



Protocolo de Atenção à Saúde

Protocolo de Atenção Integral às Pessoas com Hemofilias A e B

Área(s): Fundação Hemocentro de Brasília

Portaria SES-DF Nº0000 de data , publicada no DODF Nº 0000 de data .

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

Medline/Pubmed; Cochrane; Protocolo de uso de profilaxia primária para hemofilia grave – Ministério da Saúde, Protocolo de Atenção Integral às Pessoas com Coagulopatias Hereditárias – Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal; Guidelines for the Management of Hemophilia – World Federation of Hemophilia.

1.2 Palavra(s) chaves(s)

Hemofilia; Profilaxia; Coagulopatias hereditárias; Concentrado de Fator da Coagulação

1.3 Período referenciado e quantidade de artigos relevantes

Foram considerados 10 artigos relevantes no período de 2006 a 2015.

2- Introdução

As hemofilias são doenças hemorrágicas hereditárias ligadas ao cromossomo X, caracterizadas pela deficiência ou anormalidade da atividade coagulante do fator VIII (hemofilia A) ou do fator IX (hemofilia B) da coagulação. Não apresentam variação racial ou

étnica. Clinicamente, as hemofilias A e B são semelhantes; laboratorialmente são diferenciadas por exames de dosagens específicas da atividade dos fatores VIII e IX.¹

O nível plasmático de atividade coagulante do fator deficiente e as manifestações hemorrágicas permitem a classificação da gravidade das hemofilias. Quando o nível de fator é de 5% a 40% (ou > 0,05 a 0,40 UI/ml) considera-se a hemofilia leve; de 1% a 5% (ou 0,01 a 0,05 UI/ml), moderada; e inferior a 1% (ou < 0,01 UI/ml), hemofilia grave. Quanto aos sangramentos, a hemofilia leve pode causar manifestações hemorrágicas associadas a traumas maiores ou procedimentos invasivos; os sangramentos prolongados a pequenos traumas ou procedimentos invasivos podem indicar hemofilia de gravidade moderada; os sangramentos espontâneos, aparentemente sem causa, e as hemorragias musculoesqueléticas, principalmente as hemartroses, são as manifestações clínicas mais frequentes nos pacientes com hemofilia grave.¹

A prevenção e o tratamento desses sangramentos são realizados com a infusão intravenosa do fator de coagulação deficiente. São duas as modalidades de tratamento, definidas pela periodicidade com que é realizada a reposição do fator de coagulação: tratamento episódico (sob demanda) e tratamento profilático.²

- O tratamento episódico ou sob demanda refere-se à reposição do fator de coagulação no momento da evidência clínica de sangramento. Neste caso, a reposição deve ser repetida diariamente até que os sinais e sintomas cessem.¹

- O tratamento profilático subdivide-se em quatro modalidades:

- 1) Profilaxia primária: refere-se ao tratamento de reposição regular contínua, (reposição com intenção de tratar por 52 semanas ao ano, tendo sido tratado por pelo menos 45 semanas ao ano, ou seja, 85% da intenção de tratar) administrado de maneira periódica e ininterrupta a longo prazo, iniciado na ausência de doença articular osteocondral confirmada por exame físico e/ou exames de imagem e, antes ou após a ocorrência da primeira hemartrose e antes da segunda hemartrose e dos 36 meses de idade, por período superior a 45 semanas por ano. É considerada a única forma de tratamento capaz de prevenir a ocorrência de alterações articulares em pacientes com hemofilia grave.¹

- 2) Profilaxia secundária - refere-se ao tratamento de reposição regular contínua, administrado de maneira periódica e ininterrupta a longo prazo, iniciada após duas hemartroses e antes de evidência de alteração osteocondral, determinada por exame físico e/ou exames de imagem; e após 36 meses de idade.¹

- 3) Profilaxia terciária: refere-se ao tratamento de reposição regular contínua, administrado de maneira periódica e ininterrupta por longo prazo, iniciado após evidência de alteração osteocondral, documentada por exame físico /ou exames de imagem.¹

- 4) Profilaxia periódica ou de curta duração: refere-se ao tratamento utilizado com o objetivo de prevenir sangramentos, realizado de maneira intermitente, por período inferior a

45 semanas por ano. ¹

A prevalência estimada da hemofilia A é de aproximadamente um caso para cada 10.000 nascimentos de crianças do sexo masculino, e da hemofilia B é de um caso para 40.000 nascimentos do mesmo grupo. Em cerca de 70% dos casos, as hemofilias são transmitidas a indivíduos do sexo masculino por mães portadoras da mutação. Em 30% dos casos, porém, a doença resulta de mutações espontâneas, pois na história familiar não há ocorrência de casos em gerações pregressas.³

No Brasil, em 2015, o número de pacientes com hemofilia A era de 9.919 pessoas e com hemofilia B era de 1.948, dentre os 22961 pacientes com coagulopatias hereditárias.

No Distrito Federal estão cadastrados 185 pacientes com hemofilia A e 50 com hemofilia B.

No Brasil, o tratamento das hemofilias é realizado através da infusão dos concentrados do fator de coagulação deficiente. O Ministério da Saúde é o órgão responsável pela aquisição e distribuição dos fármacos destinados ao tratamento desses pacientes.³

3- Justificativa

Este protocolo visa orientar os profissionais de saúde quanto às condutas a serem adotadas na assistência às pessoas com hemofilias, considerando o diagnóstico, acompanhamento pela equipe multiprofissional, modalidades e esquemas de tratamento, fármacos utilizados, orientações gerais.

Tem como objetivo prevenir ou tratar manifestações hemorrágicas dos pacientes, reduzindo a necessidade de internações e cirurgias, possibilitando o desenvolvimento satisfatório de suas potencialidades, diminuindo o absenteísmo escolar e laboral, melhorando a inserção social e, conseqüentemente, a qualidade de vida. Além do bem estar dos pacientes, como resultado decorrente da aplicação deste protocolo, aponta-se também a redução dos custos econômicos e sociais associados às sequelas físicas e psicológicas que os pacientes poderiam vir a apresentar na ausência do tratamento adequado.

4- Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

D66 - Deficiência hereditária do fator VIII

D67 - Deficiência hereditária do fator IX

5- Diagnóstico Clínico ou Situacional

Todo paciente com suspeita de hemofilia, bem como de outras coagulopatias hereditárias, deve ter colhida a sua história clínica pessoal e familiar de hemorragia e ser submetido aos exames de triagem, minimamente: TP, TTPa, dosagem de fibrinogênio e hemograma completo, realizados na rede hospitalar da SES ou em outros laboratórios, quando do atendimento médico.

Confirmadas as alterações, o médico assistente solicitará a realização de exames complementares ou solicitará parecer à Fundação Hemocentro de Brasília, mediante o preenchimento do Formulário de Solicitação de Exames de Hemostasia (ANEXO I – modelo conforme POP da instituição) que deverá ser enviado ao Ambulatório Multiprofissional da FHB, para o agendamento.

O paciente ou seu responsável deverá comparecer no ambulatório de coagulopatias hereditárias da FHB para agendar sua consulta ou exame. O paciente deverá levar o encaminhamento para marcar a consulta como também no dia da consulta. No dia da coleta dos exames o paciente receberá um comprovante informando o prazo para entrega dos resultados.

Os pacientes com coagulopatias hereditárias deverão realizar ainda os seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, provas de função hepática (TGO, TGP, γ -GT, fosfatase alcalina), função renal (uréia, creatinina sérica), glicemia de jejum, tipagem sanguínea ABO e Rh, Coombs Indireto e exames de sorologia para: hepatite A (IgG e IgM), B (HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc) e C (Anti-HCV), Anti-HIV1-2, Anti-HTLVII, Doença de Chagas e Sífilis. ²

O Laboratório de Hemostasia encaminhará os laudos dos exames para o Ambulatório, onde o paciente pegará o resultado. Os médicos do Ambulatório serão responsáveis pela elucidação do diagnóstico de hemofilia ou outra coagulopatia hereditária.

Os pacientes cujos resultados dos exames confirmar a hemofilia ou coagulopatia hereditária deverão ser encaminhados para o ambulatório da FHB. Após esse primeiro atendimento, serão tomadas as providências necessárias ao acolhimento e acompanhamento multiprofissional do paciente no Ambulatório, a fim de que ele receba o tratamento de acordo com o Programa nacional para coagulopatias da coordenação de sangue e hemoderivados do Ministério da Saúde.. Seus dados serão incluídos no sistema Hemovida Web Coagulopatias do Ministério da Saúde.

Os pacientes cujos resultados de exames forem inconclusivos também deverão ser encaminhados ao Ambulatório da FHB, a fim de dar prosseguimento à investigação diagnóstica e tratamento.

A FHB realizará os exames solicitados por médicos hematologistas de serviços de saúde do DF, públicos ou privados.

Os exames realizados pelo Laboratório de Hemostasia da FHB são os necessários para a elucidação diagnóstica das hemofilias e da maioria das coagulopatias hereditárias e deverão seguir a rotina de investigação e o Procedimento Operacional Padrão-POP do laboratório da Instituição..

6- Critérios de Inclusão

6.1 - Profilaxia primária:

- Ter diagnóstico confirmado de hemofilia A ou B grave*

*neste caso será considerada hemofilia grave se dosagem de fator VIII ou IX for inferior a 2%

- Ter idade até 36 meses incompletos ou ter apresentado hemartrose em qualquer articulação ou sangramento grave;

- Ter pesquisa de inibidor negativa ou quantificação de inibidor inferior a 0,6 UB/mL em teste realizado imediatamente antes da inclusão; 4

Observação: pacientes com título histórico máximo inferior a 5 UB/mL poderão ser incluídos desde que a pesquisa de inibidor seja negativa (ou a quantificação de inibidor inferior a 0,6 UB/mL) imediatamente antes da inclusão e não haja resposta anamnésica ao fator VIII.

- Ser registrado e acompanhado regularmente no Ambulatório Multiprofissional da FHB;

- Assinar termo de consentimento e responsabilidade (ANEXO III);

- Obter aprovação das avaliações médica, de enfermagem, psicossocial e musculoesquelética realizadas pela equipe multiprofissional do Ambulatório Multiprofissional da FHB;

- Comprometer-se a registrar todas as infusões em planilha própria (Anexo II - Planilha de infusão domiciliar) ou similar contendo todas as informações do Anexo II, para rastreabilidade das informações sobre a infusão e intercorrências; 4

6.2 - Profilaxias secundária e terciária:

- Ter diagnóstico confirmado de hemofilia A ou B, isto é dosagem de fator VIII ou IX inferior a 1% (ou < 0,01 UI/ml). Paciente com dosagem de fator VIII ou IX entre 1% e < 2% poderá ser incluído no programa, quando apresentar comportamento clínico de hemofilia grave;

- Ter pesquisa de inibidor negativa ou quantificação de inibidor inferior a 0,6 UB/mL em teste realizado imediatamente antes da inclusão;

Observação: pacientes com título histórico máximo inferior a 5 UB/mL poderão ser incluídos desde que a pesquisa de inibidor seja negativa (ou a quantificação

de inibidor inferior a 0,6 UB/mL) imediatamente antes da inclusão e não haja resposta anamnésica ao fator VIII.

- Ser registrado e acompanhado regularmente no Ambulatório Multiprofissional da FHB;
- Assinar termo de consentimento e responsabilidade(ANEXO III);
- Obter aprovação das avaliações médica, de enfermagem, psicossocial e musculoesquelética realizadas pela equipe multiprofissional do Ambulatório Multiprofissional da FHB;
- Comprometer-se a registrar todas as infusões em planilha própria (Anexo II - Planilha de infusão domiciliar) ou similar contendo todas as informações do Anexo II, para rastreabilidade das informações sobre infusão e intercorrências. 4

6.3 – Profilaxia periódica ou de curta duração

- Ter diagnóstico confirmado de hemofilia A ou B
- Ter pesquisa de inibidor negativa ou quantificação de inibidor inferior a 0,6 UB/mL em teste realizado imediatamente antes da inclusão
- Ser registrado e acompanhado regularmente no Ambulatório Multiprofissional da FHB;
- Assinar termo de consentimento e responsabilidade (ANEXO III);
- Comprometer-se a registrar todas as infusões em planilha própria (Anexo II - Planilha de infusão domiciliar) ou similar contendo todas as informações do Anexo II, para rastreabilidade das informações sobre infusão e intercorrências. 3

6.4 - Tratamento episódico ou sob demanda

- Ter diagnóstico confirmado de hemofilia A ou B
- Ter pesquisa de inibidor negativa ou quantificação de inibidor inferior a 0,6 UB/mL em teste realizado imediatamente antes da inclusão
- Ser registrado e acompanhado regularmente no Ambulatório Multiprofissional da FHB;
- Comprometer-se a registrar todas as infusões em planilha própria (Anexo II - Planilha de infusão domiciliar) ou similar contendo todas as informações do Anexo II, para rastreabilidade das informações sobre infusão e intercorrências.³

7- Critérios de Exclusão

7.1 - Profilaxia primária:

- Apresentar pico histórico de inibidor superior a 5 UB/mL, confirmado em pelo menos 2 ocasiões com intervalo de 2-4 semanas entre as dosagens. **Nesse caso o paciente será direcionado para tratamento específico do inibidor**
- Ter idade igual ou superior a 36 meses;
- Não aderir ao tratamento, de acordo com avaliação da equipe multiprofissional, após trabalho de educação junto ao responsável para a compreensão da importância do tratamento, esgotados todos os esforços da equipe. Nesse caso, o Conselho Tutelar deverá ser comunicado oficialmente. 4

7.2 - Profilaxias secundária e terciária:

- Apresentar pico histórico de inibidor superior a 5 UB/mL, confirmado em pelo menos 2 ocasiões com intervalo de 2-4 semanas entre as dosagens. **Nesse caso, terá a garantia do tratamento adequado para paciente com inibidor;**
- Não aderir ao tratamento, de acordo com avaliação da equipe multiprofissional, após trabalho de educação junto ao responsável para a compreensão da importância do tratamento, esgotados todos os esforços da equipe. O Conselho Tutelar deverá ser comunicado oficialmente, caso o paciente seja menor de idade. 4

7.3 – Profilaxia periódica ou de curta duração

- Apresentar pico histórico de inibidor superior a 5 UB/mL, confirmado em pelo menos 2 ocasiões com intervalo de 2-4 semanas entre as dosagens. **Nesse caso, terá a garantia do tratamento adequado para paciente com inibidor**
- Não aderir ao tratamento, de acordo com avaliação da equipe multiprofissional, após trabalho de educação junto ao responsável para a compreensão da importância do tratamento, esgotados todos os esforços da equipe. O Conselho Tutelar deverá ser comunicado oficialmente, caso o paciente seja menor de idade. 3

7.4 - Tratamento episódico ou sob demanda

- Apresentar pico histórico de inibidor superior a 5 UB/mL, confirmado em pelo menos 2 ocasiões com intervalo de 2-4 semanas entre as dosagens. **Nesse caso, terá a garantia do tratamento adequado para paciente com inibidor.**
- Não aderir ao tratamento, de acordo com avaliação da equipe multiprofissional, após trabalho de educação junto ao responsável para a compreensão da importância do tratamento, esgotados todos os esforços da equipe. O Conselho Tutelar deverá ser comunicado oficialmente, caso o paciente seja menor de idade.³

8- **Conduta**

A atenção integral aos pacientes com hemofilias deve ser realizada na rede de assistência e cuidado do Sistema Único de Saúde do Distrito Federal. A organização do processo de atenção e cuidado desse grupo populacional deve ser hierarquizada, envolvendo e responsabilizando todas as equipes e modalidades de atenção, da rede do território de moradia do paciente aos hospitais de referência para cuidados especializados, quando demandados.

ATENDIMENTO AMBULATORIAL

O ambulatório multiprofissional da Fundação Hemocentro de Brasília é, no Distrito Federal, o serviço de referência para as pessoas com coagulopatias hereditárias, incluídas as hemofilias. Durante o tratamento os pacientes deverão ser acompanhados por equipe multiprofissional minimamente constituída por: médico hematologista, enfermeiro, e profissional *expert* em questões psicossociais (assistente social ou psicólogo). Além da equipe do ambulatório, a atenção aos pacientes deve contar com especialistas da equipe do Laboratório de Hemostasia e da equipe do Núcleo de Farmácia.¹

Na primeira consulta no ambulatório da FHB, todo paciente com hemofilia ou outra coagulopatia hereditária deve ser avaliado clinicamente, de forma integral. É obrigatória a avaliação pediátrica, caso o paciente seja faixa etária pediátrica. A avaliação clínica deve compreender: história da doença atual, história pregressa e familiar, alergias, cirurgias, hábitos, uso de drogas e exame físico detalhado. Após a confirmação do diagnóstico, o paciente será encaminhado para atendimento com os demais integrantes da equipe multiprofissional.

Os pacientes incluídos neste Protocolo deverão ser submetidos à avaliação médica, de enfermagem, psicossocial e musculoesquelética. Além desses profissionais, outros que compõem o serviço também devem realizar suas avaliações, como odontólogo. Os pacientes residentes no Distrito Federal também deverão receber visita domiciliar a fim de avaliar a

condição psicossocial e as condições de acondicionamento dos produtos recebidos para o tratamento em domicílio.

Todos os casos deverão ser classificados de acordo com o diagnóstico da coagulopatia hereditária e, no caso das hemofilias, com o tipo A ou B e gravidade: leve, moderada ou grave, conforme os parâmetros clínicos e laboratoriais de cada tipologia.

Ao comunicar o diagnóstico, os profissionais que compõem a equipe de atenção multidisciplinar devem transmitir as informações de forma clara e em linguagem respeitosa e compatível com o grau de compreensão dos envolvidos.

O acompanhamento dos pacientes com hemofilias deve envolver a responsabilidade do serviço na avaliação e atualização do calendário de vacinação, incluindo a vacinação para as hepatites A e B.

O vínculo entre os pacientes e a equipe multiprofissional do ambulatório deve ser sempre fortalecido. A equipe deve orientar os pacientes/responsáveis a comparecerem regularmente às atividades agendadas, conforme cronograma para consulta médica, de enfermagem, serviço social, psicologia, odontologia, fisioterapia e outras, de acordo com o seu quadro clínico.

A equipe do ambulatório responsabilizar-se-á por estimular os pacientes na adesão ao tratamento, bem como por incluir os dados dos pacientes no Sistema Hemovida Web Coagulopatias do Ministério da Saúde.

ATENDIMENTO HOSPITALAR

Os pacientes com hemofilias que necessitem ser submetidos a procedimentos invasivos ou cirúrgicos eletivos ou de urgência poderão ser atendidos no hospital regional de referência ao seu domicílio, desde que haja suporte técnico para tal procedimento, de acordo com a avaliação da equipe do hospital, incluindo a do médico hematologista da Unidade de Hematologia e Hemoterapia - UHH. Os hospitais que dispõem de estoque emergencial de Concentrado de Fator VIII (hemoderivado e recombinante) e Concentrado de Fator IX em suas UHH são: Hospital Materno Infantil de Brasília – HMIB; Hospital Regional do Gama – HRG; Hospital Regional de Planaltina – HRP; Hospital Regional de Sobradinho – HRS; Hospital Regional de Taguatinga – HRT e Hospital de Base do Distrito Federal – HBDF. Este último possui também CFVIII com multímero Von Willebrand, Complexo Protrombínico Parcialmente Ativado e Fator VII ativado recombinante. Caso o hospital regional não disponha de suporte técnico necessário para determinados procedimentos, os pacientes deverão ser transferidos para os serviços de referência, de acordo com o que segue:

- O Hospital Materno Infantil de Brasília - HMIB receberá dos hospitais regionais crianças de até 14 anos de idade incompletos, para procedimentos eletivos e de

urgência/emergência clínicos e de cirurgia pediátrica em geral. Os casos que necessitem de assistência da neurocirurgia, ortopedia, cirurgia cardíaca e vascular não deverão ser transferidos para o HMIB e sim diretamente para o Hospital de Base do Distrito Federal - HBDF

- O Hospital de Base do Distrito Federal – HBDF receberá os pacientes que tenham 14 anos completos ou mais e que apresentem os seguintes quadros:

- Casos clínicos de sangramento grave com instabilidade hemodinâmica: Centro Neurocardiovascular;

- Casos clínicos de sangramento sem instabilidade hemodinâmica:

- Suspeita ou evidência de sangramento de sistema nervoso central, sistema urinário, outro órgão, muscular ou de mucosa: Clínica Médica;

- Sangramento em articulação ou outra queixa ortopédica: Ortopedia;

- Trauma ou suspeita de patologias cirúrgicas agudas: Centro de Trauma.

Nos demais casos de atendimento no HBDF, as crianças até os 14 anos de idade incompletos deverão ser encaminhadas ao 7º andar do hospital e os pacientes acima desta idade, à Clínica Médica do PS do hospital.

Em qualquer situação, o médico que receber o paciente deverá entrar em contato com a UHH do hospital ou com a FHB para o suporte necessário ao atendimento.

A remoção de paciente com coagulopatia hereditária para qualquer serviço deverá, SEMPRE, ser precedida de contato do médico do serviço de origem do paciente com o médico da unidade hospitalar que irá receber o paciente.

Quando da alta hospitalar, o paciente deverá receber relatório médico para que seja entregue ao médico do ambulatório da FHB que o estiver acompanhando.

Observação: antes de procedimentos eletivos, o paciente poderá/deverá ser atendido pelo profissional hematologista da FHB que realizará relatório médico, contendo o esquema terapêutico a ser utilizado no procedimento em questão.

8.1 Conduta Preventiva

Desde o início do acompanhamento e tratamento, pacientes e familiares devem ser estimulados ao convívio social, permitindo a natural evolução da vida escolar e profissional das pessoas com hemofílias ou outras coagulopatias hereditárias.

Os pais das crianças, ou seus responsáveis, devem ser orientados a seguir as rotinas de crescimento e desenvolvimento infantil. É imprescindível que esse acompanhamento seja realizado por pediatra.

Para o bom desenvolvimento musculoesquelético das pessoas com hemofilia, deve-se estimular a prática de esportes, sempre com orientação adequada, principalmente na

adolescência. Como exemplos de modalidade de prática esportiva destacam-se a natação, ciclismo, caminhada e musculação. 5

A orientação genética aos pacientes e familiares de pacientes com coagulopatias hereditárias, particularmente no caso da hemofilia, deve compreender as informações específicas e ser apresentada de forma clara e objetiva.

8.2 Tratamento Não Farmacológico

O tratamento das pessoas com coagulopatias hereditárias não é somente farmacológico. O trabalho desenvolvido pela equipe multiprofissional é extremamente importante para o sucesso do tratamento. A atenção integral promove a saúde física e psicossocial e, conseqüentemente, melhora a qualidade de vida. O vínculo estabelecido entre pacientes/familiares e a equipe estimula a adesão ao tratamento. Os papéis assumidos pelos profissionais da equipe variam, a depender da necessidade de cada paciente, que podem ser, entre outros:³

- Médico hematologista e hematologista pediatra - responsáveis pela avaliação clínica dos pacientes, confirmação do diagnóstico, proposta e condução do tratamento conforme programa nacional de coagulopatias hereditárias da CGSH - MS, orientações aos pacientes e familiares.

- Enfermeiro e técnicos de enfermagem – responsáveis pela avaliação de enfermagem e acompanhamento conforme este Protocolo (**Anexo IV**). Fazem a verificação dos sinais vitais previamente à consulta médica, respondem pela organização dos fluxos de cuidados aos pacientes, agendamentos de consultas com outros profissionais da equipe e com outros serviços, capacitação para infusão e autoinfusão dos concentrados de fatores da coagulação, orientações sobre autocuidado, busca ativa de pacientes. A equipe de enfermagem muitas vezes atua como um elo entre os pacientes/familiares e a equipe multiprofissional.

- Assistente social – realiza a avaliação das condições sociais dos pacientes e o acompanhamento conforme este Protocolo (**Anexo V**); faz visitas domiciliares aos pacientes, juntamente com a farmacêutica e/ou a psicóloga, tanto para avaliação inicial das condições de moradia e armazenamento dos fármacos, como para trabalhar a adesão dos pacientes ao tratamento; realiza a busca ativa de pacientes; orienta pacientes e familiares sobre direitos sociais, faz encaminhamentos para obtenção de benefícios e para equipamentos sociais; articula as propostas de trabalho intersetorial (Educação, Esporte, Geração de Renda, etc.).

- Psicólogo – realiza a avaliação de psicologia e acompanhamento conforme este Protocolo (**Anexo VI**); contribui com a equipe na revelação do diagnóstico, trabalhando com pacientes e familiares em relação à aceitação da nova condição; desenvolve estratégias para adesão dos pacientes ao tratamento, como atendimento a grupos específicos (faixa etária,

condição clínica, familiares, etc.) e visitas domiciliares em conjunto com a assistente social e/ou farmacêutica; avalia a história psicológica de pacientes e familiares, encaminhando, se necessário, aos serviços de referência em saúde mental do DF.

- Ortopedista – realiza a avaliação médica de ortopedia; faz atendimento no ambulatório da FHB e no Hospital de Base do Distrito Federal; avalia e encaminha quando necessário os pacientes para radiossinoviotomia e cirurgias no HBDF.

- Fisioterapeuta – realiza a avaliação **fisioterápica** e acompanhamento conforme este Protocolo (**Anexo VII**); **A avaliação tem o objetivo de verificar a presença de déficits de amplitude de movimento, força muscular e limitação funcional**. Com base nesta avaliação, estabelecem-se os planos de atendimento ambulatorial para cada paciente; orienta-se os pacientes e familiares em relação aos procedimentos que devem ser realizados em domicílio e quanto às atividades físicas mais adequadas à sua condição.

- Odontólogo - realiza a avaliação odontológica e acompanhamento conforme manual da CGSH - MS (**Anexo VIII**); orienta pacientes e responsáveis em relação à profilaxia bucal; realiza ambulatorialmente procedimentos odontológicos de pequena e média complexidade; encaminha aos Centros Especializados de Odontologia – CEO os casos de maior complexidade.

- Farmacêutico – realiza avaliação farmacêutica e acompanhamento conforme este Protocolo (Anexo IX); orienta pacientes e familiares quanto aos medicamentos utilizados; realiza visitas domiciliares em conjunto com a assistente social e/ou psicóloga tanto para avaliação inicial das condições de moradia e armazenamento dos fármacos, como para trabalhar a adesão dos pacientes ao tratamento; responde pela coordenação do Núcleo de Farmácia, responsável pela solicitação, recebimento, armazenamento, dispensação domiciliar e na FHB, controle dos estoques dos medicamentos; encaminha mensalmente o BONAME ao Ministério da Saúde e a documentação referente a pacientes para análise do CAT-Coagulopatias; faz o planejamento da aquisição necessária de fármacos pela SES/DF; encaminha para descarte correto os frascos utilizados de medicamentos e os materiais perfurocortantes utilizados na infusão, na FHB ou na residência dos pacientes; é o gestor do Sistema Hemovida Web Coagulopatias no DF.

8.3 Tratamento Farmacológico

Agentes hemostáticos no tratamento das hemofilias

1. Tipos de concentrado de fatores da coagulação

Os concentrados de fatores de coagulação podem ser produzidos de duas maneiras: através do fracionamento do plasma humano (produtos derivados de plasma humano), ou através 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 inativação viral e purificação.

Os concentrados **recombinantes** são aqueles desenvolvidos por técnicas de biologia molecular, sendo altamente purificados. Através desta metodologia é possível o desenvolvimento de produtos ainda mais elaborados, como fatores de longa duração na circulação e/ou mais potentes e/ou menos imunogênicos.¹

- **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 a 10 UI/mg de proteína. O método de fracionamento é o de precipitação proteica em série.

b) 2ª geração / Alta pureza: contém 50 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 através 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. Desta 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 contém 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: Este produto é isento na sua síntese e produção de proteínas de origem humana ou de outros animais.³

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**, 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 ao 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).³

O fator IX também está presente em produtos derivados do plasma humano que contém 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. **Não é contemplado pelo Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias da CGSH – MS.**

2. 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. Este 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 onde 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 α 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:

Conforme Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias da CGSH - MS.

Posologia e administração

Conforme Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias da CGSH - MS. 8

3. Antifibrinolíticos

O ácido tranexâmico e o ácido épsilon-aminocapróico são agentes antifibrinolíticos, que agem através de mecanismo competitivo, inibindo a ativação do plasminogênio em plasmina. A plasmina é a principal proteína responsável pela dissolução do coágulo sanguíneo. Os antifibrinolíticos promovem, assim, maior estabilidade do coágulo, sendo bastante utilizados 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-aminocapróico, uma vez que este possui meia-vida plasmática mais curta, menor potência e maior efeito colateral.

8.3.1. Indicações

Conforme Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias da CGSH – MS

Posologia e administração

Conforme Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias da CGSH - MS. ³

8.3.1 FÁRMACO(S)

Fatores de Coagulação Sanguínea

Denominação genérica	Concentração	Apresentação
Complexo protrombínico humano	500 a 600 UI	Frasco - ampola
Complexo protrombínico parcialmente ativado	500 UI	Frasco-ampola
	1000 UI	Frasco-ampola
	2500 UI	Frasco-ampola
Concentrado de Fator VIII para Doença de Von Willebrand	450 a 500 UI	Frasco-ampola
Concentrado de Fator VIII para imunotolerância contendo fator de Von Willebrand	250 UI	Frasco-ampola
	500 UI	Frasco- ampola
Concentrado plasmático de fator IX	200 a 250 UI	Frasco-ampola
	500 a 600 UI	Frasco-ampola
Concentrado plasmático de fator VIII	250 UI	Frasco-ampola
	500 UI	Frasco-ampola
	1000 UI	Frasco-ampola
Concentrado plasmático de fator XIII	250 UI	Frasco-ampola
Concentrado de Fator VII ativado recombinante	1 mg – 50 KUI	Frasco-ampola
	2 mg – 100 KUI	Frasco-ampola
	5 mg – 250 KUI	Frasco-ampola
Concentrado de fator VIII recombinante	250 UI	Frasco-ampola
	500 UI	Frasco-ampola
	1000 UI	Frasco-ampola

Fibrinogênio

Denominação genérica	Concentração	Apresentação
Concentrado plasmático de Fibrinogênio (fator I)	1 g	Frasco

Antifibrinolíticos

Denominação genérica	Concentração	Apresentação
Ácido Tranexâmico	250 mg	comprimido
	Solução injetável 50mg/ml	Frasco-ampola

Vasopressina e análogos

Denominação genérica	Concentração	Apresentação
Desmopressina	4 mcg/ mL	Solução injetável
	15 mcg/mL	

8.3.2 Esquema de Administração

➤ Profilaxia primária:

• Estágio A:

Dose inicial 50 UI/kg do concentrado do fator deficiente uma vez por semana. A dose deverá ser arredondada (para mais ou para menos) para o valor mais próximo daquele disponível nas apresentações existentes.

• Estágio B:

Aumento para 30 UI/Kg duas vezes por semana, se ocorrer **sangramento importante**.

• Estágio C:

Aumento de dose para 25 UI/kg três vezes por semana em dias alternados, se continuar ocorrendo sangramento importante. Se o sangramento persistir, recomenda-se aumentar 5 UI por Kg, sem alterar a frequência, isto é, mantendo a infusão três vezes por semana

Essa avaliação deve ser feita de maneira individualizada e de acordo com os programas terapêuticos vigentes, conforme Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias da CGSH – MS. 4

Obs: A abordagem terapêutica deve ser individualizada

A infusão de fator deve ser feita preferencialmente no período da manhã.

➤ Profilaxia secundária

• Estágio A:

Dose inicial 50 UI/kg do concentrado do fator deficiente uma vez por semana. A dose deverá ser arredondada (para mais ou para menos) para o valor mais próximo daquele disponível nos frascos.

- Estágio B

Aumento para 30 UI/Kg duas vezes por semana, se ocorrer **sangramento importante**.

- Estágio C

Aumento de dose para 25 UI/kg três vezes por semana em dias alternados, se continuar ocorrendo sangramento importante. Se o sangramento persistir, recomenda-se aumentar 5 UI por Kg, sem alterar a frequência, isto é, mantendo a infusão três vezes por semana.

Obs Essa avaliação deve ser feita de maneira individualizada e de acordo com os programas terapêuticos vigentes, conforme Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias da CGSH – MS 4

➤ Profilaxia terciária:

Reposição regular contínua, definida como reposição com intenção de tratar por 52 semanas ao ano e tendo sido tratado por pelo menos 45 semanas ao ano com início após evidência de alteração osteocondral

Essa avaliação deve ser feita de maneira individualizada e de acordo com os programas terapêuticos vigentes, conforme Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias da CGSH – MS 4

Profilaxia periódica ou de curta duração

Existem situações clínicas em que se recomenda o uso de profilaxia intermitente ou de curta duração, que deve ser utilizada com o objetivo de se evitar o ressangramento ou interromper/amenizar as complicações hemorrágicas.

Essa avaliação deve ser feita de maneira individualizada e de acordo com os programas terapêuticos vigentes, conforme Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias da CGSH - MS

Observações:

- O ajuste da dose e esquema no caso do tratamento de profilaxia deve se basear 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 atingiu 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. 6

- *Articulação-alvo*

Articulação-alvo é definida como 3 ou mais hemartroses no período de 6 meses em uma mesma articulação. Neste 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/peso 3 vezes por semana para hemofilia A e concentrado de fator IX 30 UI a 40 UI/kg/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 ou de curta duração não substitui a sinovectomia radioisotópica, que deve ser considerada mediante a não resposta ao esquema de profilaxia de curta duração.

- *Hematomas volumosos (iliopsoas, retroperitonal, síndrome compartimental)*

Quando houver ocorrência de sangramentos extensos, ou complicações graves decorrentes dos mesmos, 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 em 40% a 60%, ou seja, concentrado de fator VIII 20 UI a 30 UI/kg/peso 3 vezes por semana para hemofilia A e concentrado de fator IX 30 UI a 40 UI/kg/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 profilaxia secundária de curta duração.

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 no máximo 3 meses; se espontânea, manter

no mínimo 6 meses e no máximo 12 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).

➤ Tratamento episódico ou sob demanda

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:

Unidades internacionais (UI) de fator IX = peso (kg) x Δ /2

Hemofilia B:

Unidades internacionais (UI) de fator IX = peso (kg) x Δ

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. 4

Observações:

- a) O Δ depende da gravidade do quadro clínico. Assim, verificar a Tabela X para adequação da elevação necessária;
- b) Quando o paciente tiver hemofilia leve, o Δ deve ser calculado como: % de fator a ser elevado - % de fator circulante (basal);
- c) 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 X.

Tabela X. Tratamento das intercorrências hemorrágicas nas hemofilias

Tipo de hemorragia	Nível desejado de reposição de fator VIII		Nível desejado de reposição de fator IX	Duração da reposição, em dias*
	UI/dL	(%)	UI/dL (%)	
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) Manutenção: 15-30 (30-60)		Inicial: 50-80 (50-80) Manutenção: 30-60 (30-60)	1 a 2 3 a 5. Após, manter esquema de profilaxia**
Hematoma iliopsoas com compressão neurológica ou hematoma volumoso ou retroperitôneo	Inicial: 40-50 (80-100) Manutenção: 15-30 (30-60)		Inicial: 60-80 (60-80) Manutenção: 30-60 (30-60)	1 a 2 3 a 7. Após, manter esquema de profilaxia**
Trauma craniano / sistema nervoso central	Inicial: 40-50 (80-100) Manutenção: 25 (50)		Inicial: 60-80 (60-80) Manutenção: 30-40 (30-40)	1 a 7 8 a 21. Após, manter esquema de profilaxia #

Região cervical	Inicial: 40-50 (80-100) Manutenção: 15-25 (30-50)	Inicial: 60-80 (60-80) Manutenção: 30-40 (30-40)	1 a 7 8 a 14
Gastrointestinal	Inicial: 40-50 (80-100) Manutenção: 25 (50)	Inicial: 60-80 (60-80) Manutenção: 30-40 (30-40)	1 a 7 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)
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

Baseado em Hemophilia and vWD: management. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. 1999

* O 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 no máximo 3 meses; se espontânea, manter no mínimo 6 meses e no máximo 12 meses; se for recorrente manter profilaxia secundária 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 a aplicação de gelo são suficientes 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 até 3 meses), além de avaliação para tratamento fisioterápico e consideração de procedimentos locais como sinoviortese radioisotópica. Esta deve ser considerada mediante a não resposta ao esquema de profilaxia após 3 meses. 4

- *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. 4

- *Hemorragia em retroperitônio*

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. 4

- *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-aminocapróico: 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 o sangramento (em geral dose única é suficiente). 4

Outras recomendações:

- compressão externa com gelo
- uso tópico de ácido épsilon-aminocapróico 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, este procedimento deve ser precedido de elevação do fator deficiente a 100%, seguida de 50% por 3 a 5 dias de reposição. 4

- *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-aminocapróico: 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. 4

❖ 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 esfinteriano (bexiga ou intestino);
- Anisocoria com perda da reatividade a luz;
- Drenagem de líquido 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 21º 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 secundária de longa duração. 4

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. 4

➤ *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. 4

➤ *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). 4

➤ *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. 4

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;
- Nas cirurgias ortopédicas, manter a terapia de reposição por até 6 semanas, quando necessário. 4

➤ *Procedimentos invasivos*

As recomendações de dose para reposição nos casos de procedimentos invasivos estão descritos na Tabela 6. 4

Tabela 6. Terapia de reposição para realização de procedimentos invasivos

Procedimento	Reposição para atingir nível desejado de fator VIII, em UI/dL (%)	Reposição para atingir nível desejado de fator IX, em UI/dL (%)	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

➤ *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 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, 2007*.

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/dL (%)	Reposição para atingir nível desejado de fator IX, em UI/dL (%)	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

Manual de Atendimento Odontológico a Pacientes Portadores de Coagulopatias Hereditárias, Ministério da Saúde, 2007

*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, Ministério da Saúde, 2007*

- **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 através 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, realize-se a infusão de dose única de concentrado de fator de 30 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 nestas três amostras, sendo expressa em % UI /Kg pela fórmula:

Nível de FVIII pós – pré infusão x peso (kg)

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 - 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:

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

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

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 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. 4

- **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. Esta terapia tem

como princípio a rapidez da infusão do fator deficiente, que proporcionará alívio da dor, redução da artropatia hemofílica e humanização da assistência. ³

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 sob demanda para todos os pacientes com hemofilia A e B. O número de doses deve ser avaliado individualmente e deve-se levar em consideração, dentre outros aspectos, a gravidade da hemofilia, a gravidade dos sangramentos e o local onde o paciente reside. ⁴

Para instituição do tratamento domiciliar é fundamental o estímulo ao treinamento para auto-infusão e/ou treinamento dos familiares ou pessoas relacionadas 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 próximo ao domicílio do paciente para administração do concentrado de fator.

É imprescindível para todos os pacientes que fazem parte dos programas de tratamento domiciliar a disponibilização de diários ou planilhas de infusão, onde o paciente deverá fazer as anotações referentes aos episódios hemorrágicos e administração de concentrado de fator. Estas planilhas devem ser retornadas ao centro de tratamento de hemofilia (CTH) para nova liberação de doses e registro apropriado. ⁴

- *Orientações para liberação de dose para uso sob demanda*

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, assim como o acesso ao transporte para o deslocamento;

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);

d) Nos casos de hemorragia grave, a recomendação de tratamento com dose domiciliar não se aplica, devendo o paciente procurar Serviço Médico de Urgência;

e) A vinculação do paciente a um CTH é indispensável, devendo o mesmo 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, necessariamente, ser feita mediante prestação de contas das doses utilizadas, através de planilha com número de frascos utilizados e quantidades infundidas (em UI), motivo, data, lote e devolução de frascos e material perfuro-cortante ao CTH. As informações deverão alimentar o sistema Hemovida Web Coagulopatias, 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;

c) 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 pela equipe multiprofissional.

d) O programa de DD poderá ser implantado em todos os CTH do país que preencherem os requisitos para sua implementação.

Recomendações para liberação das doses domiciliares

Hemofilia A

a) Hemofilia A grave: 9 a 12 doses domiciliares,

b) Hemofilia A moderada: 4 a 6 doses domiciliares.

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. 4

Hemofilia B

- a) Hemofilia B grave: 4 a 6 doses domiciliares.
- b) Hemofilia B moderada: 2 a 4 doses domiciliares.
- c) Hemofilia B leve: 1 a 2 doses domiciliares

Para os pacientes com hemofilia e inibidor de alta resposta (título > 5 UB/ml), considerar manter uma a duas doses domiciliares de agente de *bypass* (CCPA: 75 a 100 UI/kg ou FVIIa: 90 a 120 µg/kg), para permitir o tratamento precoce do evento hemorrágico. 4

Liberação das doses domiciliares para tratamento profilático

Hemofilia A e B

a) Hemofilia A grave e moderada com clínica de Hemofilia A grave: 05 a 20 doses, considerando o estágio da profilaxia e respeitando a dose e frequência correspondente;

Hemofilia B

a) Hemofilia B grave e/ou moderada: 05 a 20 doses, considerando o estágio da profilaxia e respeitando a dose e frequência correspondente.

Observação: A liberação das doses fatores de coagulação e outros medicamentos deve considerar o estoque disponível na Fundação Hemocentro de Brasília, podendo haver ajustes pelo Núcleo de Farmácia, com intuito de dar continuidade de tratamento para todos os pacientes atendidos por este CTH.

Todos os produtos distribuídos para os hospitais e dispensados pela FHB aos pacientes, no domicílio ou na instituição, devem estar de acordo com as normas de vigilância sanitária, que incluem: controle dos lotes, validade, conferência de frascos e unidades fornecidas.

As dispensações de concentrado de fator da coagulação subsequentes à primeira dispensação somente serão realizadas mediante a devolução dos frascos vazios, dispensados anteriormente, bem como do material perfuro-cortante usado, com o intuito do descarte em local adequado, de acordo com as normas técnicas, por se **tratar de produto** biológico e para controle do programa. Esta devolução deve ser feita deixando sempre uma reserva de doses de segurança.

O descarte de todo material usado deve ser devidamente registrado pela FHB.

- **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. 7

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 ao aumento da frequência dos sangramentos.

A presença do inibidor é titulada através 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- Ministério da Saúde, 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.

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 estímulo com o fator deficiente. Isto 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 anamnésica). Esta classificação é importante, pois determina a adoção de condutas diferentes no tratamento de hemorragias nos pacientes com inibidores (Tabela 8). 7

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, Ministério da Saúde, 2008. e Imunotolerância – Protocolo de uso de indução de imunotolerância para pacientes com Hemofilia A e inibidor, Ministério da Saúde, 2015.

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 12-24 h	-	-
	Moderado	Dobrar dose usual a cada 12-24 h	-	-
	Grave	Dobrar dose usual a cada 8-12 h	75 a 100 12/12 h	90 a 120 a cada 2-3 h inicialmente
Alta resposta	Leve	-	75 a 100 a cada 24h	90 a 120 a cada 2-3 h (1 a 2 doses)
	Moderado	-	75 a 100 a cada 12-24h	90 a 120 a cada 2-3 h (1 a 4 doses)
	Grave	Dobrar dose usual a cada 8 a 12h se título inibidor < 5 UB e boa recuperação§	75 a 100 12/12h	90 a 120 A cada 2-3 h inicialmente

* 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 título ou perda da recuperação adequada do fator utilizar produto *bypass*.

† A dose recomendada para o tratamento de intercorrências hemorrágicas em pacientes com hemofilia e inibidor é de 90µ/kg EV, em *bolus*, a cada 2 horas (crianças) e 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 FVIIa 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*

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. 4

- *Articulação-alvo*

A definição de articulação-alvo e o tempo de uso da profilaxia secundária de curta duração são os mesmos descritos na sessão 8.3.2. A profilaxia secundária de curta duração não substitui a sinovectomia radioativa, que deve ser considerada mediante a não resposta ao esquema de profilaxia secundária de curta duração.

A dose recomendada de concentrado de CCPA é 75 UI/kg/dia 3 vezes por semana, ou FVIIa 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. 4

- *Hematomas volumosos (iliopsoas, retroperitoneal, síndrome compartimental)*

Quando houver ocorrência de sangramentos extensos, ou complicações graves decorrentes dos mesmos, 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. 4

- *Hemorragia intracraniana*

Nos casos de HIC recomenda-se, após o tratamento adequado da hemorragia, instituir profilaxia secundária de curta duração.

Recomenda-se manter a profilaxia secundária de curta duração até no máximo 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 secundária de longa duração. Em todas estas situações deve-se **sempre** considerar a erradicação do inibidor através da realização de IT.

A dose recomendada de CCPA é 75 UI/kg/dia 3 vezes por semana, ou FVIIa 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. 4

Observação: A realização de imunotolerância (IT) deve ser considerada **para todos os casos que tenham indicação de uso de produtos *bypass*. 10**

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 nestes 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 nesta situação especial.

Acetato de desmopressina – DDAVP

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

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

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

Indicações:

Conforme Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias da CGSH - MS.

Posologia e administração

Conforme Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias da CGSH - MS. 8

Antifibrinolíticos

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

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

Para sangramentos na cavidade bucal, os antifibrinolíticos podem ser usados como bochecho, através da diluição do comprimido em água ou sob forma de pasta, através 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.

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

Os pacientes com hemofilia grave que iniciam a profilaxia primária na infância devem ser estimulados a manter a profilaxia até alcançar a maturidade física, o que ocorre, na maior parte dos pacientes, aos 18 anos de idade. Por isso, a profilaxia deve ser mantida, no mínimo, até a idade de 18 anos. ²

Caso o paciente apresente pico histórico de inibidor superior a 5 UB/mL, confirmado em pelo menos 2 ocasiões com intervalo de 2-4 semanas entre as dosagens, o tratamento deve ser interrompido.

Caso o paciente apresente hipersensibilidade ou inefetividade terapêutica a alguma das medicações utilizadas, o uso daquela marca deve ser descontinuado imediatamente e deve-se proceder a dispensação de outra marca ou produto

9- Benefícios Esperados

- Prevenção e redução de sangramentos;
- Prevenção do desenvolvimento da artropatia hemofílica;
- Redução das sequelas e demais consequências decorrentes de hemartroses ou relacionadas a outros sangramentos;
- Melhor qualidade de vida dos pacientes com hemofilia;
- Redução de custos sociais referentes a eventuais sequelas.

10- Monitorização

➤ Profilaxia primária

Durante o tratamento, o paciente deverá ser acompanhado pela equipe multiprofissional e deverá realizar exames conforme descrição a seguir. Além disso, o paciente/responsável deverá preencher a planilha de infusão domiciliar (**Anexo II**) ou similar que contenha todas as informações constantes no **Anexo II**, mediante toda e qualquer infusão, seja por motivo da profilaxia primária ou para tratamento de evento hemorrágico. Esta planilha deverá ser trazida ao ambulatório periodicamente, para avaliação médica e transcrição dos dados no Sistema Hemovida Web Coagulopatias. 4

➤ Acompanhamento multiprofissional durante o primeiro ano do tratamento

Conforme Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias da CGSH - MS

➤ Acompanhamento laboratorial durante o primeiro ano do tratamento

Conforme Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias da CGSH - MS

➤ Acompanhamento multiprofissional e laboratorial a partir do primeiro ano do tratamento

Observações:

a. Todos os resultados de exames devem ser registrados no Sistema Hemovida Web Coagulopatias.

b. Dos exames laboratoriais:

- Função hepática: transaminases (AST, ALT) e TP;
- Função renal: creatinina sérica;
- Sorologias: as sorologias a serem realizadas na pré-avaliação são: HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, HAV, HCV, HIV. Uma vez imunizados, as sorologias a serem realizadas anualmente são para HCV e HIV. ³

c. Da avaliação músculo-esquelética

Recomenda-se avaliação musculoesquelética antes da inclusão e, pelo menos a cada 12 meses durante todo o tratamento, utilizando o escore conhecido *Hemophilia joint health score* (**Anexo X**). Esta deverá ser realizada idealmente por fisioterapeuta, ortopedista ou fisiatra.

d. Pesquisa e quantificação do inibidor

A pesquisa de inibidor contra os fatores VIII e IX deverá ser realizada de acordo com a conduta preconizada pelo “Manual de diagnóstico de inibidor e tratamento de hemorragias em pacientes com hemofilia congênita e inibidor, Ministério da Saúde, 2008”:

- Imediatamente antes da inclusão;
- A cada 5 a 10 dias até o 50º dia de exposição (DE) ao fator deficiente;
- A cada 3 meses do 51º até 100º DE;
- A cada 6 meses do 101º DE até 5 anos de idade;
- A cada 12 meses após 5 anos de idade;
- Previamente a cirurgias ou procedimentos invasivos;
- Em qualquer ocasião, naqueles pacientes que passaram a não responder à terapia de reposição ou que apresentam aumento da frequência ou gravidade de sangramentos;
- Em pacientes que tenham recebido infusão contínua ou tratamento intensivo (> 35UI/kg/dia) com fator deficiente por mais de cinco dias consecutivos. Nestes casos, recomenda-se testar o inibidor a partir do quinto dia e, em seguida, pelo menos semanalmente, enquanto o paciente estiver em terapia de reposição; ⁴

- Recomenda-se realizar teste para detecção de inibidor antes da troca para outro tipo de concentrado de fator e por pelo menos duas vezes após a troca com intervalo de 2 a 3 meses entre cada teste.
- Para aqueles pacientes que entrarem no esquema de escalonamento de dose, com aumento do número de infusões semanais, deverão ser recalculadas as datas de coleta do inibidor, a partir da data do escalonamento.
- Uma vez detectado inibidor pelos testes de triagem, a quantificação do mesmo é imprescindível, devendo ser utilizado o método Bethesda ou, preferencialmente, o Bethesda modificado (Nijmegen).
- Pacientes, que estejam sob o regime de profilaxia há mais de um ano deverão ter sua proposta terapêutica reavaliada, no mínimo, a cada 6 (seis) meses, com intuito de acompanhar, identificar o andar do tratamento e verificar a necessidade de reajuste de doses. Aqueles em tratamento sob demanda deverão ter sua proposta terapêutica reavaliada, no mínimo, a cada 12 meses. 4

➤ Profilaxia primária

Conduta mediante desenvolvimento de inibidor durante programa de profilaxia

- Conforme Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias da CGSH - MS

11- Acompanhamento Pós-tratamento

Os paciente não recebem alta, uma vez que a coagulopatia é uma condição permanente. Caso o paciente apresente intercorrências moderadas a graves, deverá obedecer o fluxo estabelecido para atendimento no ambulatório ou hospitais de referencia.

12- Termo de Esclarecimento e Responsabilidade – TER

TERMO DE CONSENTIMENTO E RESPONSABILIDADE PARA PROFILAXIA EM HEMOFILIA

Serviço de Referência:

Nome do paciente:

Cartão SUS:

Data de nascimento: ____/____/____

Idade: meses

Número do registro no Hemovida Web Coagulopatias:

Hemofilia: () A () B

Endereço:

Telefone:

Celular:

Fax:

e-mail:

Nome da mãe:

Nome do pai:

TERMO DE CONSENTIMENTO

1. O que é profilaxia primária em hemofilia?

A profilaxia primária (PP) em hemofilia é o nome que se dá ao tratamento que é realizado para pacientes com hemofilia A ou B **grave** de forma profilática, isto é, independentemente de o paciente apresentar sangramento e por tempo prolongado e ininterrupto, isto é, por mais de 45 semanas ao ano. É desejável que a PP se inicie entre a primeira e a segunda hemartrose. A PP é recomendada e reconhecida pela Organização Mundial da Saúde e Federação Mundial de Hemofilia como o tratamento de eleição **para os pacientes que apresentam a forma clínica grave da hemofilia A ou B.**

2. Em que consiste a profilaxia primária em hemofilia?

A PP consiste na infusão de concentrado de fator VIII (para hemofilia A grave) ou fator IX (para hemofilia B grave) antes da ocorrência do sangramento. O paciente recebe a infusão do concentrado do fator 1 a 2 vezes por semana para hemofilia B e 1 a 3 vezes por semana para hemofilia A.

O esquema utilizado será de doses escalonadas, isto é, o paciente começa recebendo infusão do concentrado de fator 1 vez por semana, podendo chegar a 3 vezes por semana. Este escalonamento levará em conta a ocorrência de sangramento. Para tal, o acompanhamento médico será fundamental na definição da dose e frequência semanal.

3. Quem pode participar da profilaxia primária?

Somente poderão iniciar a PP os **pacientes que apresentem clinicamente a hemofilia A ou B, na forma grave**, com idade inferior a 36 meses incompletos. Pacientes com inibidor não poderão ser incluídos. A inclusão dos pacientes será feita pelos médicos do Comitê Técnico em Coagulopatias Hereditárias do Distrito Federal-CTCH.

Assim como para a aplicação da dose domiciliar, haverá necessidade de avaliação favorável da equipe multidisciplinar do ambulatório de referência para o tratamento dos pacientes com coagulopatias hereditárias. Ainda, será necessário treinamento para infusão do concentrado de fator de coagulação que poderá ser infundido em casa (em veia periférica ou por catéter venoso central).

4. Como será feito o acompanhamento do tratamento?

O paciente deverá ser avaliado periodicamente pela equipe do ambulatório de referência para o tratamento dos pacientes com coagulopatias hereditárias até a suspensão da profilaxia primária. Durante o tratamento de PP, o teste de dosagem do inibidor deverá ser realizado com frequência, de acordo com o Protocolo da SES/DF e as recomendações vigentes do Ministério da Saúde. As consultas e orientações devem ser rigorosamente seguidas pelo paciente e responsável.

A cada visita médica o paciente deverá trazer a ficha de uso do fator de coagulação devidamente preenchida com todas as informações solicitadas. Todos os pacientes devem devolver ao centro os frascos vazios dos concentrados de fator, assim como equipo, agulhas e seringas usadas.

5. Quais são as vantagens da profilaxia primária?

A PP, quando seguida da forma recomendada, impede que o paciente com hemofilia grave desenvolva as complicações da doença, secundárias aos sangramentos de repetição, principalmente da artropatia hemofílica que pode levar a deformidades e sequelas motoras irreversíveis.

6. O que deve ser feito para o bom andamento do tratamento?

Para que o tratamento seja bem sucedido, o paciente deverá ter acompanhamento médico periódico, devendo comparecer a todas as consultas agendadas e realizar os testes solicitados. O paciente e seus familiares devem seguir rigorosamente todas as orientações dadas pelos profissionais da equipe multiprofissional.

É essencial a participação e envolvimento do paciente e de sua família. Em caso de qualquer dúvida deve-se contatar o ambulatório de referência para o tratamento dos pacientes com coagulopatias hereditárias.

7. Quais são os riscos da profilaxia primária para o paciente?

Os riscos da PP são os mesmos inerentes ao tratamento da hemofilia sob demanda já ofertada aos pacientes com hemofilia. Estes são: possibilidade de desenvolvimento de inibidor, possibilidade de contaminação com agentes infecciosos transmissíveis pelos concentrados de fator de coagulação e reação alérgica ao produto infundido. Ainda, devido à frequência de infusões, o paciente pode necessitar da instalação de catéter venoso central, caso o acesso de veias periféricas fique dificultado.

8. O que acontece se o responsável se recusar a fazer o tratamento?

O responsável deverá estar ciente dos benefícios da PP e da chance de iniciar o tratamento. Ao se recusar a aderir à PP ele deverá assinar uma declaração recusando o tratamento e isentando o serviço de referência e o Ministério da Saúde da responsabilização de sequelas decorrentes do não uso da PP. Os pacientes que não aderirem à PP serão acompanhados normalmente pelo serviço de referência. **É importante saber que este tratamento não faz parte de um projeto de pesquisa.**

9. Profilaxia após os 18 anos de idade:

Ao completar 18 anos os pacientes serão avaliados pela equipe multiprofissional que indicará a manutenção ou não da PP. Alguns pacientes em PP poderão estender o tratamento por um tempo maior, até o completo desenvolvimento músculo-esquelético ou por outro motivo avaliado pela equipe. O paciente e os responsáveis deverão participar da decisão pela continuidade ou não da PP.

Os pacientes adolescentes e adultos que não se beneficiaram da PP também poderão ser mantidos com a profilaxia, por avaliação da equipe multiprofissional e aprovação do CTCH.

Ao assinar este documento, o paciente/responsável declara que:

- a. Foi devidamente orientado e compreendeu o que é PP e a qual sua função;
- b. Está ciente das potenciais complicações do tratamento;
- c. Está ciente da provável suspensão do tratamento ao completar os 18 anos de idade.

Ao assinar este documento, o paciente/responsável se compromete a:

Cumprir todas as regras do tratamento, incluindo comparecer as consultas agendadas, coletar sangue para exames, devolver ao serviço de referência todo material das infusões

domiciliares (frascos, seringas e agulhas), preencher planilha com dados de infusão domiciliar e não suspender o tratamento sem recomendação médica.

() Sim, aceito participar.

() Não, não aceito.

Motivo: _____

Local e data: _____, ___/___/_____

Nome legível do paciente:

Nome legível do responsável:

Assinatura do responsável:

Testemunhas:

Nome legível

Assinatura

Nome legível

Assinatura

13 - Regulação/Controle/Avaliação pelo Gestor

As ferramentas utilizadas para avaliação dos resultados deste protocolo serão:

- Controle de infusão para avaliar a aderência a profilaxia e intercorrências (**anexo II**)
- Avaliação músculo esquelética para avaliar a condição articular e melhor qualidade de vida (**anexo X**).

14- Referências Bibliográficas

1- SRIVASTAVA, A.; BREWER, A.K.; MAUSER-BUNSCHOTEN, E.P. *et al.* Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation of Hemophilia. Guidelines for the Management of Hemophilia. WFH Guidelines. **Haemophilia**, 19, e1–e47, 2013.

2- **BRASIL**. Protocolo Brasileiro de Profilaxia Primária para Hemofilia Grave / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. Novembro 2011.

3- **BRASIL**. Manual de Tratamento das Coagulopatias Hereditárias / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 76 p, 2006.

4- **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 e Temática – 2ª Ed. – Brasília – Ministério da Saúde, 2015.

5- **WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA**. Guidelines for the Management of Hemophilia. 2nd Edition, 2013.

6- BRASIL. Recomendação Preliminar: Profilaxia Secundária de Curta e Longa Duração em Pacientes com Hemofilia Grave / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. Setembro 2012.

7- BRASIL. Protocolo de Imunotolerância para Tratamento de Pacientes com Hemofilia A e Inibidor / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados, 2011.

8- BRASIL. Orientações sobre O Uso do Acetato de Desmopressina em Hemofilia e Doença de von Willebrand / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília. Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados. Maio 2014.

9- BERNTORP, E.; HALIMEH, S.; GRINGERI, A. et al. Management of Bleeding Disorders in Children. Review Article **Haemophilia**, 18 (Suppl. 2), 15–23, 2012.

10 - BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Imunotolerância: protocolo de uso de indução de imunotolerância para pacientes com hemofilia A e inibidor/ Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015.