PRODUTOS AQUIRIDOS PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA O TRATAMENTO DAS COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS*

Medicamento	AE	Apresentação
Concentrado de fator VIII	>100 UI/mg	Frascos de 250 UI e 500UI
Concentrado de fator IX	> 50 UI/mg	Frascos de 250 UI e 500 UI
Concentrado de fator VIII/F VW	> 1 UI/mg	Frascos de 500 UI
CCP	>0.6 UI/mg	Frascos de 500 UI
CCPA		Frascos de 500 UI
Concentrado de rFVIIa		Frascos de 60 KUI, 120 KUI e 240 KUI
Selante de fibrina		Ampolas de 0,5 ml e/ou 1 ml
DDAVP		Frasco-ampola de 4 mcg/ml

Referente ao ano de 2005. Abreviações: AE, atividade específica; CCP, concentrado de complexo protrombínico; CCPA, concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado; rFVIIa, fator VII ativado recombinante; DDAVP, desmopressina.

Anexo D

FORMULÁRIO PARA SOLICITAÇÃO DE FATOR VII ATIVADO (RECOMBINANTE) PARA PACIENTES HEMOFÍLICOS COM INIBIDOR

Identificação
Centro de Tratamento: _____
Nome do Paciente: _____
Data de Nascimento: _____

Tipo de Hemofilia	Tipo A ()	Tipo B ()
Inibidor	Alta resposta ()	Baixa resposta ()
Título de inibidor	Data: _____	Nível: _____ U.B
Reação Alérgica ao Concentrado de Fator	Sim ()	Não ()

Caso a resposta seja positiva, qual o concentrado de fator (tipo, nome comercial), está associado a reação alérgica?

Descreva a manifestação clínica da reação alérgica:

Descreva o quadro clínico que motivou a solicitação do concentrado de rFVIIa, citando os tratamentos instituídos:

continua....

continuação

Qual a Dose, intervalo da medicação e a duração do tratamento previsto?

_____ em _____ horas por _____ dias

_____ em _____ horas por _____ dias

_____ em _____ horas por _____ dias

_____ em _____ horas por _____ dias

Obs: a) Encaminhar posteriormente relato sobre a resposta ao tratamento com concentrado de rFVIIIa

b) O preenchimento de todos os campos agilizará a liberação do produto

Médico Solicitante:

Local e Data

Assinatura e Carimbo do Profissional

**Autorização
de liberação
do Fator
rVIIa**

Quantidade: _____

Autorizado por: _____

Data: _____

Enviar pelo fax: (61) 3315-2290 ou *e-mail*: sangue@saude.gov.br

Equipe técnica

Comitê de Coagulopatias Hereditárias

Denys Eiti Fujimoto

Margarette Barbosa Daldegan

Mônica Hermida Cerqueira Fernandes De Oliveira

Rosa Arcuri Vasconcelos

Sandra Vallin Antunes

Suely Meireles Rezende

Sylvia Thomas

Revisão Técnica

Suely Meireles Rezende

Colaboração

Denys Eiti Fujimoto – médico hematologista e hemoterapeuta

Preceptor da Residência Médica da Fundhacre

Conselheiro Suplente e Membro do Comitê de Divulgação de Assuntos

Médicos do Conselho Regional de Medicina do Estado do Acre

Gerente Técnico do Centro de Hematologia e Hemoterapia do

Acre – Hemoacre

Avenida Getúlio Vargas, 2.787, Vila Ivonete, Rio Branco – Acre

CEP: 69914-500

Tel.: (68) 228-1494/228-1500

Endereço eletrônico: defujimoto@brturbo.com.br

Margarette Barbosa Daldegan – médica hematologista e
hemoterapeuta

Hospital de Base

SMHS, Área Especial, Q. 101 CEP: 70330-150 – Brasília – Distrito Federal

Telefax: (61) 242-1245

Endereço eletrônico: daldegan@eln.gov.br

Maria Cecília C. Magalhães Pinto – assistente social

Diretora da Casa do Hemofílico do Estado de São Paulo – CHESP

Rua Capitão Macedo, 470, Vila Clementino, São Paulo – São Paulo

CEP: 04021-020

Telefax: (11) 5573-4814

Endereço eletrônico: chesp@uol.com.br

Mitiko Murao – médica hematologista

Mestre em Hematologia

Fundação Hemominas

Alameda Ezequiel Dias, 321, Santa Efigênia, Belo Horizonte – Minas Gerais

CEP: 30130-110

Telefax: (31) 3248-4500

Endereço eletrônico: mitimur@uol.com.br

Mônica Hermida Cerqueira Fernandes de Oliveira – médica
hematologista

Hemorio

Rua Frei Caneca, 8, Centro, Rio de Janeiro – Rio de Janeiro

CEP 20211-030

Tel.: (21) 2242-6080

Endereço eletrônico: monicahcfo@terra.com.br;
hlpmoliv@amcham.com.br

Nívia Maria Foschi – médica hematologista e hemoterapeuta
Av. Brigadeiro Luiz Antonio, 2.651 – Hospital Brigadeiro, São Paulo –
São Paulo
Tel.: (11) 3285-3731
Endereço eletrônico: nmfoschi@uol.com.br

Sandra Vallin Antunes – médica hematologista
Coordenadora do Serviço de Hemofilia – Disciplina de Hematologia e
Hemoterapia
Universidade Federal de São Paulo
R. Botucatu, 611, Vila Clementino, São Paulo – São Paulo
CEP 04024-002
Telefax: (11) 5539-6829
Endereço eletrônico: sandra@hemato.epm.br

Rosa Arcuri Vasconcelos – médica hematologista e hemoterapeuta
Coordenadora da Unidade de Coagulopatias do Hospital Hemope
Rua Joaquim Nabuco, 171, Graças, Recife – Pernambuco
CEP: 52011-000
Telefax: (81) 3416-4681
Endereço eletrônico: rosaarcuri@hotmail.com

Suely Meireles Rezende – médica hematologista
PhD em Hematologia Molecular pelo *Imperial College*, Universidade de
Londres
Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal
de Minas Gerais
Avenida Alfredo Balena, 190 – 4.º andar, Belo Horizonte – Minas Gerais
CEP: 30130-110

Telefax: (31) 3248 9746/9745

Endereço eletrônico: srezende@medicina.ufmg.br;
suely.rezende@saude.gov.br

Sylvia Thomas – médica hematologista

Presidente do Conselho Técnico e Vice- Presidente da Federação
Brasileira de Hemofilia

Coordenadora da Unidade de Coagulopatias do Hemocentro do
Mato Grosso

Rua 13 de junho, 1.055, Cuiabá – Mato Grosso

CEP: 78005-100

Tel.: (65) 623 0044

Endereço eletrônico: hemocentro@saude.mt.gov.br;
sylviathomas@terra.com.br

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada
na Biblioteca Virtual do Ministério da Saúde:

<http://www.saude.gov.br/bvs>

O conteúdo desta e de outras obras da Editora do Ministério da Saúde
pode ser acessado na página:

<http://www.saude.gov.br/editora>



EDITORA MS

Coordenação-Geral de Documentação e Informação/SAA/SE

MINISTÉRIO DA SAÚDE

(Normalização, revisão, editoração, impressão, acabamento e expedição)

SIA, trecho 4, lotes 540/610 – CEP: 71200-040

Telefone: (61) 3233-2020 Fax: (61) 3233-9558

E-mail: editora.ms@saude.gov.br

Home page: <http://www.saude.gov.br/editora>

Brasília – DF, outubro de 2005

OS 0844/2005