

LINHA DE CUIDADO

COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS: HEMOFILIA
E DOENÇA DE VON WILLEBRAND





Governo do Estado do Espírito Santo

Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo

Subsecretaria de Estado de Atenção à Saúde

Gerência de Políticas e Organização das Redes de Atenção à Saúde

**LINHA DE CUIDADO COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS:
HEMOFILIA E DOENÇA DE VON WILLEBRAND**

Vitória-ES, 2023

Governador do Estado do Espírito Santo

José Renato Casagrande

Secretário de Saúde do Estado do Espírito Santo

Miguel Paulo Duarte Neto

Subsecretário de Estado de Atenção à Saúde

José Tadeu Marino

Gerente de Políticas e Organização das Redes de Atenção à Saúde

Daysi Koehler Behning

Chefe do Núcleo Especial de Atenção Primária

Maria Angélica Callegario Vieira

Chefe do Núcleo Especial de Atenção Especializada

Ozinelia Pedroni Batista

AUTORES

Alessandra Nunes Loureiro Prezotti

Médica Hematologista – Referência Técnica do Serviço de Coagulopatias do
Hemocentro do Espírito Santo

Alexandre Pedreira

Médico Nefrologista – Referência Técnica da Rede de Doenças Crônicas do Núcleo
de Atenção Especializada (GEPORAS)

Alice Pignaton Naseri

Médico Nefrologista – Referência Técnica da Rede de Doenças Crônicas do Núcleo
de Atenção Especializada (GEPORAS)

Camila Spagnol

Médico Nefrologista – Referência Técnica da Rede de Doenças Crônicas do Núcleo
de Atenção Especializada (GEPORAS)

Joszilene Teodoro de Jesus

Enfermeira – Referência Técnica da Rede de Doenças Crônicas do Núcleo de
Atenção Especializada (GEPORAS)

Juliana Souza Mario Duarte

Médica Hematologista – Referência Técnica do Serviço de Coagulopatias do
Hemocentro do Espírito Santo

Margareth Pandolfi

Cirurgiã Dentista – Referência Técnica da Rede de Doenças Raras do Núcleo de
Atenção Especializada (GEPORAS)

Maria do Perpétuo Socorro Vendramini Orletti

Farmacêutica- Bioquímica - Referência Técnica do Serviço de Coagulopatias do
Hemocentro do Espírito Santo

APRESENTAÇÃO

Uma Linha de Cuidado caracteriza-se por padronizações técnicas que explicitam informações relativas à organização da oferta de ações de saúde no sistema, descrevem rotinas do itinerário do paciente, contemplando informações relativas às ações e atividades de promoção, prevenção, tratamento e reabilitação, a serem desenvolvidas por equipe multidisciplinar em cada serviço de saúde e viabilizam a comunicação entre as equipes, serviços e usuários de uma Rede de Atenção à Saúde (RAS), com foco na padronização de ações, organizando um *continuum* assistencial.

Tem como objetivo específico orientar o serviço de saúde de forma a centrar o cuidado na pessoa e em suas necessidades; demonstrar fluxos assistenciais com planejamentos terapêuticos seguros nos diferentes níveis de atenção; e, estabelecer o percurso assistencial ideal dos indivíduos nos diferentes níveis de atenção de acordo com suas necessidades.

Esta Linha de Cuidado e o Fluxo assistencial consequente têm como objetivo organizar a Atenção à saúde da pessoa com Coagulopatias Hereditárias, em especial, Hemofilia e Doença de Von Willebrand (DVW) quando do diagnóstico, tratamento e seguimento, com fins à Integralidade e à Longitudinalidade do Cuidado de pessoas com Hemofilia e DVW acompanhados nos Serviços e Centros de Referência (CRs) da Secretaria de Saúde do Espírito Santo (SESA-ES), de acordo com bases científicas vigentes. Tem como público-alvo, usuários e profissionais da saúde que atuam no acompanhamento da Atenção Primária à Saúde (APS) e da Atenção Especializada Ambulatorial e Hospitalar.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ACS	Agente Comunitário de Saúde
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
APS	Atenção Primária Saúde
CR	Centro de Referência
CCP	Concentrado de complexo protrombínico
CCPA	Complexo Protrombínico Parcialmente Ativado
CGSH	Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados
CHR	Coagulopatias Hereditárias Raras
DATSUS	Departamento de Informática do SUS
DDAVP	Acetato de Desmopressina
DVW	Doença de Von Willebrand
ESF	Equipe de Saúde da Família
FI	Fator I da coagulação ou fibrinogênio
FMH	Federação Mundial de Hemofilia
FII	Fator II da coagulação
FIX	Fator IX da coagulação
FT	Fator Tecidual
FV	Fator V da coagulação
FVII	Fator VII da coagulação
FVIII	Fator VIII da coagulação
FVW	Fator de von Willebrand
FVW:RCo	Fator de von Willebrand:Cofator de Ristocetina

FX	Fator X da coagulação
FXI	Fator XI da coagulação
FXII	Fator XII da coagulação - fator Hageman
FXIII	Fator XIII da coagulação
FMH	Federação Mundial de Hemofilia
FISH	<i>Flexion, Internal Rotation, and Hip Extension</i>
HEMOES	Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia
HAV	Vírus da Hepatite A
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HJHS	<i>Hemophilia Joint Health Status</i>
HK	Cininogênio de alto peso molecular
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ISTH	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pronto Atendimento
PK	Precalicroína
RAMI	Rede de Atenção Materno Infantil
RAPS	Rede de Atenção Psicossocial
RAS	Redes de Atenção à Saúde
RASB	Rede de Atenção à Saúde Bucal
RCPCD	Rede de Cuidado à Pessoa com Deficiência
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada

RF	Regulação Formativa
RUE	Rede de Urgência e Emergência
SESA	Secretaria de Estado da Saúde
SAMU	Serviço Móvel de Urgência
SC	Via subcutânea
SIADH	Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético
SR	Serviço de Referência
SUS	Sistema Único de Saúde
TP	Tempo de Protrombina
TS	Tempo de Sangramento
TTPa	Tempo de tromboplastina parcial ativada
UB/mL	Unidades Bethesda/mililitro
UBS	Unidade Básica de Saúde
UI	Unidade Internacional
UPA	Unidade de Pronto Atendimento
USF	Unidade de Saúde da Família

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	
1.1. Epidemiologia.....	
1.2. Fisiopatologia.....	
1.3. Sinais e Sintomas.....	
2. DIAGNÓSTICO	
2.1. Diagnóstico Clínico.....	
2.2. Diagnóstico Laboratorial.....	
2.3. Principais Complicações.....	
3. TRATAMENTO.....	
4. ORGANIZAÇÃO DA REDE ASSISTENCIAL.....	
4.1. Atenção à Saúde das Pessoas Portadoras de Hemofilia na APS.....	
4.2. O Papel da Equipe Multiprofissional na APS.....	
4.3. Atenção à Saúde das Pessoas Portadoras de Hemofilia/DVW na Atenção Especializada.....	
4.4. A Transversalidade da Hemofilia nas RAS.....	
4.5. Pontos de Atenção da Linha de Cuidado.....	
4.6. Fluxo Geral do Paciente na Linha de Cuidado.....	
5. REGULAÇÃO.....	
6. ARTICULAÇÃO INTERSETORIAL.....	
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	
REFERÊNCIAS.....	

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Coagulopatias hereditárias raras: herança e prevalência.....
- Tabela 2.** Classificação da gravidade da hemofilia em relação ao nível plasmático do fator VIII ou fator IX e manifestações hemorrágicas.....
- Tabela 3.** Incidência (%) de manifestações hemorrágicas em pacientes com DVW e em controles normais.....
- Tabela 4.** Frequência estimada dos sangramentos na hemofilia.....
- Tabela 5.** Características dos eventos hemorrágicos que podem sugerir o diagnóstico de DVW de acordo com a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH).....
- Tabela 6.** Diagnóstico diferencial das coagulopatias.....
- Tabela 7.** Resultados dos testes laboratoriais nos vários tipos e subtipos de DVW.....
- Tabela 8.** Tratamento dos episódios hemorrágicos com a presença de inibidor.....
- Tabela 9.** Definições das modalidades de tratamento de reposição de fator.....
- Tabela 10.** Tratamento das intercorrências hemorrágicas nas hemofilias.....
- Tabela 11.** Terapia de reposição para realização de procedimentos invasivos.....
- Tabela 12.** Recomendações sobre o uso de fatores de coagulação para tratamento odontológico.....
- Tabela 13.** Doses recomendadas de concentrado de FVIII/FVW em pacientes não responsivos ao DDAVP.....
- Tabela 14.** Opções terapêuticas nos diferentes tipos e subtipos da DVW.....
- Tabela 15.** Principais produtos de substituição licenciados para o tratamento da DVW.....

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Representação esquemática do modelo da coagulação baseado em superfícies celulares, fases de iniciação, amplificação e propagação até ativação da fibrina.....
- Figura 2.** Fluxograma encaminhamento para diagnóstico da hemofilia ou DVW.....
- Figura 3.** Fluxograma encaminhamento para tratamento da hemofilia ou DVW.....
- Figura 4.** Fluxo de encaminhamento em caso de intercorrência hemorrágica.....

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Serviço de Referência, Regulação.....

1. INTRODUÇÃO

As hemofilias A e B e a Doença de Von Willebrand (DVW) são as coagulopatias hereditárias mais comuns e, juntas, correspondem a 95% dos casos. As 5% restantes são conhecidas como coagulopatias hereditárias raras (CHR). Estas incluem: as alterações do fibrinogênio, protrombina, fatores V, VII, X, XI, XIII, deficiência combinada de fatores dependentes da vitamina K e deficiência combinada dos fatores V e VIII. As deficiências de fator (F) XII (fator Hageman), Precalicroína (PK), e Cininogênio de alto peso molecular (HK), embora caracterizadas por tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) prolongado, não apresentam manifestação hemorrágica. Entretanto, devido à alteração do TTPa, fazem parte do diagnóstico diferencial das coagulopatias hereditárias.

A prevalência das CHR, na forma homozigota, varia entre 1 caso em cada 2 milhões de habitantes, para as deficiências de protrombina e de FXIII, até 1 caso em cada 500.000 habitantes, para a deficiência de FVII (Tabela 1). Exceções a essas prevalências muito baixas são observadas nos países com grande comunidade judaica (onde a deficiência de FXI é prevalente) e países do Oriente Médio, onde são comuns os casamentos consanguíneos.

Tabela 1. Coagulopatias hereditárias raras: herança e prevalência

Coagulopatias Hereditárias Raras	Herança	Prevalência
Disfibrinogenemia	Autossômica recessiva ou dominante	1/1.000.000
Afibrinogenemia	Autossômica recessiva	1/1.000.000
Deficiência de Fator II	Autossômica recessiva	1/2.000.000
Deficiência de Fator V	Autossômica recessiva	1/1.000.000
Deficiência de Fator VII	Autossômica recessiva	1/500.000
Deficiência de Fator X	Autossômica recessiva	1/1.000.000
Deficiência de Fator XI	Autossômica recessiva	1/1.000.000
Deficiência de Fator XIII	Autossômica recessiva	1/2.000.000
Deficiência combinada de FV e FVIII	Autossômica recessiva	1/2.000.000
Deficiência de fator de coagulação dependente de vitamina K	Autossômica recessiva	1/2.000.000
Deficiência de Fator XII, PK, HK	Autossômica recessiva	Desconhecido

Fonte: Manucci, Duga e Peyvandi (2004)

A Hemofilia é uma doença hemorrágica hereditária ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência ou anormalidade da atividade coagulante do fator VIII (hemofilia A) ou do fator IX (hemofilia B).

Atinge, em sua maioria, pessoas do sexo masculino, sendo transmitida pelos genes da mãe em cerca de 70% dos casos, por meio do cromossomo X. Os outros 30% dos casos são causados por mutação genética na mãe ou no feto e não têm ligação com a hereditariedade. Considerando que o gene afetado encontra-se no cromossomo X, todas as filhas de homens com hemofilia são portadoras obrigatórias, mas os filhos não têm o gene causador da doença (recebem o cromossomo Y do pai). Os filhos das mulheres portadoras têm 50% de chance de desenvolver a doença.

A DVW é um distúrbio hemorrágico resultante de defeito quantitativo e/ou qualitativo do fator Von Willebrand (FVW). A DVW pode ser hereditária ou adquirida, sendo esta forma rara, secundária a doenças malignas (principalmente doenças linfó e mieloproliferativas), doenças autoimunes, dentre outras. Mais comumente, a DVW é uma doença genética congênita, transmitida como caráter autossômico, resultante de mutações no gene que codifica o FVW, que está localizado no braço curto do cromossomo 12, porção 12p12.

Nesta linha de cuidado, será focado o atendimento das pessoas com Hemofilia A, B e DVW devido a maior prevalência destas doenças.

1.1. Epidemiologia

A prevalência estimada da Hemofilia é de aproximadamente um caso em cada 5.000 a 10.000 nascimentos do sexo masculino para a hemofilia A, e de um caso em cada 30.000 a 40.000 nascimentos do sexo masculino para a hemofilia B. A hemofilia A é mais comum que a hemofilia B e representa cerca de 80% dos casos.

A DVW é o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum, acometendo de 0.1% a 1% da população geral. Contudo, quando são investigados pacientes com sintomas hemorrágicos, a prevalência encontrada é de 30 a 100 casos/1.000.000, que é semelhante à da hemofilia A. A DVW acomete igualmente ambos os sexos, porém as mulheres têm maior probabilidade de ter a doença diagnosticada devido às manifestações hemorrágicas no período menstrual e parto.

No Brasil até 2021, havia 11.141 pessoas com hemofilia A, 2.196 com hemofilia B e 10.231 pessoas com DVW. No Espírito Santo, dados de novembro de 2023, observa-se registrado no sistema de Coagulopatias do Ministério da Saúde (MS), 1020 pessoas portadoras de coagulopatias, sendo 312 com Hemofilia A, 109 com Hemofilia B, 215 com DVW e 384 com outras coagulopatias.

Conforme dados do MS, de 2021, havia 10.231 pacientes com diagnóstico de DVW cadastrados no Sistema Hemovida Web Coagulopatias. Destes, somente 2.399 (23,4%) apresentavam diagnóstico de subtipo: 1.742 (72,6%), 239 (10%), 98 (4%), 72 (3%), 19 (0,8%), 224 (9,4%) e 5 (0,2%) classificados como subtipos 1, 2A, 2B, 2N, 2M, 3 e plaquetário, respectivamente. Embora os tipos 1 e 2 estejam dentro das prevalências relatadas na literatura mundial, o tipo 3 encontra-se acima da mesma, muito provavelmente devido ao fato deste ser um subtipo com manifestações graves sendo, portanto, mais frequentemente diagnosticado.

1.2 Fisiopatologia

Hemofilia

A coagulação do sangue compreende uma série de reações bioquímicas sequenciais envolvendo a interação de proteínas, comumente referidas como fatores de coagulação, além de elementos como as plaquetas e íons. Em condições fisiológicas, as células endoteliais, que revestem os vasos sanguíneos, expressam substâncias com propriedades anticoagulantes.

Na fase de iniciação do processo da coagulação, células que expressam o Fator Tecidual (FT) em suas membranas são expostas aos componentes do sangue, incluindo fatores de coagulação e mediadores inflamatórios no sítio da lesão. O FT, liga-se ao FVII presente no sangue, ativando-o em FVIIa formando o complexo FVIIa/FT, responsável pela ativação de pequenas quantidades de FIX e FX. O FXa ativa o FV a FVa, o qual atua como cofator no complexo protrombinase FXa/FVa para conversão da protrombina (FII) à trombina (IIa). Nesse momento, a quantidade de trombina formada não é suficiente para provocar a estabilização do agregado plaquetário, porém realiza papel essencial na ativação do FVIII e na formação de maiores quantidades de FVa por feedback positivo, que constituem a fase de amplificação do processo.

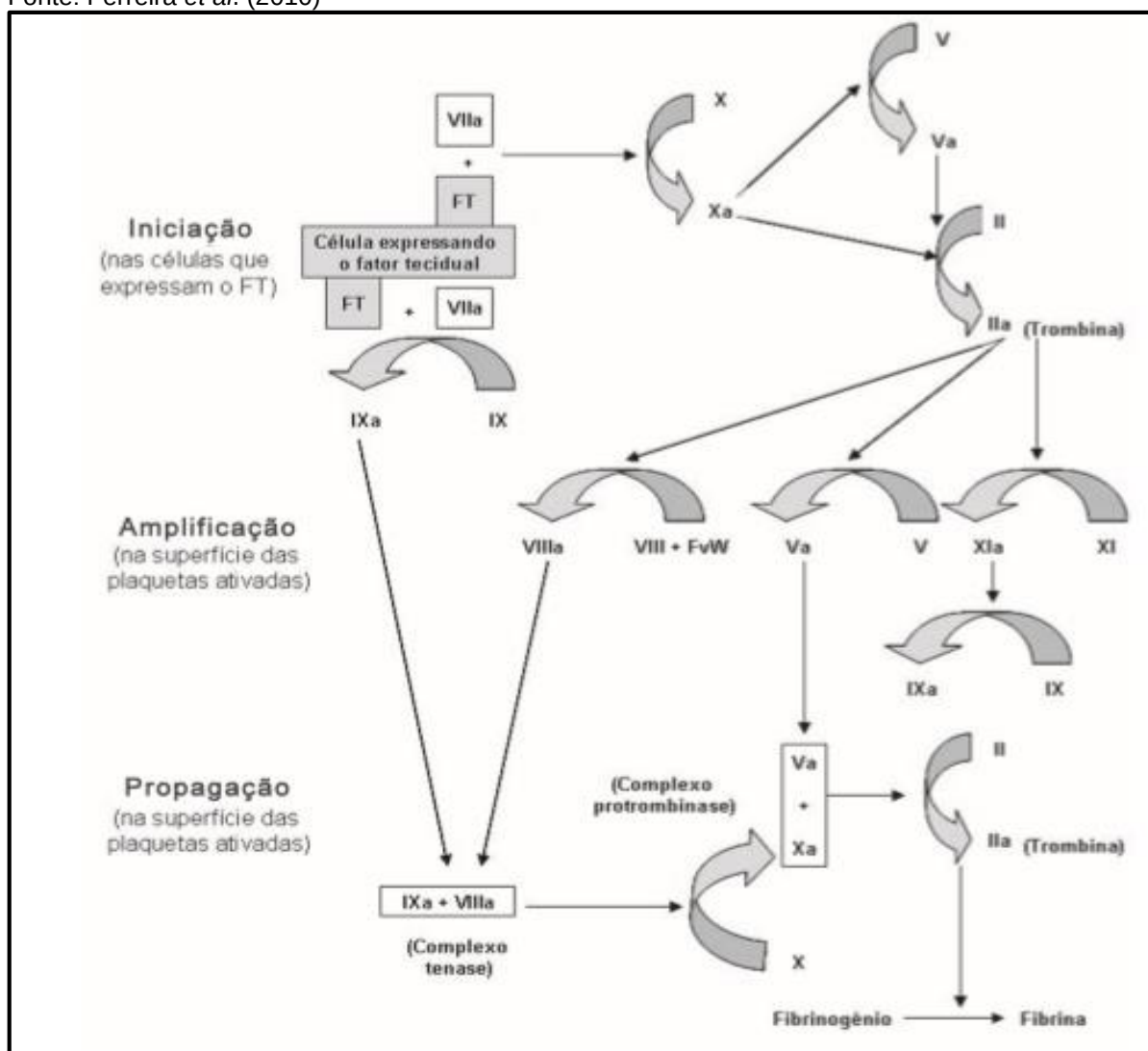
O processo da coagulação segue para a fase de amplificação somente quando há lesão vascular, permitindo que plaquetas e FVIII (ligado ao FvW) entrem em contato com o tecido extra vascular onde se aderem às células que expressam FT. O complexo FVIII/FvW é dissociado, permitindo o FvW mediar a adesão e agregação plaquetária no sítio da lesão. Além disso, pequenas quantidades de trombina ativam o FXI a FXIa na superfície da plaqueta durante essa fase. A ativação do FXI pela trombina na superfície das plaquetas explica porque o FXII não é necessário para a hemostasia normal. Simultaneamente, por mecanismos quimiotáticos, os fatores mencionados são atraídos à superfície das plaquetas onde se inicia rapidamente a fase de propagação.

A fase de propagação é caracterizada pelo recrutamento de um grande número de plaquetas para o sítio da lesão e pela produção dos complexos tenase e protrombinase na superfície das plaquetas ativadas. Os fatores VIIIa e IXa formam

o complexo tenase, que ativa mais FXa para formar maior quantidade do complexo protrombinase, que por sua vez é capaz de formar trombina suficiente para conversão de fibrinogênio em fibrina, a qual forma polímeros que estabilizam o tampão plaquetário. Quando formado, o coágulo de fibrina é frágil e friável, devendo, então, ser estabilizado pela ação do FXIII (fator estabilizador da fibrina).

Na deficiência de um destes fatores de coagulação pode ocasionar doenças hemorrágicas, ou coagulopatias. As hemofilias A e B, juntamente com a DVW, são as coagulopatias hereditárias de maior prevalência na população mundial e resultam em sangramentos prolongados. O modelo baseado na superfície celular não sugere que o fator Xa gerado pelo complexo FT/VIIa seja insuficiente na hemofilia, mas que este ocorre "insuficientemente" na superfície das células. O complexo FIXa/FVIIIa ativa o fator X na superfície das plaquetas durante a fase de propagação; entretanto, o FT/FVIIa pode somente produzir o FXa na superfície das células que expressam o FT, sendo incapaz de se mover para a superfície das plaquetas ativadas. Sendo assim, esse modelo propõe que a hemofilia seja especificamente uma deficiência de geração de FXa na superfície das plaquetas, resultando na falta de produção de trombina na superfície das mesmas. Pacientes hemofílicos apresentam as fases da coagulação de iniciação e de amplificação relativamente normais, sendo capazes de formar o tampão plaquetário inicial no sítio do sangramento. No entanto, eles são incapazes de gerar uma quantidade de trombina na superfície das plaquetas suficiente para estabilizar o coágulo de fibrina. O mecanismo da coagulação está ilustrado na **Figura 1**.

Figura 1. Representação esquemática do modelo da coagulação baseado em superfícies celulares, compreendendo as fases de iniciação, amplificação e propagação, até ativação da fibrina
 Fonte: Ferreira et al. (2010)



A hemostasia normal requer níveis normais >30% dos fatores VIII e IX e as hemofilias A e B caracterizam-se pela redução da atividade coagulante dos fatores VIII e IX, respectivamente. A maioria das pessoas com hemofilia têm níveis < 5%; algumas gravemente comprometidas têm níveis muito baixos (<1%). O nível funcional (atividade) do fator VIII ou IX na hemofilia A e B e, assim, na gravidade do sangramento, varia de acordo com a mutação específica no gene do fator VIII ou IX. Os portadores de hemofilia têm, geralmente, níveis em torno de 50%; raramente, a inativação aleatória de seu cromossomo X normal, no início da vida embrionária, resulta em um portador com níveis de fator VIII ou IX < 30%.

Doença de Von Willebrand

O FVW é uma glicoproteína multimérica de alto peso molecular, produzida pelas células endoteliais e megacariócitos, presente no plasma e nas plaquetas. É armazenado nos grânulos alfa dos megacariócitos e das plaquetas, e nos corpos de Weibel-Palade das células endoteliais de onde é secretado no plasma. O FVW tem duas funções principais: (1) ligar-se ao colágeno presente no subendotélio e nas plaquetas, promovendo a formação do tampão plaquetário no local da lesão endotelial; e (2) ligar e transportar o fator VIII (FVIII), protegendo-o da degradação proteolítica no plasma.

O FVW liga-se às plaquetas por meio da glicoproteína plaquetária (Gp) Ib-GpIb (adesão plaquetária). Os multímeros de alto peso molecular ligam-se a GpIb com maior afinidade que os de baixo peso molecular. Após a ativação plaquetária, outra glicoproteína plaquetária, a GpIIb/IIIa, também se liga ao FVW permitindo a aderência das plaquetas entre si (agregação plaquetária).

A classificação atualmente utilizada, proposta por Evan Sadler, consiste em três diferentes tipos (tipos 1, 2 e 3), sendo que o tipo 2 tem quatro diferentes subtipos (2A, 2B, 2M e 2N). Os tipos 1 e 3 são defeitos antigênicos ou quantitativos (redução da produção de um FVW normal) e o tipo 2 é funcional ou qualitativo (síntese de FVW anormal). O tipo 1 apresenta um defeito quantitativo parcial e o tipo 3 um defeito quantitativo total (deficiência grave).

A concentração plasmática do FVW é influenciada por fatores genéticos e ambientais, sendo provável que a combinação deles possa não somente determinar a presença da DVW e sua gravidade, mas também tornar o diagnóstico da DVW mais difícil em algumas situações. Dentre os fatores genéticos, citamos os níveis plasmáticos do FVW variam de acordo com o grupo sanguíneo ABO, sendo que indivíduos do grupo O apresentam valores inferiores em relação aos dos grupos não-O. Como fatores ambientais, as concentrações plasmáticas do FVW variam de acordo com a idade. Os recém-nascidos apresentam níveis mais elevados, e somente atingem os valores observados nos adultos ao redor dos 6 meses de idade. Por esse motivo, nessa faixa etária é difícil o diagnóstico ou a exclusão da DVW. Vários trabalhos mostram que as concentrações do FVW aumentam lentamente durante a idade adulta, numa taxa de 10 UI/dL por década.

1.3 Sinais e Sintomas

Hemofilia

A apresentação clínica das hemofilias A e B é semelhante e os episódios hemorrágicos podem surgir espontaneamente ou após traumas nas pessoas acometidas por hemofilia e podem ocorrer sangramentos de gravidade variável dependendo do nível de atividade residual coagulante do fator VIII ou fator IX presente no plasma (Tabela 2).

As hemorragias podem ser espontâneas ou pós-traumáticas, presentes ao nascimento ou somente diagnosticados ocasionalmente. Na hemofilia grave, os sangramentos aparecem, em geral, antes do segundo ano de vida. As manifestações clínicas mais características da doença são os sangramentos intra-articulares (hemartroses) e hematomas intramusculares (podendo até mesmo comprimir nervos e levar às síndromes compartimentais), podendo ainda se constatar hematúria, epistaxe, equimose, melena/hematêmese, sangramentos retroperitônio e intracraniano. As hemartroses são as manifestações hemorrágicas mais características das formas graves da doença, atingindo mais frequentemente as articulações do joelho, tornozelo, cotovelo, ombro e coxofemoral. As hemartroses de repetição na mesma articulação levam a sinovite crônica, anquilose, deformidade articular e alto índice de invalidez permanente nessas pessoas.

Tabela 2. Classificação da gravidade da hemofilia em relação ao nível plasmático do fator VIII ou fator IX e manifestações hemorrágicas

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

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

Doença de Von Willebrand

As manifestações hemorrágicas típicas da DVW são sangramentos cutaneomucosos, principalmente equimoses aos menores traumatismos, epistaxe, gengivorragia e, no sexo feminino, menorragia (Tabela 3). Este último pode ser o único sintoma nas mulheres, iniciando mais comumente na menarca e podendo ser incapacitante. Este fato justifica a coleta de uma história detalhada do período menstrual, uma vez que a menorragia pode estar presente em até 93% das mulheres com DVW, segundo alguns autores. Ainda, de acordo com alguns relatos, aproximadamente 13% de mulheres com menorragia apresentam DVW.

Em crianças, os sintomas mais comuns são equimoses e epistaxe, sendo que a frequência das epistaxes diminui na vida adulta. Sangramentos aumentados após trauma e cirurgias, especialmente após extração dentária ou outros procedimentos na boca e nariz podem ocorrer em qualquer idade e podem ser a apresentação inicial. A prevalência de sangramento gastrointestinal aumenta com a idade e reflete o aumento da prevalência de angiodisplasia intestinal com o envelhecimento. São raros os sangramentos em tecidos moles, hematomas musculares e hemartroses, embora estes achados possam ser encontrados na DVW tipo 3.

Tabela 3. Incidência (%) de manifestações hemorrágicas em pacientes com DVW e em controles normais

Sintoma hemorrágico	DVW tipo 1 (n= 755)	DVW tipo 2 (n= 497)	DVW tipo 3 (n= 414)	Todos os tipos de DVW (n= 264)	Controles (n= 1056)
Epistaxe	54-61	63	66-77	63	5-11
Menorragia	32-67	32	56-69	60	17-44
Sangramento pós exodontia	31-72	39	53-77	52	5-11
Hematomas	13	14	33	49	12
Sangramento em ferimentos	36-46	40	50	36	0,2-5
Gengivorragia	31	35	56	35	7-37
Sangramento pós-operatório	20-38	23	41	28	1-6
Sangramento pós-parto	17-61	18	15-26	23	3-23
Sangramento GI	5	8	19,2	14	1
Hemartrose	3	4	37-45	8	6
Hematúria	2	5	1-12	7	1-8
Sangramento SNC	1	2	9	NR	NR

Adaptado de Rydz e James (2012)

Abreviações: Sistema nervoso central (SNC); gastrointestinal (GI); não relatado (NR)

2. DIAGNÓSTICO

2.1 Diagnóstico Clínico

Diagnóstico Clínico da Hemofilia

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

Os tipos de sangramentos e suas respectivas frequências na hemofilia estão descritos na **Tabela 4**.

Tabela 4. Frequência estimada dos sangramentos na hemofilia

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

Fonte: Manual de Hemofilia, 2015.

Diagnóstico Clínico da DVW

O diagnóstico da DVW baseia-se na presença de três condições:

- História pessoal de sangramentos cutâneos e mucosos;
- História familiar de manifestações hemorrágicas
- Exames laboratoriais que demonstram um defeito quantitativo e/ou qualitativo do FVW.

As manifestações hemorrágicas típicas da DVW estão relacionadas na **Tabela 5**.

Tabela 5. Características dos eventos hemorrágicos que podem sugerir o diagnóstico de DVW de acordo com a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH)

Sintoma hemorrágico	Manifestação
Epistaxe	Mais de cinco episódios/ano; sem história de trauma prévio, que não cessa após 10 minutos com compressão local; que leva à anemia ou que necessita de intervenção médica ou que recorra após cauterização.
Sangramentos cutâneos	Cinco ou mais equimoses (>1cm) em áreas expostas, que requerem consulta médica; hematomas espontâneos que necessitem de intervenção médica.
Sangramento prolongado em ferimentos cortantes	Mais que cinco episódios/ano ou que durem mais que 10 minutos e que necessitam de intervenção médica.
Sangramento oral	Gengivorragia, sangramento espontâneo após erupção dentária, traumas à escovação ou ferimentos cortantes em lábios ou língua que necessitam de intervenção médica ou com duração maior que 10 minutos.
Hemorragia gastrointestinal	Necessidade de intervenção médica ou que cause anemia, aguda ou crônica; não explicada por lesão local.
Hematúria	Macroscópica que necessite intervenção médica, não explicada por causa renal/urológica.
Extração dentária	Sangramento excessivo durante ou após o procedimento que necessite de nova intervenção.
Menorragia	Não associada a causas ginecológicas que interfira nas atividades diárias. Este sintoma é mais significativo quando a menorragia teve início desde a menarca, ou produz anemia, ou necessita de tratamento médico.
Sangramento pós-parto	Sangramento vaginal que dure mais de seis semanas, ocasionando anemia progressiva ou que seja avaliado pelo obstetra como anormal requerendo intervenção médica.
Outros sangramentos	Hematomas musculares, hemartroses espontâneas, qualquer hemorragia subdural ou intracerebral. Tais sangramentos sugerem a forma mais grave da doença (DVW tipo 3).

Fonte: Adaptado de Rodeghiero *et al.* (2010)

As pessoas com DVW de leve intensidade são, em geral, assintomáticos, sendo, não raro, diagnosticadas após trauma ou cirurgia. Indivíduos sintomáticos apresentam frequentemente sangramentos cutâneos mucosos, tais como equimoses, epistaxe, menorragia, hemorragia gengival e digestiva.

2.2 Diagnóstico Laboratorial

Hemofilia

Os exames de coagulação realizados para triagem de coagulopatias são: Tempo de Protrombina (TP), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa) e Fibrinogênio, para avaliação inicial. O TTPa mede o tempo de ocorrência da coagulação após a adição de fosfolipídios e cálcio ao plasma, sendo seu valor de referência de cerca de 30 segundos (ou relação inferior a 1,2). O TTPa presta-se a avaliar a integridade das vias intrínseca e comum da coagulação, isto é, dos fatores V, VIII, IX, X, XI, XII, protrombina, fibrinogênio, pré-caliceína e cininogênio de alto peso molecular.

O TP mede o tempo de ocorrência da coagulação, após a adição de tromboplastina tecidual e cálcio ao plasma. Seu valor de referência pode ser expresso em tempo (em torno de 14 segundos) ou em percentual (70-100%). Devido à ampla variabilidade na potência das tromboplastinas utilizadas, o TP deve ser expresso em *International Normalized Ratio* (INR), quando utilizado para o controle de anticoagulação oral. O TP presta-se a avaliar a integridade das vias extrínseca e comum, isto é, dos fatores V, VII, X, protrombina e fibrinogênio.

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

A **Tabela 6** demonstra os exames necessários para a investigação inicial das principais coagulopatias.

Tabela 6. Diagnóstico diferencial das coagulopatias

Testes de laboratório		Fator deficiente/Diagnóstico
TTPa prolongado TP normal	Dosagem fator VIII	FVIII / hemofilia A
	Dosagem fator IX	FIX / hemofilia B
	Dosagem fator XI	FXI
	Dosagem fator XII I	FXI
	Dosagem de FVW:RCo e FVW:Ag*	FVW / DVW
TTPa prolongado TP prolongado	Dosagem de protrombina (FII)	FII
	Dosagem de fator V	FV
	Dosagem de fator X	FX
	Dosagem de fibrinogênio (FI)	FI / hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia
TTPa normal TP prolongado	Dosagem de fator VII	FVII
TTPa normal TP normal	Teste de solubilidade, dosagem fator XIII	FXIII
	Dosagem de FVW:RCo/FVW:Ag	FVW / DVW

Fonte: Manual de Hemofilia (2015)

*Outros testes diagnósticos para a DVW incluem o tempo de sangramento pelo método de Ivy e a agregação plaquetária com ristocetina (RIPA).

Abreviações: TTPa, tempo de tromboplastina parcial ativado; TP, tempo de protrombina; F, fator; FVW:RCo, cofator ristocetina; FVW:Ag, fator (antígeno) de von Willebrand; FVW, FVW; DVW.

Doença de von Willebrand

Diferentemente da hemofilia A que é detectada a partir de apenas dois parâmetros - prolongamento do TTPa e baixos níveis de fator VIII coagulante - o diagnóstico laboratorial da DVW requer vários testes devido às várias funcionalidades do FVW na hemostasia.

Como os testes são de difícil padronização e de alto custo, vários autores sugerem que a investigação laboratorial da DVW seja realizada em duas fases. Primeiramente são realizados os testes de triagem que são suficientes para obter o diagnóstico dos tipos de DVW e depois os testes confirmatórios para a subtipagem da doença.

O tempo de sangramento (TS) que fez parte dos testes de triagem para o diagnóstico de DVW, foi abandonado devido à baixa reprodutibilidade e sensibilidade e por não se alterar em pacientes com as formas leves da doença, como nos tipos 1 e 2N.

Os testes que precisam ser realizados para o diagnóstico de DVW são a dosagem da atividade do FVIII (FVIII), a quantificação antigênica do FVW (FVW:Ag) e a determinação da função do FVW (FVW:RCo ou Atividade do FVW baseado na plaqueta).

Mediante redução do FVW:Ag e/ou Atividade do FVW deve-se calcular a relação entre a função (Atividade do FVW) e a quantidade (FVW:Ag) do FVW (Atividade do FVW/FVW:Ag). O resultado classifica a DVW como quantitativa (tipos 1 e 3) e qualitativa (relação $< 0,7$ = DVW tipo 2). Entretanto, somente uma dosagem não é suficiente, em grande parte das vezes, para confirmar ou afastar o diagnóstico de DVW, devendo-se, assim, considerar a variabilidade temporal dos FVW e FVIII. Por isso, recomenda-se repetir as dosagens uma ou mais vezes para a confirmação ou exclusão da DVW. É importante salientar que para a realização da relação FVW:RCo/FVW:Ag é fundamental que ambos os testes sejam realizados na mesma amostra de plasma.

Muitas vezes, a dificuldade em se obter o diagnóstico correto tanto da DVW como de outras coagulopatias envolve condições físicas e clínicas do paciente bem como dos cuidados dispensados à amostra durante as fases pré e pós-analítica.

A **Tabela 7** lista os testes laboratoriais nos vários tipos e subtipos de DVW.

Tabela 7. Resultados dos testes laboratoriais nos vários tipos e subtipos de DVW

Condição	FVW:Ag (UI/dL)	FVW:RCo (UI/dL)	FVIII (UI/dL)	Razão FVW:RCo/FVW:Ag	Múltímeros
Tipo 1	$<30^*$	$<30^*$	Normal ou ↓	$> 0,5 - 0,7$	Normal
Tipo 2A	$<30 - 200^{*\&}$	$<30^*$	Normal ou ↓	$< 0,5 - 0,7$	↓ APM (+/- ↓ IPM)
Tipo 2M	$30-200^{*\&}$	$<30^*$	Normal ou ↓	$<0,5 - 0,7$	Normal
Tipo 2N	$30-200$	$30-200$	↓↓ (FVIII<FVW)	$>0,5 - 0,7$	Normal
Tipo 3	Indetectável ou $<5\text{UI/dL}$	Indetectável ou $<5\text{UI/dL}$	↓↓↓ ($<10\text{UI/dL}$)	-	Ausente
“FVW baixo”	$30 - 50$	$30 - 50$	Normal	$> 0,5 - 0,7$	Normal
Normal	$50 - 200$	$50 - 200$	Normal	$> 0,5 - 0,7$	Normal

Fonte: modificado do *Guideline for the diagnosis of von Willebrand disease* (2012); *Canadian Hemofilia Society* e *Nichols et al.* (2008)

Abreviações: FVW:Ag, antígeno do FVW; FVW:RCo, cofator de ristocetina; FVIII, Fator VIII coagulante; FVW:RCo/FVW:Ag, relação entre atividade cofator ristocetina e antígeno do FVW; APM, altos pesos moleculares; IPM, pesos moleculares intermediários.

* $<30\text{UI/dL}$ é considerado nível para diagnóstico definitivo de DVW; alguns pacientes do tipo 1 ou 2 apresentam FVW:Ag e/ou FVW:RCo de $30 - 50\text{UI/dL}$.

FVW:Ag na maioria dos indivíduos tipo 2A, 2B ou 2M é $<50\text{UI/dL}$.

Problemas técnicos que podem interferir nos resultados dos testes incluem: tempo de garroteamento demorado, acima de um minuto; calibre da agulha de punção desproporcional ao calibre da veia; falta de treinamento do flebotomista em coletar a amostra de sangue; preenchimento inadequado com o sangue no tubo contendo citrato de sódio, não respeitando a proporção de sangue e anticoagulante; homogeneizações do tubo com formação de espuma. Todos esses erros na coleta podem promover ativação das plaquetas, coagulação parcial do sangue, perda dos multímeros de alto peso molecular do FVW devido ao aprisionamento desses pelas plaquetas ativadas e aumento ou diminuição dos níveis plasmáticos do FVW.

2.3 Principais Complicações

Tanto na hemofilia como na DVW podemos ter complicações decorrentes de doenças transmissíveis por transfusões sanguíneas.

- As **doenças transmissíveis por transfusões sanguíneas** são a transmissão do vírus da hepatite B (HBV), hepatite C (HCV) e do vírus da imunodeficiência humana (HIV), por meio do uso de produtos sem inativação viral (hemocomponentes e hemoderivados de primeira geração), resultou em alta taxa de mortalidade de pacientes com hemofilia nos anos 80 e início dos anos 90. A instituição de procedimentos para a redução do risco de contaminação, tais como seleção criteriosa dos doadores e triagem do plasma, realização de procedimentos de inativação e eliminação viral e os avanços em tecnologia diagnóstica com testes de ácido nucleico, tornou os concentrados de fatores de coagulação derivados de plasma disponíveis bastante seguros. Além disso, a utilização de concentrados de fator recombinante nas últimas décadas, sobretudo em países desenvolvidos, também contribuiu para a redução do risco de infecção. Todavia, vários pacientes foram infectados por esses vírus há muitos anos. Todos os pacientes acometidos por doenças hemorrágicas hereditárias (incluindo os pacientes com hemofilia), sobretudo se recebem produtos derivados de plasma, incluindo os hemocomponentes, devem submeter-se, como parte do processo de hemovigilância, à avaliação do perfil sorológico pelo menos a cada 12 meses. Esse perfil deve incluir

minimamente os testes: anti-HCV, anti-HIV, perfil sorológico para HBV (HBsAg, anti-HBc e anti-Hbs) e anti-HTLV I/II. Deve-se ressaltar que os pacientes com coagulopatia devem ser imunizados para hepatites A e B, mediante ausência de anticorpos evidenciados pelos testes anti-HAV e anti-Hbs. A vacinação para HAV normalmente não é disponível nas UBS, mas nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) para todos os pacientes com hemofilia e outras coagulopatias hereditárias, mediante encaminhamento com relatório. Os pacientes que foram infectados pelo HCV e/ou HIV devem ser orientados e estimulados a receberem tratamento, quando indicado. Para isso é importante que um médico infectologista ou outro profissional envolvido com essas doenças avalie cada caso.

As complicações das hemofilias podem ser decorrentes da doença como a artropatia hemofílica ou do tratamento, como o desenvolvimento de inibidor e doenças transmissíveis por transfusões sanguíneas (descrito acima).

- A **artropatia hemofílica** é a sequela mais frequente e incapacitante em pessoas com hemofilia, acometendo principalmente as articulações dos joelhos, tornozelos, cotovelos e coxo- femorais. Decorre de uma resposta inflamatória progressiva e irreversível do tecido sinovial (sinovite), bem como de lesões degenerativas da cartilagem, desencadeadas pela presença de sangue nas articulações. A perda da movimentação articular, as contraturas fixas em flexão e a intensa atrofia muscular, secundária ao desuso, constituem as características mais proeminentes da artropatia hemofílica. Nos casos mais graves e avançados, a articulação pode estar anquilosada, com completa perda da movimentação.

Os pacientes com DVW tipo 3, devido ao nível de FVIII muito baixo podem apresentar comportamento similar aos pacientes com hemofilia grave, principalmente as hemartroses, podendo desenvolver artropatia.

- Os **inibidores** na hemofilia congênita são aloanticorpos policlonais que neutralizam a atividade dos fatores VIII ou IX da coagulação. A incidência cumulativa de inibidores varia de 20% a 30% entre os pacientes com hemofilia A, e de 1% a 5% entre pacientes com hemofilia B. Alguns pacientes com

inibidor contra o fator IX desenvolvem anafilaxia e/ou síndrome nefrótica quando expostos ao fator IX.

- **Pseudotumores:** A formação de pseudotumores origina-se de hemorragias crônicas e recorrentes, que levam a uma massa encapsulada fibrosa que contém sangue em diferentes estágios de degradação. Eventualmente, o pseudotumor do hemofílico pode se tornar uma lesão muito grande. O pseudotumor pode se formar nos tecidos moles, ser intraósseo ou subperiosteal, nesta ordem decrescente de frequência. É uma complicação rara que ocorre em apenas 1% a 2% dos pacientes hemofílicos, independentemente ser do tipo A ou B, entretanto, é mais encontrado em adultos com hemofilia grave (pacientes com menos de 1% do fator de coagulação).

3. TRATAMENTO

O tratamento das hemofilias tem como principal pilar a reposição do fator da coagulação deficiente (fator VIII na hemofilia A ou fator IX na hemofilia B).

Agentes hemostáticos no tratamento das hemofilias

Tipos de concentrado de fatores da coagulação

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

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

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

Tipos de produtos contendo fator VIII

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

- a) **1ª geração/Pureza intermediária**: contém 6 UI/mg a 10 UI/mg de proteína. O método de fracionamento é o de precipitação proteica em série.
- b) **2ª geração/Alta pureza**: contém 50 UI/mg a 150 UI/mg de proteína. O método de fracionamento é o de precipitação proteica associada à separação por cromatografia.
- c) **3ª geração/Ultra - alta pureza**: produtos derivados de plasma purificados por meio de anticorpos ou fatores recombinantes. Atividade de 3.000 UI/ mg de proteínas (a

mesma concentração dos fatores recombinantes). O método de fracionamento é o de precipitação proteica associada à cromatografia por anticorpos monoclonais.

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

- a) **Produtos de 1ª geração**: há adição de albumina humana para estabilização do produto.
- b) **Produtos de 2ª geração**: não contêm albumina e são estabilizados com sucrose ou outro tipo de glucose, portanto não possuem proteína humana em sua formulação final, mas podendo haver componentes biológicos (animal ou humano) durante o processo de produção.
- c) **Produtos de 3ª geração**: Esse produto é isento, na sua síntese e produção, de proteínas de origem humana ou de outros animais.
 - Crioprecipitado: A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 23, publicada em 24 de Janeiro de 2002, **proíbe** a utilização de crioprecipitado como tratamento de reposição em pessoas com hemofilia e DVW, exceto em situação de inexistência de concentrados de fator.

Tipos de produtos contendo fator IX

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

- a) **1ª geração/Pureza intermediária**: tem uma ordem de purificação de 100 vezes em relação ao plasma. Seus maiores contaminantes são IgA, IgG, fator II, fator VII e fator X, quinases, proteínas C e S. O método de fracionamento é o de precipitação em série ou precipitação associada a cromatografia.
- b) **2ª geração/Alta pureza**: tem uma ordem de purificação de 10 vezes em relação aos produtos de primeira geração. O método de fracionamento é o de precipitação associada a múltiplos ciclos de cromatografia. Contém os mesmos contaminantes que o de primeira geração, porém em menor quantidade.

c) **3ª geração/Ultra alta pureza:** tem uma ordem de purificação de 50 vezes ou mais em relação aos produtos de 1ª geração. O método de fracionamento é o de precipitação, associada à separação por cromatografia utilizando anticorpos monoclonais. Contém os mesmos contaminantes, porém em nanogramas (ng).

O concentrado de **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.

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

a) **Concentrado de complexo protrombínico (CCP).** Contém os fatores II, VII, IX e X e é obtido por fracionamento de *pool* de plasma. É utilizado no tratamento das deficiências de fatores II, VII e X, assim como nos pacientes com hemofilia B, quando não se dispõe de concentrado de fator IX, desde que não apresentem risco de trombose (isto é, aqueles que não apresentam insuficiência hepática, trauma, trombofilias, coagulopatia de consumo ou quando são necessárias poucas infusões).

b) **Concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPA).** É semelhante ao CCP, porém, parte dos fatores VII, IX e X estão ativados. Indicado para o tratamento de pacientes com hemofilia A com inibidor superior a 5 UB/mL (Unidades Bethesda/mililitro), considerado de alta resposta. 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.

Concentrado de Fator VII ativado recombinante

O concentrado de Fator VII ativado recombinante (FVIIar) é um produto utilizado no tratamento dos eventos hemorrágicos ou profilaxia intermitente em pacientes com hemofilia A com inibidor de alta resposta (>5 UB/mL). 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.

A escolha dos produtos hemostáticos em pacientes com inibidor dependerá da resposta clínica individual do paciente ao uso. A dose recomendada para o tratamento dos episódios hemorrágicos com a presença de inibidor estão listadas na **Tabela 8**.

Tabela 8. Tratamento dos episódios hemorrágicos com a presença de inibidor

Inibidor	Tipo de sangramento	Fator deficiente (FVIII ou FIX* se não houver reação alérgica)	CCPA UI/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 24 h	90 a 120 a cada 2–3 h (1 a 2 doses)
	Moderado	-	75 a 100 a cada 12–24 h	90 a 120 a cada 2 h–3 h** (1 a 4 doses) ou uma dose de até 270***
	Grave	Dobrar dose usual a cada 8–12 h se título inibidor <2,5 UB e boa recuperação*	75 a 100 12/12 h	90 a 120 a cada 2 h–3 h** inicialmente

Fonte: Manual de Hemofilia (2015)

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

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

Emicizumabe

O emicizumabe é um anticorpo monoclonal que mimetiza o papel do FVIII e até o momento está liberado no Brasil para os pacientes que têm Hemofilia A e inibidor e que falharam no tratamento de imunotolerância.

É utilizado para prevenção de sangramentos, mas não para o tratamento dos mesmos.

A infusão é subcutânea e a aplicação inicial é de 3mg/kg semana, por quatro semanas e a dose de manutenção pode ser feita nas seguintes posologias:

- a) 1,5 mg/kg por semana
- b) 3 mg/kg a cada 2 semanas;
- c) 6 mg/kg a cada 4 semanas;

Os frascos vêm do MS nominais para os pacientes incluídos para o uso e a posologia varia de acordo com a apresentação do frasco e pode ser modificada mensalmente pelo médico hematologista do HEMOES.

Acetato de desmopressina

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

Indicações

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

Posologia e administração

O DDAVP pode ser administrado por via intravenosa, subcutânea ou intranasal. A dose recomendada para uso intravenoso e subcutâneo é de 0,2 mcg/kg a 0,4 mcg/kg de peso.

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

Para uso intravenoso recomenda-se a diluição em 50 mL a 100 mL de solução salina e infusão durante 30 a 40 minutos. O pico da concentração de FVIII e FVW ocorre após 30 a 60 minutos do término da infusão.

A apresentação do DDAVP de 15 mcg/mL permite seu uso por meio de injeções subcutâneas, cujo pico de concentração do FVIII e FVW ocorre após 60 a 120 minutos após sua administração. Essa via de administração além de ser mais conveniente, permite o uso domiciliar da medicação.

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

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

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

Efeitos colaterais

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

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

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

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

Contraindicações

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

- a) Pacientes com história pregressa de quadro convulsivo;
- b) Pacientes com hipertensão e/ou cardiopatia;
- c) Pacientes que desenvolveram plaquetopenia após a dose-teste;
- d) Pacientes com polidipsia.

Interações medicamentosas

Substâncias suspeitas de induzir a síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH), tais como ibuprofeno e indometacina, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos de recaptação de serotonina, clorpropamida,

clorpromazina, clofibrato, fludrocortisona, ureia e carbamazepina podem causar um efeito antidiurético, levando ao risco aumentado de retenção de fluido e hiponatremia. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem induzir a retenção de líquidos e hiponatremia.

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

Antifibrinolíticos

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

Indicações

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

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

Posologia e administração

Os antifibrinolíticos podem ser usados isoladamente ou em combinação com concentrado de fatores (exceto com os complexos protrombínicos). Caso sejam utilizados em associação ao CCPA, deve-se manter intervalo mínimo de 6 horas entre a administração dos dois produtos.

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

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

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

Efeitos Colaterais

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

Contraindicações

Os antifibrinolíticos são contraindicados nas seguintes situações:

- a) Nos casos de hematúria devido ao risco de formação de coágulo e obstrução dos túbulos renais;
- b) Em cirurgias torácica e abdominal, devido ao risco de ocorrência de hematomas de difícil absorção;
- c) Em pacientes com hemofilia e inibidor fazendo uso concomitante de complexo protrombínico ativado (CCPA), devido ao risco de ocorrência de tromboembolismo.

Caso essa associação seja necessária, recomenda-se administrar os antifibrinolíticos pelo menos 6 horas após a infusão do CCPA;

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

Cuidados especiais

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

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

Modalidades de tratamento na Hemofilia

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

Tratamento de profilaxia

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

A profilaxia pode ser classificada em primária, secundária e terciária, ou intermitente (periódica ou de curta duração) conforme ilustra a **Tabela 9**.

Tabela 9. Definições das modalidades de tratamento de reposição de fator

Modalidade de Tratamento	Definição
Episódico (Sob Demanda)	Tratamento de reposição de fator no momento de evidência clínica de sangramento
Profilaxia contínua	
Profilaxia Primária	Reposição regular contínua* com início antes de evidências de alteração osteocondral** e iniciada antes da segunda hemartrose e idade até 3 anos
Profilaxia Secundária	Reposição regular contínua* com início após 2 ou mais hemartroses e antes da evidência de alteração osteocondral**
Profilaxia Terciária	Reposição regular contínua* com início após evidência de alteração osteocondral***
Profilaxia intermitente Periódica ou de curta duração	Tratamento utilizado com o objetivo de prevenir sangramentos. Realizado com período inferior a 45 semanas ao ano

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

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

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

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

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

Tratamento sob demanda

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

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

- **Hemofilia A:**

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

- **Hemofilia B:**

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

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

Exemplo para o cálculo de reposição:

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

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

Observações:

- a) O Δ depende da gravidade do quadro clínico. Assim, verificar a Tabela 10 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) Lembrar que a vida-média do fator VIII é de 8 a 12 horas, em condições fisiológicas;
- d) A vida-média do fator IX é de 18 a 24 horas;
- e) O consumo do fator VIII é maior quando há infecção ou sangramento ativo.

A terapia de reposição para as diversas situações clínicas nas hemofilias A e B encontra-se descrita na **Tabela 10**.

Tabela 10. Tratamento das intercorrências hemorrágicas nas hemofilias

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

Hematúria	15–25 (30–50) após ter iniciado hidratação vigorosa	30–50 (30–50) após ter iniciado hidratação vigorosa	1 a 3 (manter hidratação e repouso até controle da hematúria)
Ferimento corto-contuso	0–25 (0–50)	0–40 (0–40)	Dose única
Ferimento profundo	15–25 (30–50)	30–50 (30–50)	1 a 5

Fonte: Manual de Hemofilia (2015)

*Tempo de tratamento depende da avaliação clínica

**Manter profilaxia terciária ou intermitente (de curta duração por até 3 meses)

***Se a hemorragia intracraniana ocorreu após trauma, a profilaxia de curta duração deve ser mantida até 3 meses; se espontânea, manter no mínimo 6 meses; se for recorrente manter profilaxia secundária/terciária de longa duração.

Procedimentos Invasivos

As recomendações de dose para reposição de fator de coagulação nos casos de procedimentos invasivos estão descritas na **Tabela 11**.

Tabela 11. Terapia de reposição para realização de procedimentos invasivos

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

Fonte: Manual de Tratamento de Hemofilia (2015)

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 (ácido tranexâmico ou ácido epsilon-aminocapróico), quando indicado, deverá ser iniciado 24 horas antes do procedimento, nas doses habituais como descrito neste manual e mantido durante 5 a 7 dias;
- As orientações da terapia de reposição, quando necessária, estão descritas na Tabela 12.
- Para maiores esclarecimentos, acessar o Manual de Atendimento Odontológico a Pacientes com Coagulopatias Hereditárias, MS, 2015.

Tabela 12. Recomendações sobre o uso de fatores de coagulação para tratamento odontológico

Procedimento	Reposição para atingir nível desejado de fator VIII em UI/Kg (%)	Reposição para atingir nível desejado de fator IX em UI/Kg (%)	Esquema
Anestesia infiltrativa	Não fazer reposição	Não fazer reposição	N/A
Anestesia de bloqueio do alveolar inferior ou outros	15 (30)	30 (30)	Dose única pré-procedimento
Tratamento preventivo	-	-	-
Tratamento periodontal*	15 (30)	30 (30)	Dose única pré-procedimento
Tratamento endodôntico	-	-	-
Tratamento restaurador	-	-	-
Tratamento protético	-	-	-
Tratamento ortodôntico	-	-	-
Exodontias**	40 (80)	80 (80)	Dose única pré-procedimento

Fonte: Manual de Atendimento Odontológico a Pacientes com Coagulopatias Hereditárias (2015)

*No tratamento periodontal efetua-se 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 com Coagulopatias Hereditárias, 2015.

As doses subsequentes aos procedimentos odontológicos devem ser prescritas quando houver necessidade, ou seja, na dependência da complexidade do

transoperatório ou da história de sangramento posterior. Para isso, as reavaliações do pós operatório devem ser planejadas para serem realizadas durante os primeiros sete dias do procedimento.

Tratamento Domiciliar

Os pacientes com hemofilia A e B são treinados juntamente com os seus familiares para o tratamento domiciliar, que consiste na dispensação, orientação de armazenamento e treinamento para a infusão do fator de coagulação em domicílio.

Esses pacientes passam pela avaliação da equipe multiprofissional composta de enfermeiro, médico, farmacêutico, psicóloga, dentista e serviço social e após esta etapa, passam a ser capacitados para diluir e infundir o concentrado de fator de coagulação pela enfermeira do serviço.

Se não houver ainda a habilidade técnica para a punção venosa e o paciente residir distante do hemocentro, a enfermeira treinará a UBS mais próxima da residência do paciente para o suporte necessário, até que a família esteja apta para realizar o procedimento.

A farmácia do hemocentro dispensa os concentrados de fator de coagulação e outros medicamentos pró coagulantes adjuvantes ao tratamento, mediante prescrição médica.

Os pacientes são orientados a fazer a devolução dos frascos vazios e dos materiais perfurocortantes em recipientes adequados, na farmácia do hemocentro ou UBS mais próxima.

Os medicamentos pró-coagulantes para a realização do tratamento dos pacientes com coagulopatias hereditárias são fornecidos pelo MS e controlados pelo sistema hemovida web coagulopatias. Esse sistema foi desenvolvido por meio da parceria entre a Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados/DAE/MS e o Departamento de Informática do SUS (DATASUS), com o objetivo de interligar todos os centros brasileiros tratadores de coagulopatias, permitindo o monitoramento das doenças e contribuindo para o planejamento das ações do Programa Nacional de Coagulopatias Hereditárias.

Neste sistema, todas as infusões de fator realizadas ou a dispensação para os pacientes para uso domiciliar, precisam ser lançadas em um menor tempo possível, para que seja dada baixa no estoque de medicamentos do estado.

A reposição destes medicamentos é feita baseada na demanda (ex: cirurgia com um gasto extra de concentrado de fator de coagulação) e no consumo. Portanto, o não lançamento das infusões pode resultar em comprometimento do estoque com risco de desabastecimento.

Agentes hemostáticos no tratamento da DVW

O tratamento da DVW tem por objetivo elevar as concentrações plasmáticas da proteína deficiente quando da ocorrência de manifestações hemorrágicas ou antes da realização de procedimentos invasivos. Com isso, procura-se corrigir as duas anormalidades hemostáticas: (1) a adesão e a agregação plaquetárias, que necessitam dos multímeros de alto peso molecular, e (2) os baixos níveis do FVIII, que requer o FVW como proteína transportadora. Em geral, o nível do FVIII é o melhor preditor em caso de hemorragias relacionadas a procedimentos cirúrgicos e em tecidos moles.

As opções terapêuticas para o tratamento da DVW incluem o uso de medidas locais, a desmopressina (DDAVP), o emprego de concentrados comerciais que contenham FVIII/ FVW e as medidas auxiliares.

Medidas Locais

Na DVW, assim como em qualquer doença hemorrágica, a compressão local prolongada (5-10 minutos) de lesões menores pode ser útil e ter poder hemostático. A colocação de gelo também tem efeito hemostático e pode ser usada em procedimentos dentários e outros sangramentos cutâneos mucosos. A cauterização não é recomendada. O selante de fibrina pode ser utilizado em procedimentos cirúrgicos, principalmente na cavidade oral. Enxaguante ou pasta com agentes antifibrinolíticos podem ser também utilizados em procedimentos odontológicos.

Acetato de Desmopressina

O DDAVP deve ser utilizado para o tratamento de hemorragias de leve a moderada intensidade e no preparo de pequenos procedimentos em pacientes com DVW tipos 1, 2A, 2M e 2N, que sejam responsivos ao medicamento, (exceto tipo 3 e subtipo 2B, ou nos casos em que não se observa resposta adequada). Por não atuar sobre os receptores V1 da vasopressina, a desmopressina não provoca vasoconstrição, hipertensão arterial, contrações uterinas e cólicas abdominais. Contudo, por ser agonista seletivo dos receptores V2 da vasopressina, a desmopressina tem efeito antidiurético

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 FVW, liberado dos reservatórios das células endoteliais da parede vascular e grânulos a plaquetários;
- c) Aumento dos níveis plasmáticos do ativador tissular do plasminogênio, liberado dos reservatórios das células endoteliais da parede vascular;
- d) Aumento da adesividade plaquetária.

Posologia e Administração

O DDAVP pode ser administrado por via intravenosa, subcutânea ou intranasal. A dose recomendada para uso intravenoso, em infusão lenta de 30 a 40 minutos, é de 0,3mcg/kg, diluída em 50-100ml de solução salina. O pico da concentração de FVIII e FVW ocorre após 30 a 60 minutos do término da infusão. A dose recomendada para uso subcutâneo é a mesma (0,3mcg/kg), porém empregando-se a apresentação da desmopressina de alta concentração (15-20 mcg/ampola). A apresentação do DDAVP de 15 mcg/mL permite seu uso por meio de injeções subcutâneas, cujo pico de concentração do FVIII e FVW ocorre após 60 a 120 minutos após sua administração. Essa via de administração, além de ser mais conveniente, permite o uso domiciliar da medicação. Para aplicação intranasal, a dose recomendada é de 300 mcg para adultos e de 150 mcg para crianças.

As doses de DDAVP podem ser repetidas a cada 12 ou 24 horas, por duas a três doses. Após a terceira dose a resposta é menos efetiva devido ao fenômeno da taquifilaxia, que pode ocorrer devido ao esgotamento dos estoques de fator pré-existent, e deve-se aguardar em média cinco dias para reinício de seu uso de forma eficaz. O ideal é controlar os níveis plasmáticos de FVIII para adequar as administrações subsequentes.

O DDAVP deve ser administrado de 30 a 60 minutos antes de uma intervenção cirúrgica quando utilizado pela via endovenosa e 60 minutos antes de uma intervenção cirúrgica quando utilizado pela via subcutânea. O DDAVP deve ser armazenado em temperatura refrigerada (entre 2°C e 8°C). A solução injetável não deve ser armazenada após a abertura da ampola.

Os pacientes que farão cirurgias de grande porte, incluindo locais onde um pequeno sangramento pode resultar em um dano crítico (SNC por exemplo), não devem receber o DDAVP como tratamento isolado.

Os efeitos colaterais, contra indicações e interações medicamentosas estão descritos no item 3 (TRATAMENTO) deste manual.

Tratamento de Reposição com Concentrado de Fator de Coagulação

O tratamento dos pacientes com DVW geralmente é sob demanda, e apenas os pacientes com DVW tipo 3 podem fazer tratamento profilático, a depender da sua manifestação hemorrágica e isso é definido pela equipe multiprofissional do centro de hemofilia.

A terapia de reposição está indicada nos pacientes que NÃO respondem à desmopressina ou quando as concentrações alcançadas após o uso dessa droga são inadequadas para a situação em questão. O emprego de concentrados comerciais contendo grandes concentrações de FVIII e de FVW permite a obtenção de níveis plasmáticos elevados desses fatores após sua administração. Além disso, observa-se um incremento mantido do FVIII, maior do que o calculado pelas doses infundidas, em decorrência do efeito estabilizador do FVW exógeno sobre o FVIII endógeno. Alguns estudos epidemiológicos mostram que esses altos níveis do FVIII apresentam risco para trombose venosa profunda no período pós-operatório.

Para fazer o cálculo da reposição do concentrado de fator, deve-se avaliar a proporção de FVW por meio da sua atividade de cofator de ristocetina (FVW:RCo) e FVIII do produto a ser utilizado.

A Tabela 13 apresenta as doses recomendadas de concentrado de FVIII/FVW em pacientes não responsivos à desmopressina para o tratamento de episódios hemorrágicos.

Tabela 13. Doses recomendadas de concentrado de FVIII/FVW em pacientes não responsivos ao DDAVP

Tipo de Sangramento	Dose (UI/Kg)	Objetivos
Leve e Moderado	20 - 40	Pico de FVIII e FVW:RCo 50-80 UI/dL no D1; manter vale >30 UI/dL após D1 por 1 - 3 dias.
Grave	50	Pico de FVIII e FVW:RCo 100 UI/dL no D1; manter vale >50 UI/dL após D1 por 7 - 10 dias.

Adaptado de Leebeek e Eikenboom (2016)

A **Tabela 14** resume as medidas terapêuticas possíveis nos diversos tipos de DVW.

Tabela 14. Opções terapêuticas nos diferentes tipos e subtipos da DVW

DVW	Tratamento de escolha	Tratamento alternativo
Tipo 1	DDAVP*	Antifibrinolíticos
Subtipo 2A	DDAVP*	Concentrado de FVIII/FVW, antifibrinolíticos
Subtipo 2B	Concentrado de FVIII/FVW	Antifibrinolíticos
Subtipo 2M e 2N	DDAVP*	Concentrado de FVIII/FVW, antifibrinolíticos
Tipo 3	Concentrado de FVIII/FVW	Concentrados plaquetários, antifibrinolíticos

Fonte: Manual de diagnóstico e tratamento da DVW

*Com evidências de resposta ao DDAVP no paciente ou em um membro da família; o estrógeno pode ser prescrito para mulher com DVW e quadro de hipermenorréia, desde que não haja contraindicações para seu uso.

Os principais produtos contendo FVW/FVIII licenciados para o tratamento da DVW estão descritos na **Tabela 15**.

Tabela 15. Principais produtos de substituição licenciados para o tratamento da DVW, Brasil

Produto (nome comercial)	Fabricante	Relação VWF:RCo/FVIII
Alphanate	Grifols	0,91+-0,2
Biostat	CSL-Behring	2,0
Fator 8Y	Bio Products Laboratory	0,81
Fanhdi	Grifols	1,04+-0,1
Haemate-P	CSL-Behring	2,45+-0,3
Immunate	Shire	1,1
Wilate	Octapharma	0,9

Fonte: Brasil

4. ORGANIZAÇÃO DA REDE ASSISTENCIAL

4.1 Atenção à Saúde das Pessoas Portadoras de Hemofilia/DVW na APS

Critérios de elegibilidade para atendimento

Todo paciente com hemofilia ou outra coagulopatia hereditária deverá fazer o acompanhamento na APS para atendimento clínico e pediátrico e ser referenciado para o HEMOES se apresentar:

- Suspeita ou diagnóstico confirmado de hemofilia ou de DVW;
- História de sangramento fácil após pequenos traumas, vacinas ou espontâneo, podendo ser hematomas subcutâneos nos primeiros anos de vida;
- Sangramento muscular e/ou articular em meninos, a partir do nascimento;
- Sangramento cutâneo mucoso aumentado, que possa sugerir DVW;
- História de sangramento excessivo após procedimentos cirúrgicos ou extração dentária;
- Pacientes com história familiar materna de hemofilia;
- Pacientes com história familiar de DVW.

Encaminhamento

A pessoa que apresente algum dos critérios acima deve ser encaminhado ao HEMOES coordenador, com relatório de referência para triagem de coagulopatia, por meio do *e-mail* institucional programasms@saude.es.gov.br, para a coleta dos exames de confirmação diagnóstica e o agendamento da consulta.

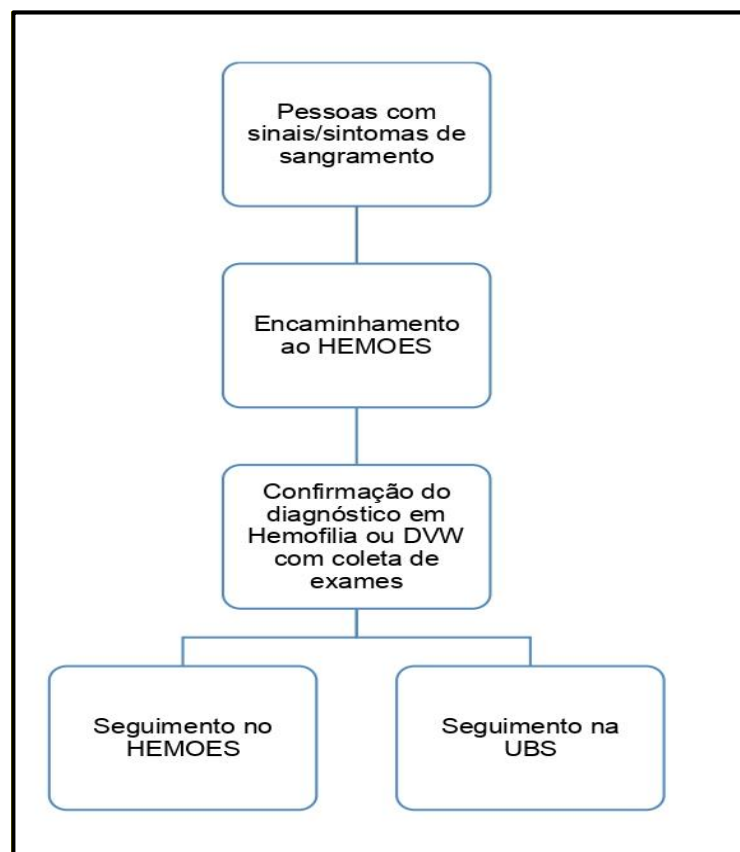
Acompanhamento

A pessoa com diagnóstico de hemofilia/DVW deve ser controlada e monitorada pela Unidade Básica (UBS) e/ou de Saúde da Família (USF) de seu território em acordo

com o SR/CR, sendo acompanhados de acordo com as recomendações para a população geral.

Fluxograma de encaminhamento para diagnóstico de hemofilia ou DVW

Figura 2. Fluxograma de encaminhamento para diagnóstico de hemofilia ou DVW



Fonte: SESA (ES), 2023

4.2 O Papel da Equipe Multiprofissional na APS

A atuação da Atenção Primária à Saúde (APS) é importante no que se refere ao cuidado continuado dos indivíduos, auxiliando a equipe do SR/CR no cumprimento do plano de tratamento instituído. Nessa perspectiva, após inclusão nos SRs/CRs, os pacientes devem estar vinculados à APS para fins de adesão e integração do cuidado e garantia da continuidade do acompanhamento (seguimento).

É indispensável o treinamento de famílias e o desenvolvimento de meios de atendimentos domiciliares, como também privados, para que assim as famílias que participam do meio em que as hemofilias/DVW estão instaladas, tenham conhecimento sobre os cuidados e precauções que precisam ter e podem solicitar para que sejam executados da melhor forma, proporcionando assim o controle das manifestações da doença e diminuindo as complicações.

Além disso, é de crucial importância manter as equipes atentas aos sinais clínicos das complicações multissistêmicas, e na menor suspeita clínica, encaminhar o paciente para atendimento de urgência o mais rapidamente possível.

Cabe aos profissionais:

Médico

- Discutir, sempre que preciso a respeito das condutas a serem adotadas, com os médicos da atenção especializada, responsáveis pelo tratamento destes pacientes. O HEMOES disponibiliza um celular para esse fim: (27) 99847-7042.
- Checar, em atendimento de rotina, se o paciente está seguindo as orientações prescritas pela atenção especializada.
- Não prescrever produtos que possam aumentar o risco de sangramentos, como a aspirina e seus derivados, butazona, diclofenaco e derivados. Não há restrição quanto ao uso de antibióticos por via oral e intravenosa. Não prescrever nenhum medicamento de aplicação intramuscular.
- Não puncionar as articulações com hemartroses; avaliar encaminhamento para serviço de Urgência e Emergência, de acordo com a grade de referência estabelecida no caso dos pacientes com hemofilia e DVW tipo 3;
- Procedimentos invasivos, como punções venosas profundas, arteriais e lombares, endoscopias, biópsias e procedimentos dentários deverão ser precedidos de reposição de fator para níveis adequados, de acordo com o Manual de tratamento de Hemofilia e de DVW;

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

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

Cirurgião Dentista

- Elaborar e orientar um plano educativo e preventivo para saúde oral. O planejamento deve contemplar instruções de higiene oral, aplicações tópicas de flúor, uso de agentes químicos para controle de placa bacteriana, orientações quanto à ingestão de alimentos cariogênicos e recomendações para visitas regulares ao cirurgião dentista.
- A abordagem utilizada deve assegurar que o conteúdo seja apropriado para as faixas etárias e para a capacidade cognitiva de cada pessoa. Os métodos educativos propostos devem incluir orientação individual, coletiva e familiar.
- O profissional deve manter o controle e monitoramento das condições gengivais e da Mucosa bucal;
- Deve participar do Planejamento individualizado;
- Deve estar atento aos métodos de aplicação de anestesia recomendados para a Pessoa com Hemofilia, realizar a Odontologia Minimamente Invasiva, deve estar atento aos procedimentos e medicamentos homeostáticos;

Enfermeiro

- Dar suporte no preparo e infusão domiciliar do concentrado de fator de coagulação, até a família adquirir segurança para realizar a infusão endovenosa do medicamento na criança com hemofilia / DVW;
- Orientar sobre os registros de sangramento e infusão de fator no diário de infusão (HEMOES, 2023);
- Reforçar as orientações sobre o autocuidado, com atenção especial no reconhecimento do sangramento;
- **Orientar sobre a aplicação das vacinas:** Utilizar preferencialmente a via subcutânea (SC). As vacinas que não puderem ser aplicadas SC, **utilizar agulha de menor calibre possível, comprimir o local da aplicação por 5 minutos** e colocar gelo na região, depois da aplicação por mais 15 minutos, a fim de evitar a formação de hematoma.
- Não fazer aplicações intramusculares.

Psicólogo

- Dar suporte aos desafios emocionais vivenciados pelas pessoas com hemofilia/DVW e suas famílias nas diversas fases da vida, considerando ser a doença uma condição crônica que impõe limitações, mas também pode apresentar a oportunidade de mudanças positivas por meio do aprendizado e autoconhecimento, desenvolvendo assim uma identidade mais saudável de si própria.

Assistente Social

- Prestar orientação social a pessoa com hemofilia/DVW e sua família buscando alternativas em seu contexto social e comunitário para que ela se desenvolva de forma integral e aprenda a lidar com essa condição crônica;
- Promover a reinserção social e comunitária da criança com hemofilia/DVW visando a não exclusão dela em decorrência de sua doença de base;

- Auxiliar no acesso a direitos e serviços sócio assistenciais de famílias que se encontram em situação de vulnerabilidade acionando a rede de proteção psicossocial do território;
- Garantir o acesso e a acessibilidade dos pacientes e sua família aos SR/CR por meio de articulações com os setores de Transporte e TFD (tratamento fora do município) quando necessário;
- Incentivar os pacientes e seus familiares a participar do Controle Social visando a ampliação de serviços e recursos para o público em voga;
- Articular com os setores de assistência social, educação, cultura, esporte e lazer formas de inclusão dos pacientes com hemofilia/DVW e seus familiares visando a integralidade dos sujeitos;
- Manter contato direto com o serviço social do SR/CR a fim de minimizar evasões e abandonos de tratamentos.

Farmacêutico

- Prestar assistência farmacêutica voltada à promoção, proteção e recuperação da saúde dos pacientes e suas famílias, considerando a doença de base e outras necessidades, visando o acesso e o uso racional dos medicamentos.
- Ter conhecimento dos medicamentos pró-coagulantes utilizados pelos pacientes portadores de hemofilia e a sua distribuição na rede ambulatorial e hospitalar.
- Ter conhecimento das drogas com potenciais riscos hemorrágicos como: aspirina e seus derivados, butazona, diclofenaco e derivados.
- Manter contato com a Farmácia do SR/CR, sempre que necessários, para acompanhamento do fluxo de dispensação de medicamentos para os pacientes do respectivo SR/CR.

Como já relatado, é muito importante o acompanhamento da doença nos SRs/CRs, onde existe equipe multiprofissional treinada, especialmente quando promovem uma abordagem interdisciplinar.

Agente Comunitário de Saúde (ACS)

Profissional estratégico para busca ativa, prevenção de doenças e promoção da saúde, em sua micro área, por meio de ações educativas em saúde nos domicílios de pessoas portadoras de hemofilia.

Nas visitas domiciliares é importante verificar se tem pessoas portadoras de doenças hemorrágicas nos domicílios visitados:

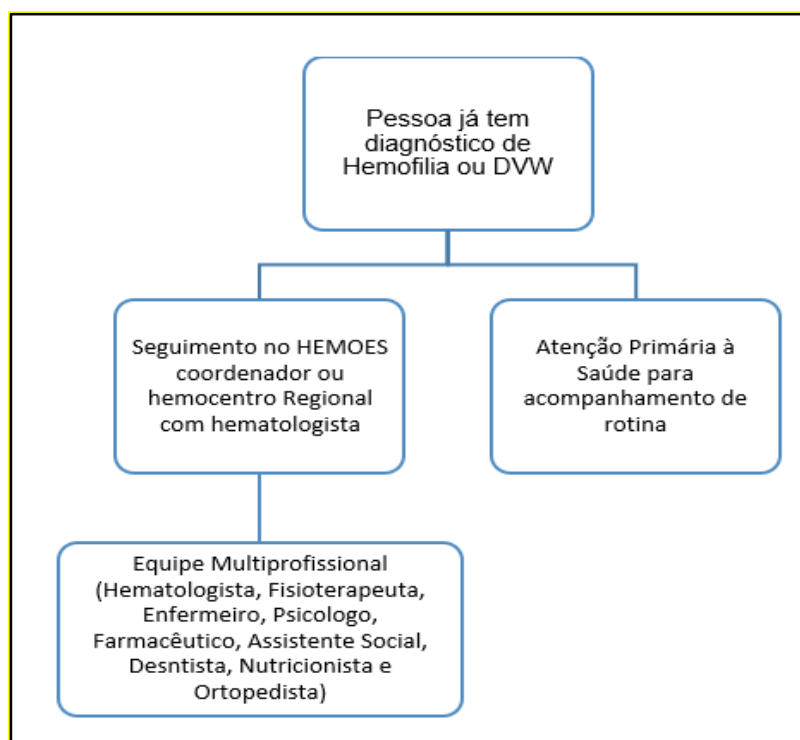
- Tem-se alguma pessoa portadora de Hemofilia/DVW ou outra doença hemorrágica?
- Se o mesmo faz uso de concentrado de fator de coagulação de forma profilática ou sob demanda?
- Saber qual o medicamento pró-coagulante que a pessoa usa? Esses medicamentos não são vendidos em farmácias comerciais. Só são disponibilizados pelos hemocentros.
- Verificar o armazenamento dos fatores de coagulação. Os mesmos são conservados em geladeira (2°- 8°C), preferencialmente na prateleira, nunca na porta da geladeira, devido à grande variação de temperatura. Não guardar no congelador. O *Kit* de infusão que acompanha o produto (*scalp* e seringa) pode ficar guardado em armário.
- Checar o descarte correto dos materiais utilizados: As seringas e *scalps* devem ser acondicionados em recipientes rígidos e fechados, tipo latas de leite ou caixas próprias, tipo *descarpack*. Os frascos devem ser separados e ambos devolvidos na Unidade Básica de Saúde (UBS) ou Hemocentro.

4.3 Atenção à Saúde das Pessoas Portadoras de Hemofilia/DVW na Atenção Especializada

A atenção ambulatorial especializada à pessoa portadora de hemofilia/DVW é realizada nos Hemocentros. Deve haver um Hemocentro coordenador uma equipe composta por médicos hematologistas, médico ortopedista, fisioterapeuta, farmacêutico, dentista, assistente social, enfermeiro, psicólogo e nutricionista. Nos

Hemocentros regionais a equipe mínima será composta por médico hematologista, enfermeiro, farmacêutico e assistente social. As demais especialidades poderão ser complementadas com a rede municipal local, por meio de parcerias.

Figura 3. Fluxograma encaminhamento para tratamento de hemofilia ou DVW.



Fonte: SESA, 2023

Atribuições do Hemocentro coordenador

O HEMOES coordenador deve dispor ou garantir acesso a:

- Equipe multiprofissional: o acompanhamento dos pacientes com hemofilia e outras coagulopatias hereditárias deve ser realizado por uma equipe multiprofissional. Nesse cenário, a equipe necessária para o atendimento aos pacientes acometidos por coagulopatias deve ser composta por médico hematologista/hemoterapeuta, ortopedista/ fisiatra, enfermeiro, dentista, fisioterapeuta, psicólogo, assistente social e farmacêutico.
- Laboratório de hemostasia para realização de exames de triagem e dosagem de fator de coagulação, que são utilizados tanto para diagnóstico de hemofilia, DVW e outras coagulopatias, quanto para o acompanhamento do tratamento.

- Laboratório de hemostasia com capacidade para quantificação de inibidor contra o fator de coagulação.
- Serviço de enfermagem capacitado para orientar o treinamento de infusão e auto infusão do fator de coagulação, para familiares, pacientes e outros profissionais de saúde envolvidos no atendimento desses pacientes.
- Serviço de fisioterapia para avaliação, orientação e reabilitação dos pacientes, quando necessário.
- Serviço de odontologia para prevenção de saúde bucal, orientação e tratamento dos pacientes cadastrados no programa, e para suporte aos demais dentistas da rede estadual/municipal.
- Atendimento individualizado da pessoa com hemofilia, principalmente os incluídos nos programas de profilaxia e imunotolerância.
- Atendimento das intercorrências hemorrágicas passíveis de tratamento ambulatorial, no menor tempo possível, a fim de minimizar as sequelas futuras. Tel. (27) 99847-7042
- Garantir acesso 24 horas em serviço de pronto atendimento nas emergências municipais e estaduais, com retaguarda do hematologista por meio do celular de plantão.

Atribuição do Hemocentro Regional

Equipe mínima

O acompanhamento dos pacientes com hemofilia e outras coagulopatias hereditárias deve ser realizado por uma equipe multiprofissional. Entretanto, espera-se que os hemocentros regionais possam ter uma equipe minimamente formada por médico hematologista/hemoterapeuta e enfermagem. As demais especialidades podem ser referenciadas para o serviço municipal em regime de parcerias, sob a orientação dos profissionais especialistas nestas áreas que atuam no hemocentro coordenador.

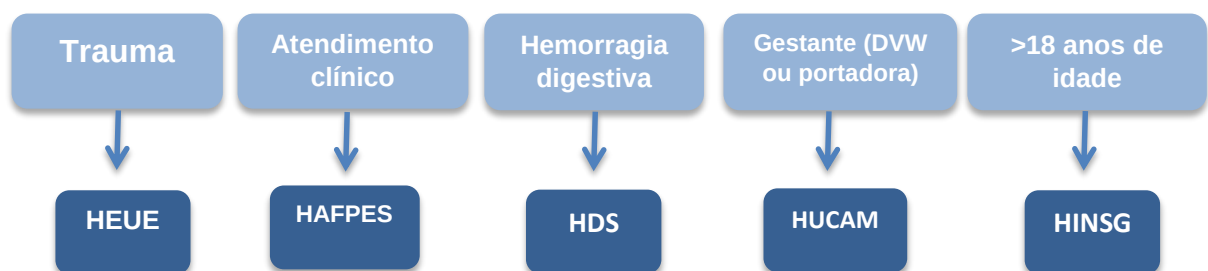
Vale ressaltar que tanto o hemocentro coordenador quanto os hemocentros regionais são responsáveis pela distribuição dos medicamentos pró coagulantes

disponibilizados pelo MS e a dispensação deve ser realizada com a receita do médico e controlada por meio do sistema *web* coagulopatias.

O atendimento hospitalar destes pacientes deve ser feito baseado no quadro clínico apresentado e na referência hospitalar, que deverá ter o fator de coagulação disponível para o tratamento em questão.

Hospitalar - O atendimento hospitalar deverá ser definido para atendimento pediátrico e adulto.

Figura 4: Fluxo de encaminhamento em caso de intercorrência hemorrágica



Quadro 1: Serviços de Referências, Regulação

Região Metropolitana		
HOSPITAL	ACESSOS	TIPO DE ATENDIMENTO
Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória (HEINSG)	Pronto Socorro Regulação de leitos (infantil)	Intercorrências hemorrágicas dos pacientes pediátricos com coagulopatias hereditárias Cirurgia geral - Trauma associado ou não a lesão vascular e/ou neurocirúrgica; Cirurgia geral - Abdome agudo; Queimados incluindo cirurgia reparadora; Urgências e emergências endovasculares; Déficit Neurológico agudo (AVCI e AVCH); Clínica pediátrica geral cuidados intensivos.
Hospital Associação dos Funcionários Públicos do ES	Pronto Socorro Referenciado Regulação de leitos (adulto)	Clínica médica - Urgência e emergência
Hospital Estadual Dr. Dório Silva (HDS)	Pronto Socorro Referenciado Regulação de leitos (adulto e infantil)	Hemorragias digestivas altas e baixas; Retirada de corpo estranho.
Hospital Estadual de Urgência e Emergência (HEUE)	Pronto Socorro Regulação de leitos adulto	Cirurgia geral - Trauma associado ou não a lesão vascular e/ou neurocirúrgica
Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM)	Maternidade de Alto Risco	Gestante
Regionalização		
Hospital Dr. Roberto Arnizaut Silveiras (HRAS)	Pronto Socorro Referenciado Regulação de leitos (adulto)	Intercorrências hemorrágicas dos pacientes adultos com coagulopatias hereditárias
Hospital Alceu Melgaço - Barra de	Pronto Socorro Referenciado	Intercorrências hemorrágicas dos pacientes adultos com

São Francisco	Regulação de leitos (adulto)	coagulopatias hereditária
Hospital Silvio Ávidos (HSA)	Pronto Socorro Referenciado Regulação de leitos (adulto)	Intercorrências hemorrágicas dos pacientes adultos com coagulopatias hereditárias
Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim (HECI)	Pronto Socorro Referenciado Regulação de leitos (adulto)	Intercorrências hemorrágicas dos pacientes pediátricos e adultos com coagulopatias hereditárias

Fonte: SESA-ES, 2023

Orientação geral para os serviços hospitalares

A reposição dos fatores de coagulação deve-se basear na gravidade do quadro clínico e na tabela de orientação descrita anteriormente.

Deve-se atentar para os seguintes fatos:

- Não puncionar veias profundas (jugulares ou femorais) ou artérias, a não ser em situações de extrema necessidade, com infusão prévia de fator de coagulação;
- Caso seja necessário, ao puncionar artéria, dar preferência à artéria radial e comprimi-la por 15 minutos, após a retirada da agulha;
- Cuidado especial deve ser dispensado quando for necessária a imobilização, a qual nunca deve ser prolongada por mais de 48 h, exceto nas fraturas e lesões ligamentares. Recomenda-se utilizar a tala gessada para evitar síndrome compartimental.

Os profissionais dos SRs/CRs devem ser responsáveis para com sua formação e/ou aperfeiçoamento profissional dentro de um contexto de prática multidisciplinar, propondo ou participando de investigações e pesquisas voltadas para a melhoria da qualidade da atenção, para uma maior adesão ao tratamento por parte dos pacientes e famílias, procurando basear-se sempre nas melhores evidências científicas.

Cabe ao gestor proporcionar meios para os profissionais manterem e aumentarem seus conhecimentos patrocinando e incentivando a participação da equipe em cursos, jornadas e congressos.

Até que haja uma pactuação entre os três níveis de assistência, o Estado do Espírito Santo é responsável pelo diagnóstico dos pacientes, por manter o cadastro atualizado e implementar o Programa de Hemofilia, incluindo o fornecimento das medicações.

4.4 A Transversalidade da Hemofilia nas RAS

Atendimento à gestante RAMI

A gestante sabidamente portadora de hemofilia deve ser encaminhada para um serviço que possa garantir um atendimento adequado à mesma, e ao bebê que possa ter hemofilia.

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

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

Fluxo nas maternidades

Fluxo de encaminhamento de mães com possibilidade de parto de bebês com hemofilia.

São consideradas portadoras obrigatórias de hemofilia:

- Filhas de homem com hemofilia;
- Mãe de dois ou mais filhos com hemofilia;
- Mãe de um filho com hemofilia e que tenha pelo menos outro familiar com hemofilia;

- Mãe de um filho com hemofilia e que tenha uma familiar sabidamente portadora do gene da hemofilia.

Quando as portadoras estão gestantes de bebês do sexo masculino, o parto deverá ser feito da forma menos traumática possível e a amostra de sangue do cordão umbilical, se possível, deverá ser encaminhada ao HEMOES, caso o parto aconteça durante o dia. A amostra de sangue deverá ser colhida em tubo de citrato e enviada ao HEMOES no menor tempo possível para o devido processamento e realização do exame. As parturientes deverão ter um laudo com as orientações para o parto, que deverá ser seguido pelo obstetra de plantão.

Atualmente as gestantes portadoras são encaminhadas ao HUCAM para seguimento pré-natal.

Fluxo para manejo do neonato

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

Em caso de suspeita clínica de sangramento, deverá ser feita a reposição imediata do concentrado de fator, lembrando que o neonato pode necessitar de doses maiores por apresentar menor vida média do fator nesse período.

O Acetato de Desmopressina (DDAVP) não deve ser usado no neonato.

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

Imunização na maternidade

Todos os pacientes portadores de doenças hemorrágicas hereditárias devem ser vacinados preferencialmente por via subcutânea. Todos devem receber as

vacinas recomendadas no calendário nacional de vacinação. No caso de utilização da via intramuscular, recomenda-se aplicação de gelo no local da aplicação antes e depois, e compressão do local por pelo menos 5 minutos após a vacinação. Deve-se utilizar agulha de menor calibre disponível.

Mapeamento da Rede Assistencial – Centros de Referências/Serviços de Referências

Os pacientes com coagulopatias hereditárias serão acompanhados nos hemocentros regionais, com o suporte da APS e quando necessário, serão encaminhados para o Hemocentro Coordenador para avaliação complementar.

Em caso de gestação de portadoras de hemofilia ou de pacientes com DVW, estas deverão ser encaminhadas para o hospital de referência para o pré-natal, que tenham já treinamento dos manejos destas gestantes e dos neonatos quando nascerem.

As orientações de parto deverão ser sempre por escrito e quando necessário, o hemocentro coordenador solicitará amostra do neonato para a confirmação do diagnóstico de hemofilia.

Rede Atenção à Saúde Bucal (RASB)

O encaminhamento do paciente para os serviços de saúde bucal acontece à partir a APS, dos serviços de referência e/ou do HEMOES conforme Regulação SESA-ES.

Atendimento de urgência e emergência RUE

Todo o hemofílico deverá ser classificado como vermelho quando necessitar de atendimento de urgência e emergência e encaminhado de forma mais breve possível para o Centro de Referência

4.5 Pontos de Atenção da Linha de Cuidado

Os pontos de atenção ambulatorial da Linha de Cuidado da Hemofilia estão localizados na região Metropolitana, para atendimento em consultas especializadas e reabilitação ambulatorial.

A Atenção Especializada é caracteristicamente demarcada pela incorporação de processos de trabalho que precisam de maior densidade tecnológica - as chamadas tecnologias especializadas - e deve ser preferencialmente oferecida de forma hierarquizada e regionalizada para a produção do cuidado em média e alta complexidade, nos ambientes ambulatorial e hospitalar.

Centro de Referência Pediátrico

As crianças com hemofilia têm o seu acompanhamento ambulatorial hematológico realizado no Hemocentro desde o seu diagnóstico, sendo que o atendimento regular de puericultura continua sendo realizado na UBS próxima à sua residência.

O atendimento de urgência e emergência na região metropolitana é realizado no:

- **Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (HINSG)**

Endereço: Alameda Mary Ubirajara – Santa Lúcia, Vitória (ES)

Fone: (27) 3636 7500

Responsável: Clio Zanelli

Centro de Referência Adulto

Os pacientes adultos (>18 anos de idade) com hemofilia continuam com o seu acompanhamento ambulatorial hematológico realizado no Hemocentro, sendo que o atendimento médico regular continua sendo realizado na UBS próxima à sua residência.

- **Hospital Associação dos Funcionários Públicos do Estado do Espírito Santo (AFPES) - Atendimento clínico emergencial**

Endereço: R. Pedro Palácios, 155, Edifício Heitor Lugon - Centro - Cidade Alta, Vitória (ES), 29015-160

Telefone: (27) 3232-5700

Responsável:

- **Hospital Estadual Dr. Dório Silva (HDS) - Sangramento gastrointestinal**

Endereço: Av. Eldes Scherrer Souza – Parque Residencial Laranjeiras, Serra (ES)

Fone: (27) 3218-9229/3218-9230

Responsável: Dra. Daniele Menezes Torres

- **Hospital Estadual de Urgência e Emergência (HEUE) - Trauma**

Endereço: Av. Des. José Vicente, 1533 - Forte São João, Vitória - ES, 29010-420.

Telefone: (27) 3194-0101

Centros de Referências/Serviços de Referências (CR/SR)

A forma de admissão se faz por meio do encaminhamento dos pacientes pelos médicos da SESA-ES ou da rede privada de saúde, por meio do *e-mail* programasms@saude.es.gov.br, que deve ser endereçado ao hemocentro para o agendamento da consulta e confirmação laboratorial do diagnóstico.

O atendimento de cada paciente geralmente é realizado pela equipe interdisciplinar a cada mês no início do diagnóstico e depois em intervalos semestrais. A frequência com que a criança é atendida depende da idade e da gravidade clínica. O tempo médio gasto para o atendimento interdisciplinar é de 3 horas.

As internações

As internações devem ocorrer preferencialmente nos hospitais que tenham serviço de hematologia e a disponibilidade dos concentrados de fatores de coagulação em suas farmácias.

Formas de admissão no Serviços de Referências/Centros de Referências

A forma de admissão se faz por meio do encaminhamento dos pacientes pelos médicos da SESA-ES ou da rede privada de saúde, por meio do *e-mail* programasms@saude.es.gov.br, que deve ser endereçado ao hemocentro para o agendamento da consulta e confirmação laboratorial do diagnóstico.

Critérios clínicos para o acesso - Formas de admissão aos SRs/SRs/SESA-ES

Critérios clínicos para o acesso

Deverão ser encaminhados para acompanhamento no SR/CR pacientes com suspeita e pacientes com diagnóstico confirmado de hemofilia.

- História de sangramento fácil após pequenos traumas, ou espontâneo, podendo ser hematomas subcutâneos nos primeiros anos de vida;
- Sangramento muscular e/ou articular em meninos acima de dois anos de idade;
- História de sangramento excessivo após procedimentos cirúrgicos ou extração dentária;
- Pacientes com história familiar materna de hemofilia.

A forma de admissão se faz por meio do encaminhamento dos pacientes pelos médicos da SESA-ES ou da rede privada de saúde, por meio do endereço de *e-mail*: programasms@saude.es.gov.br, endereçado ao hemocentro para o agendamento da consulta e confirmação laboratorial do diagnóstico.

O papel da Equipe Multiprofissional nos SRs/CRs

A hemofilia, por suas peculiaridades de acometimento multissistêmico e crônico, exige um modelo de atendimento multidisciplinar. O atendimento realizado por uma equipe multidisciplinar possibilita tratamentos mais abrangentes e eficazes, resultando em aumento da expectativa de vida dos pacientes.

Os SRs/CRs têm papel fundamental no acolhimento, monitoramento, encaminhamento e/ou tratamento, bem como ter conhecimento e corresponsabilização no Projeto Terapêutico Singular (PTS). Para tal, os profissionais da equipe multiprofissional devem contribuir coletivamente na construção do planejamento e na concretização das ações a serem desenvolvidas. A equipe multidisciplinar deverá discutir estratégias para auxiliar os pacientes e suas famílias no seguimento e no enfrentamento das complicações. Deve acolher os usuários em suas demandas, especialmente dentro do escopo da reabilitação, mas sem negligenciar outras necessidades desses sujeitos.

Atribuições da Equipe Multidisciplinar

Atribuições do hemocentro coordenador

- Estar atualizado com as melhores práticas de tratamento/cuidado.
- Liderar a equipe e participar dos encontros semanais de revisão do estado de saúde dos pacientes e discutir quaisquer outras questões relacionadas ao andamento do CR.
- Estabelecer que os resultados do Centro sejam monitorados e que mudanças de processos adequadas sejam instituídas quando necessário.

- Solicitar da instituição a que se vincula, área física adequada para os atendimentos ambulatoriais
- Garantir comunicação fácil com todos os pacientes e famílias (inclusive adultos), e utilizar sempre a avaliação do serviço pelos pacientes ou familiares como referência para reorientação ou reforço de serviços prestados pelo Centro.
- Incentivar pesquisas com os colegas e atuar como facilitador de estudos multicêntricos.
- Participar da coordenação de atividades de ensino e atualização locais e para membros da rede de outros pontos da atenção compartilhada.

Atribuições dos médicos hematologistas

- Deve ter experiência em hematologia na área de hemostasia e ter recebido treinamento para tratamento.
- Deve estar atualizado nas melhores práticas clínicas baseada em evidências.
- Deve prestar assistência direta ao paciente e sua família, por meio da consulta médica (anamnese, exame físico, solicitação de exames complementares quando necessária elaboração de hipóteses e conclusões diagnósticas e prescrição terapêutica como ato médico completo).
- Devem participar ativamente dos programas de promoção à saúde de cada paciente e família.
- Contribuir no planejamento, promoção, realização e registros de atividades educativas.
- Contribuir na organização do cotidiano de trabalho, na implementação de protocolos e rotinas de ações.
- Participar de reuniões de equipe.
- Orientar os pacientes na realização dos exames laboratoriais, principalmente aqueles mais específicos.

- Trabalhar junto aos demais membros da equipe para viabilizar uma melhor adesão ao tratamento.
- Participar de pesquisas clínicas e atuar como facilitador de estudos multicêntricos, promovendo desta forma, tratamento inovador para os pacientes.
- Fornecer relatórios sempre que necessário.
- Trabalhar a autonomia do paciente com o tratamento.

Atribuições do fisioterapeuta

- Prevenir surgimento de artropatias por meio de orientação de fisioterapia preventiva
- Orientação de fortalecimento muscular
- Aplicação dos Escores de Gilbert, *Hemophilia Joint Health Status* (HJHS) e *Flexion, Internal Rotation, and Hip Extension* (FISH) anualmente para acompanhamento da Saúde Articular destes pacientes.
- Disponibilização de treinamento para os fisioterapeutas da rede de assistência.
- Contribuir no planejamento, promoção, realização e registros de atividades educativas.
- Contribuir na organização do cotidiano de trabalho, na implementação de protocolos e rotinas de ações.
- Participar dos atendimentos interdisciplinares, com enfoque na melhoria da qualidade do tratamento.
- Participar de reuniões de equipe.

Atribuições do Ortopedista

- Avaliação periódica das articulações dos pacientes com hemofilia, a fim de garantir tratamento adequado e prevenção do surgimento de artropatias;
- Discussão conjunta com o hematologista e o fisioterapeuta na individualização do atendimento de cada paciente em questão;
- Disponibilização para orientação para os ortopedistas da rede de assistência que atenderem pacientes com hemofilia, principalmente no interior do estado;
- Discutir as indicações cirúrgicas dos pacientes com hemofilia com os ortopedistas dos hospitais de referência, que realizarão os procedimentos;
- Realizar procedimentos de intervenção mínima nos pacientes com hemofilia no próprio hemocentro (infiltração de corticoide intra-articular, agentes lubrificantes), após preparo adequado do paciente pelo hematologista.
- Contribuir no planejamento, promoção, realização e registros de atividades educativas;
- Contribuir na organização do cotidiano de trabalho, na implementação de protocolos e rotinas de ações;
- Participar dos atendimentos interdisciplinares, com enfoque na melhoria da qualidade do tratamento;
- Participar de reuniões de equipe.

Atribuições do assistente social

- Oferecer sua experiência para auxiliar os pacientes e suas famílias em suas necessidades sociais e relacionais, principalmente quando apoios complementares são necessários para lidar com diagnóstico, a deterioração da saúde, as questões de relacionamento, para facilitar a aderência ao tratamento e encaminhamentos para tratamentos fora domicílio (TFD), bem como enfrentamento das situações de óbito.
- Conhecer a legislação da saúde e da Assistência Social.

- Deve utilizar o registro de suas atividades e avaliações em formulários padronizados, com detalhes das necessidades individuais para auxiliar no estabelecimento dos planos de cuidados.
- Deve acolher o paciente e sua família, visando a humanização do atendimento e fortalecendo o vínculo com a equipe do programa.
- Realizar entrevista com a família, para conhecer o contexto socioeconômico, o impacto do diagnóstico e do tratamento na sua vida, bem como os recursos de que a família dispõe para superação das dificuldades.
- Acompanhar a interação do paciente e sua família com outras pessoas inseridas no seu contexto social.
- Orientar os usuários quanto a seus direitos e meios de acesso.
- Realizar busca ativa, quando necessário.
- Contribuir no planejamento, promoção, realização e registros de atividades educativas.
- Contribuir na organização do cotidiano de trabalho, na implementação de protocolos e rotinas de ações.
- Participar da elaboração do plano terapêutico, realizando os encaminhamentos de tratamentos prescritos.
- Participar de reuniões de equipe.

Atribuições do enfermeiro

- Ter responsabilidade assistencial com os pacientes, famílias, e os membros da equipe envolvidos no cuidado.
- Estar envolvido em momentos chaves do cuidado, para o paciente e a família a partir do diagnóstico.
- Estar diretamente envolvido nos processos de tomadas de decisão a respeito do tratamento e cuidados contínuos compartilhados. Tem a responsabilidade de assegurar que todos os pacientes recebam o melhor cuidado para suas necessidades especiais.

- Coordenar o cuidado entre o paciente, a família, os serviços comunitários e o hospital.

Para isso, deve:

- Estar atualizadas com as práticas de tratamento atuais.
- Manter e ensinar habilidades e prática clínica.
- Oferecer apoio e aconselhamentos.
- Manter ligações com os pacientes e famílias.
- Organização do atendimento aos pacientes nos ambulatórios.
- Montar e organizar a agenda.
- Agendar os pacientes faltosos por telefone.
- Atender as demandas dos pacientes por telefone.
-

Tarefas realizadas no atendimento:

- Monitorizar/ Verificar os dados antropométricos
- Orientar os pacientes na realização dos exames laboratoriais.
- Fornecer relatórios sempre que necessário.
- Trabalhar a autonomia do paciente com o tratamento.
- Realizar o contato na UBS e unidade de internação para os pacientes que irão internar, principalmente a respeito do treinamento da infusão do fator de coagulação;
- Treinar profissionais de saúde para cuidados continuados.

Atribuições do farmacêutico

O farmacêutico controla a disponibilidade e dispensação dos fatores de coagulação enviados pelo MS.

1. Envio de medicamentos pró-coagulantes pela Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados do MS (CGSH)

- O HEMOES recebe mensalmente a grade de medicamentos pró-coagulante da CGSH para atender a demanda de tratamento dos pacientes com coagulopatias hereditárias, cadastrados no sistema de coagulopatiasweb;
- A grade mensal é calculada de acordo com o consumo médio dos três últimos meses;
- É responsável pelo armazenamento e distribuição dos mesmos aos pacientes, hospitais estratégicos e hemocentros regionais, localizados em São Mateus, Colatina e Cachoeiro de Itapemirim.

2. Distribuição dos medicamentos pró-coagulantes para hemorrede e hospitais estratégicos:

- O HEMOES distribui os medicamentos pró-coagulante para tratamento dos pacientes cadastrados no Programa de Coagulopatias Hereditárias atendidos no ambulatório, nos hemocentros regionais e hospitais estratégicos;
- Os hemocentros regionais fazem a distribuição diretamente aos pacientes e ainda, aos hospitais estratégicos a ele vinculados;
- Considerando a fórmula de cálculo para o envio dos medicamentos, qualquer consumo além do previsto nas modalidades de tratamento ambulatorial deve ser informado à CGSH e solicitar complementação da grade mensal.

Componente hospitalar

Portas Hospitalares/Pronto Socorros - Os pacientes devem ser orientados a procurarem hospitais que já tenham concentrados de fator de coagulação em suas unidades, para proporcionar tratamento precoce nos casos mais graves.

Os hospitais gerais com leitos devem realizar acolhimento, avaliação, diagnóstico e articulação com os CRs/SRs e RAS. Devem também dispor de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), quarto de hospital, enfermaria ou domiciliar.

UPAS e/ou PAs - As Unidades de Pronto Atendimento e/ou Pronto Atendimento se constituem em pontos de atenção da RAPS e funciona como portas abertas para o

acolhimento, classificação de risco e intervenção imediata aos pacientes com hemofilia e DVW. Nestas, os pacientes não são internados, e deverão ser encaminhados para os serviços que disponham de concentrado de fator de coagulação o mais rápido possível, pois todos devem ser classificados como prioridade vermelha, regulando de forma imediata para hospital de referência conforme Regulação SESA-ES.

SAMU 192 - Esse serviço poderá ser acionado quando o paciente apresentar sangramento com risco de vida ou que demandem remoção para o ambiente hospitalar.

Os pacientes devem ter disponibilidade de acesso ao centro ou a serviços de emergência vinculados ao mesmo 24 h/dia.

4.6 Fluxo Geral do Paciente na Linha de Cuidado

Itinerário Terapêutico do Paciente

A partir do diagnóstico do paciente, o médico da atenção especializada, definirá a linha de tratamento do paciente, que será compartilhada com a equipe multiprofissional do serviço.

O paciente então passará a receber consultas regulares no serviço, com a equipe multiprofissional, com o enfoque de prevenir sequelas a longo prazo, monitorar adequadamente sangramentos e checar a respeito do surgimento de complicações.

Nestas consultas, o paciente terá o seu tratamento disponibilizado para ser utilizado em domicílio ou UBS, com a devida capacitação do mesmo e de seus familiares.

A equipe multiprofissional deve ainda:

- Articular-se com outros serviços de atenção à saúde;

- Articular-se com outras unidades assistenciais, como creches, escolas, Centros de Referência da Assistência Social (CRAS) e associações;
- Promover atividades de educação permanente, de acordo com as necessidades dos doentes, das famílias, dos cuidadores e das equipes.

5. REGULAÇÃO

O paciente com coagulopatias hereditária deve ser encaminhado referenciado por meio do protocolo estadual da Regulação SESA-ES.

A gestão do cuidado é compreendida como a produção do cuidado orientado pelas necessidades de saúde do usuário, fundamentada em uma abordagem integral construída por meio do diálogo entre os profissionais de saúde das atenções básica e especializada, implementada por meio de discussão de casos, protocolos assistenciais e da educação permanente como ferramentas centrais para produção de uma atenção básica resolutiva, pois os mecanismos de comunicação com troca de informações entre profissionais dos diversos pontos da rede de atenção e serviços de saúde são essenciais para os profissionais de saúde de a atenção básica exercer a coordenação e garantirem a continuidade do cuidado aos usuários do SUS.

6. ARTICULAÇÃO INTERSETORIAL

A articulação intersetorial e a participação social tem sido uma prática constante na Secretaria Estadual de Saúde (SESA-ES). No caso da hemofilia se faz importante articular com as representações de pais, familiares, amigos e pacientes, bem como com a Secretaria de Estado de Assistência e Desenvolvimento Social (SETADES).

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As hemofilias A e B e a Doença de Von Willebrand (DVW) são as coagulopatias hereditárias mais comuns e, juntas, correspondem a 95% dos casos. As 5% restantes são conhecidas como coagulopatias hereditárias raras (CHR).

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

A Secretaria do Estado de Saúde do Espírito Santo identificando-se como uma das responsáveis por garantir melhorias a esta população publica a Linha de Cuidado da Hemofilia, com intuito de assegurar toda descrição do itinerário do usuário dentro da Rede de Atenção à Saúde Estadual, descrevendo a porta de entrada e o fluxo assistencial a ser seguido, de forma célere e efetiva, além do Protocolo de Tratamento.

Para isto foi criado um Grupo de Trabalho (GT) capitaneado pelo Núcleo Especial de Atenção à Saúde (NEAE) da Gerência de Políticas e Organização de Redes de Atenção à Saúde (GEPORAS), com referências técnicas da Rede de Doenças Crônicas, Rede de Doenças Raras, Rede de Saúde Bucal em conjunto com as referências técnicas estaduais do Serviço de Coagulopatia do Hemocentro do Espírito Santo (HEMOES), utilizando como principais referências o Protocolo de Hemofilia do Ministério da Saúde e o *Guideline* da Federação Mundial de Hemofilia. O produto deste trabalho contou com a colaboração de vários outros setores da SESA-ES, como a Gerência de Gestão Hospitalar, nas pactuações com Hospitais da Rede Própria e a Gerência de Regulação Hospitalar, que foram de suma importância para estabelecer as referências dos pontos de atenção que eram um dos impeditivos para a consolidação desta Linha de Cuidado.

Portanto foi possível estabelecer os pontos de atenção em todas as regiões de saúde, abrangendo a população pediátrica e adulta, para que seja possível o reconhecimento imediato tanto do diagnóstico e do tratamento eletivo e emergencial visando acesso precoce, célere, efetivo e de qualidade ao usuário da Rede.

O lançamento da Linha de Cuidado da Hemofilia é um passo importante no reconhecimento da relevância da patologia para a população, entretanto, ainda há várias medidas a serem implementadas, cujos resultados serão verificados e validados para que possa ser alcançado um cuidado qualificado em todas as dimensões que a pessoa necessite.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. **Manual de Diagnóstico Laboratorial das Coagulopatias Hereditárias e Plaquetopatias**. 2012. 132 p.

_____. **Manual de diagnóstico e tratamento da doença de Von Willebrand**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 44 p.

_____. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Manual de hemofilia**, 2ª. ed., Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 80 p.

_____. **Manual de atendimento odontológico a pacientes com coagulopatias hereditárias**, Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 40 p.

FERREIRA, C. N. et al. **O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações**. v. 32, n. 5, 2010.

HEMOES. Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia. Vitória (ES). **Diário de Infusão**. 2023. 79 p.

REZENDE, S. M. Distúrbios da hemostasia: doenças hemorrágicas. **Revista Med**, Belo Horizonte, v. 20, n. 4, p. 534-553, 2010.