

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 N°0000 de data , publicada no DODF N° 0000 de data .

1- Metodologia de Busca da Literatura

1.1 Bases de dados consultadas

Medline/Pubmed; Cochrane; Biblioteca Virtual em Saúde - Ministério da Saúde - Brasil, Biblioteca Virtual – Federação Mundial de Hemofilia

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 13 artigos relevantes no período de 1992 a 2019

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 e 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. A hemofilia leve pode causar manifestações hemorrágicas associadas a traumas maiores ou procedimentos invasivos; Sangramentos prolongados a pequenos traumas ou procedimentos invasivos podem ocorrer na hemofilia de gravidade moderada; nos pacientes com hemofilia grave, sangramentos espontâneos e as hemorragias musculoesqueléticas, principalmente as hemartroses, são as manifestações clínicas mais frequentes.

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 novas, pois na história familiar não há ocorrência de casos em gerações pregressas. ²

No Brasil, em 2016, o número de pacientes com Hemofilia A era de 10.123 pessoas e com hemofilia B era de 1996, dentre os 24228 pacientes com coagulopatias hereditárias. No Distrito Federal, em 2020, estão cadastrados 200 pacientes com Hemofilia A e 56 com Hemofilia B.

A prevenção e o tratamento farmacológico dos sangramentos são realizados com a infusão do fator de coagulação deficiente. São duas as modalidades de tratamento, definidas pela indicação e periodicidade com que é realizada a reposição do fator de coagulação: tratamento episódico (sob demanda) e tratamento profilático. A modalidade de profilaxia é superior ao tratamento sob demanda, pois previne os episódios de sangramentos, evita as artropatias e melhora a qualidade de vida do paciente ³. É a modalidade terapêutica recomendada pela Federação Mundial de Hemofilia (FMH) e Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das principais medidas disponíveis para garantir a integridade física, psíquica e social dos pacientes, possibilitando uma vida plena à pessoa com hemofilia grave. É considerada a única forma de tratamento capaz de prevenir a ocorrência de alterações articulares em pacientes com hemofilia ^{1,4,5}.

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 e orientações gerais.

Tem como objetivo precípua prevenir as manifestações hemorrágicas dos pacientes e, na eventualidade de sangramentos, tratá-las, 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, mediante o preenchimento do Formulário de Solicitação de Exames de Hemostasia (ANEXO I), ou solicitará parecer ao Centro de Referência de Tratamento de Coagulopatias Hereditárias – CRTCH da FHB.

O paciente ou seu responsável deverá comparecer no CRTCH da FHB para agendar sua consulta e/ou exame. O paciente deverá levar o encaminhamento para marcar a consulta, bem como no dia da consulta. No dia da coleta dos exames o paciente receberá um comprovante informando o prazo para entrega dos resultados. 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.

Os pacientes com coagulopatias hereditárias deverão realizar ainda os seguintes exames laboratoriais: provas de função hepática (ALT, AST, γ -GT, fosfatase alcalina), função renal (uréia e creatinina séricas), 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-HIV, Anti-HTLV 1/2, Doença de Chagas e Sífilis⁵.

O Laboratório de Hemostasia da FHB encaminhará os laudos dos exames para o Ambulatório do CRTCH, onde estarão à disposição do paciente e responsáveis. Os médicos do Ambulatório serão responsáveis pela elucidação do diagnóstico de hemofilia ou outra coagulopatia hereditária.

Os pacientes cujos resultados dos exames confirmarem a hemofilia ou coagulopatia hereditária deverão ser seguidos no CRTCH da FHB. Após o primeiro atendimento, serão tomadas as providências necessárias ao acolhimento e acompanhamento ambulatorial multiprofissional do paciente, a fim de que ele receba o tratamento de acordo com o Programa Nacional para Coagulopatias da Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde e com este Protocolo de Atenção Integral do Distrito Federal. 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.

6- Critérios de Inclusão

Para Profilaxia ou Tratamento com Fator VIII ou Fator IX:

- Ter diagnóstico confirmado de Hemofilia A ou B grave (será considerada hemofilia grave se dosagem de fator VIII ou IX for inferior a 2%)
- Ter pesquisa de inibidor negativa ou quantificação de inibidor inferior a 0,6 UB/mL em teste realizado imediatamente antes da inclusão.

7- Critérios de Exclusão

Para a Profilaxia ou Tratamento com Fator VIII ou Fator IX

- 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. Neste caso o paciente será direcionado para tratamento específico do inibidor.
- Não aderir ao tratamento, de acordo com a avaliação da equipe multiprofissional, após trabalho de educação junto ao responsável ou paciente para a compreensão da importância do tratamento, esgotados todos os esforços da equipe.

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 (HR) para cuidados especializados, quando demandados.

Atendimento Ambulatorial

O ambulatório multiprofissional da Fundação Hemocentro de Brasília é, no Distrito Federal, o Centro de Referência de Tratamento de Coagulopatias Hereditárias (CRTCH), 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 ^{1,2}.

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 a avaliação médica, de enfermagem, psicossocial e fisioterápica (musculoesquelética) e deverão ser repetir a avaliação multidisciplinar trimestralmente. 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 condicionamento dos produtos recebidos para o tratamento em domicílio.

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 de Urgência

Os pacientes com hemofilias que necessitem de atendimento de urgência deverão se encaminhar aos Hospitais de Referência (HR), que dispõem de estoque emergencial de concentrados de Fatores de Coagulação. Os pacientes devem procurar o HR mais próximo de sua localização.

Os referidos HR são: Hospital Materno Infantil de Brasília – HMIB (para gestantes e menores de 14 anos); 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, além dos Concentrados de Fator VIII e IX, também concentrados com multímeros de Fator de Von Willebrand, Complexo Protrombínico Parcialmente Ativado e Fator VII ativado recombinante. Caso necessário, para continuidade da assistência após o atendimento de emergência e estabilização clínica, os pacientes deverão ser transferidos de acordo com o que segue:

O Hospital Materno Infantil de Brasília - HMIB receberá crianças de até 14 anos de idade incompletos.

Os casos pediátricos que necessitem de assistência urgente de 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, diretamente ou transferidos de outros HR, os pacientes que tenham 14 anos completos ou mais e que apresentem os seguintes quadros:

- Casos clínicos de sangramento grave com instabilidade hemodinâmica
- Casos clínicos de suspeita ou evidência de sangramento de sistema nervoso central, do sistema urinário, de outros órgãos internos, sangramentos musculares ou volumosos de mucosas
- Trauma ou suspeita de patologias cirúrgicas agudas

Em qualquer situação, o médico que receber o paciente deverá sempre entrar em contato com a Unidade de Hematologia e Hemoterapia (UHH) do HR e com o médico do CRTCH da FHB (no telefone 61 99122-0667) para receber as orientações necessárias 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.

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 hemofilias 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 modalidades de prática esportiva destacam-se a natação, ciclismo, caminhada e musculação ⁶.

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 ⁷. 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:

- Médico hematologista e hematologista pediatra - responsáveis pela avaliação clínica dos pacientes, confirmação do diagnóstico, orientações aos pacientes e familiares, proposta e condução do tratamento conforme programa nacional de coagulopatias hereditárias da CGSH – MS e este Protocolo de Atenção Integral.
- Enfermeiro e técnicos de enfermagem – responsáveis pela avaliação de enfermagem e acompanhamento conforme este Protocolo. 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 e 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; faz visitas domiciliares aos pacientes, juntamente com o farmacêutico e/ou o psicólogo, 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; 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 radiosinoviotese e cirurgias no HBDF.
- Fisioterapeuta – realiza a avaliação fisioterápica e acompanhamento conforme este Protocolo; 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; orientam-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; orienta pacientes e responsáveis em relação à profilaxia bucal; realiza ambulatoriamente 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; 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 controle dos estoques dos medicamentos; encaminha para descarte correto os frascos utilizados de medicamentos e os materiais perfuro-cortantes utilizados na infusão, na FHB ou na residência dos pacientes; é o gestor do Sistema Hemovida Web Coagulopatias no DF.

8.3 Tratamento Farmacológico

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.

8.3.1Fármaco(s)

Denominação genérica	Concentração	Apresentação
Complexo Protrombínico Humano (CCP)	500 UI	Frasco - ampola
Complexo Protrombínico Parcialmente ativado (CCPA)	500 UI	Frasco-ampola
	1000 UI	Frasco-ampola
	2500 UI	Frasco-ampola
Concentrado de Fator VIII para Doença de Von Willebrand	500 UI	Frasco-ampola
Concentrado plasmático de Fator IX	250 UI	Frasco-ampola
	500 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	1 mg – 50 KUI	Frasco-ampola

ativado recombinante	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	

- *Os fármacos utilizados são todos fornecidos pelo Ministério da Saúde e esta relação poderá sofrer alterações de acordo com modificações dos protocolos hoje existentes para os programas do Ministério.



8.3.2 Esquema de Administração

Profilaxia:

Por convenção, define-se como Profilaxia Primária (PP) é aquela iniciada antes de uma segunda hemartrose e antes dos 36 meses de idade. Sempre que possível a PP deve ser instituída antes da primeira hemartrose ou sangramento clinicamente significativo. Por ser instituída anteriormente a sangramentos clinicamente significativos, é a modalidade profilática de escolha^{2-5,8-10}. **A Profilaxia deve ser mantida continuamente, sem limites de idade.**

Quando instituída após uma segunda hemartrose ou sangramento clinicamente significativo ou, ainda, após os 36 meses de vida, a profilaxia é convencionalmente chamada de secundária (na ausência de sequelas articulares) ou terciária (na presença delas).

A posologia da profilaxia inicial deve ser:

- 25 a 30 UI/kg do concentrado do fator deficiente, 2 a 3 vezes na semana. A infusão de fator deve ser feita preferencialmente no período da manhã.

O esquema posológico acima deve, sempre que possível, ser individualizado, com base nas características do paciente (como idade, facilidade de acesso venoso, fenótipo de sangramentos, nível de atividades, etc...) e testes laboratoriais (como farmacocinética).^{11,12}

Pode-se optar por iniciar a profilaxia com dose única semanal de 50U/kg (por exemplo, em casos de crianças pequenas com dificuldades de acesso venoso e em situações de treinamento inicial dos responsáveis pela infusão domiciliar), mas deve-se, tão logo seja possível, escalonar para o mínimo de duas doses semanais, **mesmo na ausência de sangramento.**

Os pacientes que eventualmente estiverem em uso da dose mínima de 25 UI/kg duas vezes por semana e que, mesmo assim, apresentem hemartrose ou outro sangramento clinicamente significativo, devem ser escalonados para 25-30 UI/kg três vezes por semana.

A partir do regime de 25 a 30 UI/kg três vezes por semana, quando ocorrer sangramentos, os casos devem ser avaliados individualmente, incluindo a pesquisa de inibidores. Na ausência destes, deve-se proceder o aumento da frequência das doses (para dias alternados) e o aumento progressivo da dose (em torno de 5 UI/kg/dose, sendo a dose máxima 50 UI/kg), até que o esquema esteja adequado para prevenir os episódios hemorrágicos.

Tratamento episódico ou sob demanda

Em caso de sangramentos, 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, peso de 50 kg e indicação de 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.(2)

Observações:

- a) O Δ depende da gravidade do quadro clínico. Assim, verificar a Tabela I 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 I.

Tabela I. 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 ilio- psoas sem compressão neurológica	Inicial: 25-40 (50-80) Manutenção: 15-30 (30-60)	Inicial: 50-80 (50-80) Manutenção: 30-60 (30-60)	Inicial: 1 a 2 Manutenção: 3 a 5. Após, manter esquema de profilaxia**
Hematoma de ilio- psoas com compressão neurológica ou hematoma volumoso ou retroperitônio	Inicial: 40-50 (80-100) Manutenção: 15-30 (30-60)	Inicial: 60-80 (60-80) Manutenção: 30-60 (30-60)	Inicial: 1 a 2 Manutenção: 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)	Inicial: 1 a 7 Manutenção: 8 a 21. Após, manter esquema de profilaxia #
Região cervical	Inicial: 40-50 (80-100) Manutenção: 15-25 (30-50)	60-80 (60-80) Manutenção: 30-40 (30-40)	Inicial: 1 a 7 Manutenção: 8-14
Gastrointestinal	Inicial: 40-50 (80-100) Manutenção: 25 (50)	Inicial: 60-80 (60-80) Manutenção: 30-40 (30-40)	Inicial: 1-7 Manutenção: 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 cortocontuso	0-25 (0-50)	0-40 (0-40)	Dose única
Ferimento profundo	15-25 (30-50)	30-50 (30-50)	1 a 5

Fonte: *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

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 de 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, além da Profilaxia Farmacológica, deve-se instituir tratamento fisioterápico e consideração de procedimentos locais como sinoviortese radioisotópica. Esta deve ser considerada mediante a não resposta ao esquema de profilaxia com duração superior a 3 meses.²

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 reforçar a necessidade de profilaxia 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. ²

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. ²

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 na dose de 15-20 mg/kg/dose de 8/8 horas, via oral, durante 3 a 7 dias ou ácido Épsilon-Amino-capróico na 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). ²

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.²

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 o 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 atividade do fator deficiente de 80% a 100% ao dia até descartar sangramento.

São sinais e sintomas neurológicos indicativos de possível hemorragia intracraniana:

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

Para propedêutica de hemorragia intracraniana realizar:

- Avaliação neurológica;
- Tomografia computadorizada (TC) ou Ressonância Magnética (RM);
- Quando houver necessidade de punção líquórica, realizar reposição para elevar o fator deficiente para 80% a 100%, imediatamente antes da punção. ⁴

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. Retomar, após tratamento do episódio agudo e recuperação do paciente, profilaxia de longa duração.

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. ²

a. Cirurgias de pequeno porte

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

No Pré-operatório: realizar reposição de fator VIII ou IX para elevar para 50% a 80% imediatamente antes do procedimento.

No 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. ²

b. 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).

No Pré-operatório: realizar reposição de fator VIII ou IX para elevar o fator deficiente a 100% imediatamente antes do procedimento.

No 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).²

c. 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)

No Pré-operatório: realizar reposição de fator VIII ou IX para elevar o fator deficiente a 100% imediatamente antes do procedimento.

No 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.²

Cuidados nos pós-operatórios

- 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 2.

Tabela 2. 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

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Manual De Hemofilia. 2015. 80 p

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 3

Tabela 3. 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

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Manual De Hemofilia. 2015. 80 p

* 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, realizada 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.

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:

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

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.²

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 acesso à dose domiciliar tem como princípio a rapidez da infusão do fator deficiente, que proporcionará alívio da dor, redução da artropatia hemofílica e humanização da assistência³. O tratamento episódico hemorrágico ou sob demanda pode ser necessário, mesmo que o paciente esteja no programa de profilaxia.

De maneira geral são liberadas doses de concentrado de fator suficientes para elevar o nível plasmático do fator deficiente para 30% a 40%. Para os pacientes que estão no programa de profilaxia, serão liberadas doses correspondentes às doses da profilaxia, caso estas doses sejam superiores a 30 a 40%. O número de doses deve ser avaliado individualmente e deve-se levar em consideração, dentre outros aspectos, a gravidade da hemofilia, histórico de sangramentos e o local onde o paciente reside.²

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

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 para administração do concentrado de fator por profissionais das Unidades Básicas de Saúde próximo ao domicílio do paciente.

A liberação de doses domiciliares subsequentes deverá, necessariamente, ser feita mediante prestação de contas das doses utilizadas, através do diário de infusão, com número de frascos utilizados e quantidades infundidas (em UI), motivo, data, lote e devolução de frascos e material perfuro-cortante ao CRTCH. As informações deverão alimentar o sistema Hemovida Web Coagulopatias, sendo os pacientes/cuidadores e o CRTCH os responsáveis pela correta prestação de contas;

Recomendações para liberação das doses domiciliares para os pacientes submetidos a tratamento sob demanda:

- Hemofilia A: 5 doses domiciliares
- Hemofilia B: 5 doses domiciliares

Para os pacientes com Hemofilia A leve deve-se considerar tratar com DDAVP as hemorragias de leve a moderada intensidade em pacientes responsivos a medicação;

Liberação das doses domiciliares extras para pacientes em esquema de profilaxia:

- Hemofilia A: 02 doses extras
- Hemofilia B: 02 doses extras

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 CRCTH.

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.¹³

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.

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 se mantém níveis persistentemente ≤ 5 UB/ml apesar de constantes/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 ocorrida 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 4).

13

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 4. 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	FVIIa R [†]
				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

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Manual De Hemofilia. 2015. 80 p

* 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 da atividade 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.²

Articulação-alvo

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.²

Hematomas volumosos (iliopsoas, retroperitoneal, síndrome compartimental)

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. A escolha do produto bypass dependerá da resposta clínica do paciente ao uso desses produtos.²

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.²

Observação: A realização de imunotolerância (IT) deve ser considerada para todos os casos que tenham indicação de uso de produtos bypass.¹³

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.

8.3.3 Tempo de Tratamento – Critérios de Interrupção

A Profilaxia deve ser mantida continuamente, independente da idade do paciente.

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.^{14, 15}

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

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 o diário de infusão domiciliar, mediante toda e qualquer infusão, seja por motivo da profilaxia primária ou para tratamento de evento hemorrágico. O diário de infusão deverá ser trazido ao ambulatório periodicamente, para avaliação médica e transcrição dos dados no Sistema Hemovida Web Coagulopatias.

11- Acompanhamento Pós-tratamento

Acompanhamento multiprofissional durante a profilaxia

Conforme Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias da CGSH – MS

- Todos os resultados de exames devem ser registrados no Sistema Hemovida Web Coagulopatias.
- Exames laboratoriais periódicos: Hematológico, Função hepática: transaminases (AST, ALT) e TP; Função renal (creatinina sérica) e Sorologias: HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, HAV, HCV, HIV. (Uma vez imunizados, as sorologias a serem realizadas anualmente são para HCV e HIV).³

- Avaliação músculo-esquelética

Recomenda-se avaliação musculoesquelética antes da inclusão e, pelo menos a cada 06 meses durante todo o tratamento, utilizando-se o escore conhecido *Hemophilia joint health score*. Esta deverá ser realizada idealmente por fisioterapeuta, ortopedista ou fisiatra.

- 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;
- 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.

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).

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

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
- Avaliação músculo esquelética para avaliar a condição articular e melhor qualidade de vida

14- Referências Bibliográficas

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2012;1–47.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Manual De Hemofilia. 2015. 80 p.
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Rieske B, Hacker MR, Kilcoyne R. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357(6):535–44.
4. Kizilocak H, Young G. Diagnosis and treatment of hemophilia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2019;17(6):344–51.
5. Brasil. Ministerio da Saude. Secretaria de Atencao a Saude. Departamento de Atencao Especializada. Anexo da Portaria Nº 364, De 6 De Maio De 2014: PROTOCOLO DE USO DE PROFILAXIA PRIMÁRIA PARA HEMOFILIA GRAVE. 2014.
6. Ross C, Goldenberg N a, Hund D, Manco-Johnson MJ. Athletic participation in severe hemophilia: bleeding and joint outcomes in children on prophylaxis. *Pediatrics*. 2009;124(5):1267–72.
7. Brasil. Ministerio da Saude. Secretaria de Atencao a Saude. Departamento de Atencao Especializada. Hemofilia congenita e inibidor: manual de diagnostico e tratamento de eventos hemorragicos. 2008. 56 p.
8. Berntorp E, Halimeh S, Gringeri A, Mathias M, Escuriola C, Pérez R. Management of bleeding disorders in children. *Haemophilia*. 2012;18(SUPPL. 2):15–23.
9. Feldman BM, Rivard GE, Babyn P, Wu JKM, Steele M, Poon MC, et al. Tailored frequency-escalated primary prophylaxis for severe haemophilia A: results of the 16-year Canadian Hemophilia Prophylaxis Study longitudinal cohort. *Lancet Haematol*. 2018;5(6):e252–60.
10. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med*. 1992;232(1):25–32.
11. Croteau SE, Callaghan MU, Davis J, Dunn AL, Guerrero M, Khan O, et al. Focusing in on use of pharmacokinetic profiles in routine hemophilia care. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(3):607–14.
12. Iorio A, Iserman E, Blanchette V, Dolan G, Escuriola Ettingshausen C, Hermans C, et al. Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement. *Haemophilia*. 2017;23(3):e170–9.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. PROTOCOLO DE USO DE INDUÇÃO DE IMUNOTOLERÂNCIA PARA PACIENTES. 2015. 70 p.
14. Blanchette VS, Manco-Johnson MJ, Santagostino E, Ljung R. Optimizing factor prophylaxis for the haemophilia population: where do we stand? *Haemophilia*. 2004, 10, (Suppl. 4), 97–104.
15. Fernandes S, Carvalho M, Lopes M, Araújo F. Impact of an Individualized Prophylaxis Approach on Young Adults with Severe Hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:785–789.