

BMJ Best Practice

Hemofilia

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Rastreamento	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	19
Critérios de diagnóstico	21
Tratamento	23
Abordagem passo a passo do tratamento	23
Visão geral do tratamento	30
Opções de tratamento	34
Novidades	70
Acompanhamento	72
Recomendações	72
Complicações	73
Prognóstico	76
Diretrizes	77
Diretrizes de diagnóstico	77
Diretrizes de tratamento	77
Recursos online	80
Nível de evidência	81
Referências	82
Imagens	90
Aviso legal	93

Resumo

- ◇ Doença hemorrágica, geralmente hereditária, caracterizada pela deficiência do fator de coagulação VIII ou IX.
- ◇ Ocorre quase exclusivamente em homens em razão do padrão de herança ligada ao cromossomo X.
- ◇ Classificada como leve, moderada ou grave, com base no nível do fator VIII ou IX.
- ◇ O sangramento musculoesquelético é o tipo mais comum de hemorragia.
- ◇ O tratamento consiste na reposição do fator de coagulação VIII ou IX.
- ◇ O desenvolvimento de anticorpos inibitórios contra o fator VIII ou IX infundido é uma complicação crítica do tratamento.

Definição

A hemofilia é uma doença hemorrágica, geralmente hereditária, com um padrão de herança recessiva ligada ao cromossomo X, resultante da deficiência de um fator de coagulação. A hemofilia A resulta da deficiência do fator de coagulação VIII. A hemofilia B resulta da deficiência do fator de coagulação IX. A hemofilia adquirida é uma doença distinta não hereditária. É muito mais rara que a hemofilia congênita e apresenta uma etiologia relacionada a doenças autoimunes sem padrão de herança genética.

Epidemiologia

A incidência de hemofilia A congênita é de aproximadamente 1 em 5000 meninos/homens, enquanto a incidência de hemofilia B congênita é de aproximadamente 1 em 30,000 meninos/homens.[3] Nos EUA, cerca de 400 bebês nascem com hemofilia a cada ano; estima-se que a prevalência de hemofilia congênita seja de 18,000 meninos/homens. A maioria dos casos é classificada como grave.[4] No Reino Unido, a Haemophilia Society estima que cerca de 6000 indivíduos sejam portadores de hemofilia. [The Haemophilia Society] A hemofilia congênita afeta todos os grupos étnicos e tem distribuição mundial.[5] Seu padrão de herança está ligado ao cromossomo X.[6] Portanto, a condição acomete exclusivamente meninos e/ou homens, embora muitas portadoras do sexo feminino (aproximadamente 30%) apresentem níveis de fator de coagulação na faixa de hemofilia em razão de lionização (inativação aleatória do cromossomo X normal) e possam apresentar sintomas de sangramento que requeiram controle adequado. São raros os casos de meninas e/ou mulheres com hemofilia grave por conta da lionização extrema, da homozigiosidade, do mosaicismismo ou da síndrome de Turner. A hemofilia adquirida é rara; no Reino Unido, a incidência de hemofilia A adquirida é de 1.48 a cada milhão por ano.[7]

A hemofilia adquirida acomete cerca de 1 a 3 pessoas a cada milhão da população. Ambos os sexos são igualmente acometidos. Tal qual a forma hereditária convencional, a doença aparece em todos os grupos étnicos, com prevalência mundial.

Etiologia

A hemofilia congênita tem um padrão de herança recessiva ligada ao cromossomo X.[8] Portanto, a condição acomete exclusivamente meninos/homens, embora muitas portadoras do sexo feminino apresentem níveis de fator de coagulação na faixa de hemofilia em razão de lionização (inativação aleatória do cromossomo X normal) e possam apresentar sintomas de sangramento que requeiram controle adequado. São raros os casos de meninas/mulheres com hemofilia grave por conta da lionização extrema, da homozigiosidade, do mosaicismismo ou da síndrome de Turner. Até um terço dos pacientes com hemofilia congênita não apresenta história familiar, pois a condição também pode resultar de mutações espontâneas das linhas germinativas e/ou de mosaicismismo somático durante a fase inicial da embriogênese.[9] Mutações genéticas no gene do fator VIII resultam na redução dos níveis de circulação do fator de coagulação VIII, e mutações genéticas no gene do fator IX resultam na redução dos níveis de circulação do fator de coagulação IX.[10] [11]

Os genes dos fatores VIII e IX estão localizados no braço longo do cromossomo X. Cerca de 50% dos casos graves de hemofilia A decorrem de inversões intracromossômicas que envolvem as regiões dos íntrons 1 e 22 do gene do fator VIII.[12] Os demais casos são causados por outras alterações genéticas, como deleções, inserções, splicing anormal ou mutações pontuais missense ou nonsense. O site Factor VIII Variant Database descreve e relata mais de 1000 mutações que resultam em hemofilia A. [Factor VIII

[Variant Database\]](#) A maioria dos casos de hemofilia B deve-se a deleções e mutações pontuais. Também está disponível online um banco de dados de mutações que resultam em hemofilia B. [\[Factor IX Mutation Database\]](#)

A hemofilia adquirida é uma condição muito mais rara, com etiologia relacionada a doenças autoimunes, sem padrão de herança genética. Ela resulta do desenvolvimento de autoanticorpos contra fatores de coagulação, mais comumente o fator VIII. A causa da hemofilia adquirida é desconhecida; no entanto, ela pode ocorrer em associação a doenças autoimunes, malignidades e gamopatias monoclonais. A hemofilia adquirida ocorre mais comumente no pós-parto e em idosos.[\[13\]](#)

Fisiopatologia

A coagulação do sangue normalmente ocorre por meio de uma série de reações enzimáticas. Ambos os fatores VIII e IX são cruciais para a geração de trombina pela via intrínseca de coagulação. Em pacientes com hemofilia, a formação de coágulos ocorre tardiamente como resultado da geração reduzida de trombina. Isso leva à formação de um coágulo instável, que é facilmente deslocado, causando sangramento excessivo.[\[14\]](#)

Classificação

Tipos de hemofilia de acordo com a herança

- Hemofilia congênita: doença hereditária com padrão de herança recessiva ligada ao cromossomo X
- Hemofilia adquirida: doença rara com etiologia autoimune e sem padrão de herança genética

Tipos de hemofilia de acordo com o tipo de deficit de fator

- Hemofilia A: fator VIII reduzido ou ausente
- Hemofilia B: fator IX reduzido ou ausente

Gravidade da hemofilia A e B com base nos níveis plasmáticos de atividade do fator VIII ou IX[\[1\]](#) [\[2\]](#)

Gravidade:

- Grave (nível do fator de coagulação [CFL] <1%): sangramento espontâneo frequente (ocorrendo sem causa ou trauma aparente), principalmente nas articulações e nos músculos; sangramento intenso com trauma e cirurgia.
- Moderada (CFL de 1%-5%): sangramento espontâneo ocasional (ocorrendo sem causa ou trauma aparente); sangramento intenso com trauma e cirurgia.
- Leve (CFL >5%-40%): sangramento intenso com trauma e lesão.

Prevenção primária

Nenhuma estratégia foi identificada para prevenir essa condição. Entretanto, episódios de sangramento e algumas complicações certamente podem ser evitados.

Rastreamento

Meninos nascidos de mulheres portadoras conhecidas de hemofilia A ou B apresentam 50% de chance de ter hemofilia A ou B hereditária. Portanto, esses meninos devem ser submetidos a exames no nascimento. Para isso, deve-se enviar o sangue do cordão umbilical para medição do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e ensaio de fator VIII e/ou IX. Pode ser difícil diagnosticar a leve deficiência de fator IX em razão da redução fisiológica de fatores de coagulação dependentes da vitamina K no nascimento.

Meninas filhas de homens com hemofilia A ou B são portadoras obrigatórias. Meninas nascidas de mulheres portadoras conhecidas de hemofilia A ou B apresentam 50% de chance de também serem portadoras. Essas meninas podem ser examinadas com ensaios de fator VIII ou IX. Os portadores normalmente apresentam 50% dos níveis normais de fator VIII ou IX. No entanto, os níveis de fator VIII e fator IX nos portadores frequentemente sobrepõem os níveis em pessoas não portadoras (de modo que os níveis normais do fator VIII ou IX não descartam ser um portador em pessoas do sexo feminino em risco). Assim, a análise de mutação de ácido desoxirribonucleico (DNA) é o exame mais preciso para a detecção de portadores.^[45] Os candidatos a teste genético incluem:^[29]

- Homens com diagnóstico de hemofilia A ou B
- Mulheres de risco, que sejam parentes de homens com hemofilia A ou B
- Mulheres portadoras que buscam diagnóstico pré-natal.

Prevenção secundária

A profilaxia é indicada para a maioria dos pacientes com hemofilia A ou B grave. Ela é definida como a reposição regular de fator administrada por via intravenosa por pelo menos 45 semanas/ano antes que ocorra sangramento e como medida preventiva.

Existem diferentes tipos de profilaxia:^[1]

- A profilaxia primária refere-se à terapia iniciada em pacientes jovens com hemofilia, antes que ocorra o segundo sangramento evidente de grandes articulações e antes dos 3 anos de idade (terapia preventiva)
- A profilaxia secundária refere-se à terapia iniciada após 2 ou mais sangramentos em grandes articulações e antes do início de doença articular estabelecida.

A profilaxia terciária refere-se à terapia iniciada após o início de doença articular.^[1] Estudos observacionais fornecem evidências de apoio de que a profilaxia é superior ao tratamento episódico quanto a protelar ou prevenir artropatia, mesmo em pacientes com hemofilia grave.^[56] O cronograma típico de infusão é de três vezes por semana para hemofilia A e duas vezes por semana para hemofilia B, com base na meia-vida de cada fator. O primeiro ensaio clínico prospectivo, randomizado e controlado nos EUA que avaliou a progressão da artropatia em crianças com hemofilia e comparou a profilaxia com o tratamento episódico constatou uma redução de 83% no risco de danos articulares, como evidenciado por ressonância nuclear magnética (RNM), no grupo sob profilaxia.^[59] Os resultados desse estudo foram corroborados por um segundo ensaio clínico randomizado.^[57] A profilaxia também é recomendada após sangramento intracraniano. Nesse cenário, diferentes esquemas de tratamento foram sugeridos, desde infusões em dias alternados até infusões semanais.

A prevenção de sangramento em cirurgias e trauma inclui o seguinte:

- Administração de desmopressina para pessoas (com uma resposta positiva a ela demonstrada) com hemofilia A leve submetidas a cirurgias ou procedimentos odontológicos de pequeno porte
- Infusão de fator VIII ou IX, recomendada para pessoas com hemofilia A ou B moderada e grave, respectivamente, submetidas a cirurgias ou procedimentos odontológicos de pequeno porte, ou para pacientes submetidos à cirurgia de grande porte. A repetição de doses pode ou não ser necessária, dependendo da extensão do procedimento e do risco de sangramento
- Os pacientes com inibidores e que são submetidos à cirurgia de grande porte devem receber agentes bypassing como terapia de primeira linha
- Para procedimentos associados ao risco de sangramento de mucosas, como cirurgia oral, odontológica, nasal ou gastrointestinal, recomenda-se administrar um agente antifibrinolítico por via oral a cada 6 horas por 7 a 10 dias, iniciando na noite anterior ao procedimento.

Medidas preventivas também incluem orientações ao paciente e à família, como a necessidade de evitar esportes de contato, trauma (se possível) e injeções intramusculares. Os pacientes devem ser encorajados a praticar exercícios regulares adequados ao status articular, especialmente natação, para melhorar a qualidade de vida.^[86] ^[87] Recomendam-se imunizações contra a hepatite A e B e cuidados abrangentes.^[88]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma criança de 18 meses de idade apresenta edema maleolar e dor. Ele tem amplitude de movimento limitada no tornozelo e dificuldade para andar. No ano anterior, teve hematomas significativos em locais anatômicos de imunização. Também apresentou sangramento prolongado após picada no calcanhar para exames de triagem neonatal.

Caso clínico #2

Um menino de 6 anos de idade apresenta sangramento prolongado após trauma na cavidade oral.

Outras apresentações

A idade da apresentação e a frequência do sangramento são influenciados pela gravidade do quadro clínico. A maioria dos pacientes é diagnosticada quando criança. Embora seja menos comum, neonatos podem apresentar hemofilia. Sinais de hemorragia intracraniana em neonatos podem incluir hipoatividade, ingestão oral reduzida e fontanela abaulada/tensa. Alguns pacientes podem permanecer não diagnosticados até a fase adulta, particularmente aqueles com hemofilia leve ou mesmo moderada cujo sistema hemostático não tenha sido submetido a testes de desafio significativos durante a vida. A hemofilia geralmente é um distúrbio hereditário. Entretanto, uma forma adquirida ocasionalmente ocorre, sendo comum em idosos. A hemofilia adquirida pode apresentar sangramento na pele (púrpura), nos tecidos moles e nas membranas mucosas. O sangramento musculoesquelético é menos comum que na hemofilia congênita. Há uma associação entre hemofilia adquirida e outras condições clínicas, como distúrbios autoimunes, gestação e malignidade.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Uma história pessoal característica e familiar, combinada a achados do exame físico, aumenta a suspeita para o diagnóstico de hemofilia congênita. Isso é confirmado, subsequentemente, por achados laboratoriais. A idade da apresentação e a frequência do sangramento são influenciados pela gravidade do quadro clínico. A maioria dos pacientes é diagnosticada quando criança. Entretanto, alguns pacientes podem permanecer não diagnosticados até a idade adulta. Esses pacientes são particularmente aqueles com hemofilia leve ou mesmo moderada cujo sistema hemostático não tenha sido submetido a testes de desafio significativos durante a vida. As hemofilias A e B são clinicamente indistinguíveis.

A hemofilia adquirida é uma doença autoimune rara resultante da produção de autoanticorpos que inativam o fator VIII. Muitas vezes, não é reconhecida ou é confundida com outras doenças hemorrágicas adquiridas, o que resulta em diagnóstico e manejo tardios.

História

Os fatores de risco fortemente associados à hemofilia congênita incluem:

- História familiar de hemofilia, geralmente positiva do lado materno (tios, primos, avô)

- Sexo masculino.

Uma história comum em pacientes com hemofilia congênita inclui sintomas de sangramento intenso ou recorrente, ou sangramento em locais incomuns (por exemplo, articulações ou músculos). São comuns relatos de sangramento mucocutâneo menor (por exemplo, epistaxe, sangramento gengival após procedimentos odontológicos simples, contusões musculares frequentes) e de sangramento intenso após trauma, cirurgia ou procedimentos odontológicos.

Sangramento gastrointestinal e hematúria são observados em pacientes com hemofilia congênita. Eles podem ocorrer espontaneamente ou após trauma. Mulheres e meninas portadoras de hemofilia congênita, principalmente aquelas com níveis de fator de coagulação na faixa de hemofilia, muito comumente apresentam menorragia e sangramento após procedimentos cirúrgicos ou parto.

No período neonatal, as apresentações a seguir são as mais comuns de hemofilia congênita:

- Sangramento intracraniano que pode ocorrer espontaneamente após o nascimento, ou pode ser precipitado por trabalho de parto prolongado ou parto instrumental
- Sangramento prolongado após picada no calcanhar
- Sangramento prolongado após circuncisão: o sangramento ocorre em cerca de 50% dos neonatos com hemofilia submetidos à circuncisão.[21]

Aproximadamente metade dos casos de hemofilia adquirida está associada a doenças autoimunes, doença maligna, determinados medicamentos ou gestação. Ao contrário dos pacientes com hemofilia congênita, esses pacientes não têm história pessoal nem familiar de episódios de sangramento.

Exame físico

Os achados típicos do exame físico de pacientes com hemofilia congênita variam dependendo da idade do paciente, da gravidade do tipo de hemofilia e do local do sangramento. Cerca de 3% a 5% dos neonatos do sexo masculino com hemofilia congênita grave apresentam hemorragia intracraniana.[22] [23] [24] [25] Os sinais e sintomas são inespecíficos, mas incluem hipoatividade, ingestão oral reduzida, irritabilidade, fontanela abaulada/tensa, convulsões e palidez.

Outros possíveis sinais na apresentação neonatal incluem:

- Sangramento ativo em um local de lesão
- Dor/edema em um dos membros
- Abdome distendido e doloroso.

Os sinais típicos de apresentação na infância ou na fase adulta incluem:

- Sangramento ativo em um local de lesão
- Dor/edema nas articulações
- Dor/edema de membros
- Amplitude de movimento reduzida de um membro
- Abdome distendido e doloroso
- Palidez
- Deficits neurológicos focais
- Hematúria.

Caso ocorra hemorragia intracraniana na infância, sinais e sintomas podem incluir hipoatividade, irritabilidade, cefaleia, vômitos, convulsões e deficits neurológicos focais. Embora o déficit de crescimento

e o retardo do crescimento pândero-estatural possam ser atribuídos à presença de hemofilia, eles não são sinais comuns; portanto, deve-se buscar um diagnóstico alternativo.

O sangramento musculoesquelético é o traço característico da hemofilia congênita. Locais comuns de sangramento incluem articulações do joelho, tornozelo e cotovelo, embora possa haver o envolvimento de qualquer articulação. A apresentação usual inclui dor, edema e amplitude de movimento reduzida nas articulações. O sangramento muscular pode ocorrer em qualquer músculo, incluindo, mas não limitado aos seguintes:

- Quadríceps
- Isquiossurais
- Iliopsoas
- Bíceps
- Tríceps.

A apresentação usual de sangramento muscular inclui dor localizada, edema, aumento da temperatura, eritema e amplitude de movimento limitada. Em pacientes com hemofilia grave (que não seguem medidas de profilaxia), o sangramento musculoesquelético pode ocorrer até uma vez por semana; Em pacientes com hemofilia moderada, o sangramento musculoesquelético pode ocorrer uma vez ao mês ou menos, e isso pode ocorrer cerca de uma vez ao ano naqueles com hemofilia leve, e geralmente apenas com trauma significativo ou procedimento/cirurgia invasivos.

Formação de hematomas ou contusões excessivas também podem ocorrer. Os membros inferiores são os mais afetados, embora outros locais possam ser acometidos. O sangramento no músculo iliopsoas pode apresentar dor intensa na parte inferior do abdome ou na parte superior da coxa. Os pacientes geralmente apresentam marcha característica (quadril flexionado, rotação interna).

Em pacientes com a forma adquirida, os achados do exame físico incluem púrpura cutânea extensa e sinais de hemorragia interna. O sangramento nas articulações não é um traço característico proeminente. A razão para o padrão de sangramento diferenciado na hemofilia adquirida é desconhecida. Não há comprometimento demonstrável da função plaquetária.

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

Investigações iniciais

O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) deve ser solicitado quando há suspeita de diagnóstico de hemofilia congênita. Caso o TTPa seja prolongado, deve-se solicitar um ensaio do fator VIII e/ou do fator IX para confirmar o diagnóstico. O TTPa nem sempre é prolongado em casos leves (níveis de fator >30%). Entretanto, se o diagnóstico for clinicamente suspeito, recomenda-se solicitar ensaios dos fatores VIII e IX. Se o TTPa for prolongado, convém também solicitar um estudo misto (incubando o plasma do paciente com plasma normal por 2 horas a 37 °C e com a repetição do TTPa). A correção com estudo misto sugere uma deficiência do fator de coagulação.

O diagnóstico de hemofilia adquirida baseia-se no achado de um baixo nível de fator VIII associado à presença de um inibidor tempo-dependente no plasma. Na hemofilia adquirida, o TTPa prolongado não pode ser corrigido pelo estudo misto devido à presença do inibidor do fator VIII.

Outros exames indicados como parte da investigação diferencial incluem:

- Hemograma completo: para descartar trombocitopenia como causa de sangramento e para diagnosticar anemia
- Tempo de protrombina (TP): para avaliar as vias extrínseca e comum da coagulação
- Tempo de fechamento/tempo de sangramento e estudos de agregação plaquetária: para avaliar a função plaquetária
- Estudos do fator de von Willebrand: para descartar a doença de von Willebrand
- Outros ensaios específicos para o fator: conforme necessário, baseados nos resultados de TP e TTPa (por exemplo, se o TP estiver prolongado, deve-se verificar os ensaios do fator VII e fator V para descartar uma deficiência coexistente do fator VII ou o raro estado de deficiência autossômica recessiva combinada de fator V e VIII; se apenas o TTPa estiver prolongado, mas os fatores VIII e IX estiverem normais, deve-se verificar também os ensaios dos fatores XII e XI)
- Aminotransferases hepáticas (aspartato transaminase [AST] e alanina aminotransferase [ALT]): para avaliar a disfunção hepática, que também pode contribuir para TP e TTPa prolongados
- Estudo misto e teste de rastreamento de inibidor de lúpus para descartar TTPa prolongado mediado pelo inibidor.

Estudos de imagem ou endoscopia podem ser necessários para avaliação de sangramento agudo. As investigações, conforme adequado, podem incluir:

- Tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio: para avaliação de hemorragia intracraniana[25]
- Tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio: para avaliação de sangramento próximo às vias aéreas
- Ultrassonografia abdominal ou TC abdominopélvica: para avaliação de sangramento gastrointestinal ou sangramento das ilíopsoas
- Endoscopia digestiva alta e/ou baixa: para avaliação de sangramento gastrointestinal
- Radiografia simples: conforme necessário, para avaliação óssea. As radiografias são tradicionalmente usadas para descrever a progressão clínica da artropatia.[26] A RNM e a ultrassonografia podem detectar sangramento de tecidos moles em um estágio inicial. A RNM pode ser útil para avaliar se um paciente é candidato a procedimentos cirúrgicos, como sinovectomia, artroplastia ou fusão da articulação.

Investigações subsequentes

Feito o diagnóstico de hemofilia congênita, pode-se realizar a análise de mutação do fator VIII ou IX para identificar a mutação genética específica. A análise de mutação está disponível apenas em centros especializados e não constitui exame de rotina. Ela é realizada para estabelecer:

- Precisão diagnóstica
- Gravidade clínica
- Risco de desenvolvimento de inibidor.

A análise de mutações também pode facilitar a avaliação do estado do portador em irmãos e outros membros da família de primeiro grau e do sexo feminino.

O exame deverá ser disponibilizado aos membros da família assim que uma mutação for identificada no probando. Parentes em risco devem receber aconselhamento genético. Os pacientes portadores de hemofilia B com mutações genéticas resultantes de deleções requerem observação cuidadosa, pois

podem desenvolver anafilaxia e/ou síndrome nefrótica quando o fator IX é infundido.[27] Esse cenário clínico geralmente indica que o paciente também desenvolveu um inibidor do fator IX.

O teste de rastreamento de inibidor do fator VIII ou IX detecta a presença de anticorpos inibitórios contra o fator VIII ou IX infundido. Esse teste deve ser realizado em todos os pacientes que tenham recebido concentrado de fator exógeno. As diretrizes da World Federation of Hemophilia sugerem que crianças com hemofilia grave ou moderada devem ser rastreadas para inibidores uma vez a cada 5 dias de exposição até 20 dias de exposição; a cada 10 dias de exposição entre 21 e 50 dias de exposição; duas vezes por ano até 150 dias de exposição; anualmente daí em diante.[28] O teste de rastreamento de inibidor inicial deverá ser realizado se a resposta clínica ao fator infundido não for conforme o esperado e antes de algum procedimento cirúrgico importante. Os pacientes com hemofilia leve que não recebem infusões com frequência podem ser monitorados a cada 12 meses. Se os pacientes com inibidores apresentarem sangramento agudo, o tratamento será complexo e deverá ser manejado em centros especializados.

Cerca de 30% dos pacientes com hemofilia A desenvolvem inibidores contra o fator VIII infundido, enquanto a incidência de hemofilia B é de aproximadamente 3%.[29] Foram descritos fatores de risco genéticos e ambientais para o desenvolvimento de inibidores.[15] [18] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37]

Os fatores de risco para o desenvolvimento de inibidores incluem:

- Gravidade da doença: mais comum na hemofilia grave (mas também pode ocorrer em pacientes com hemofilia leve a moderada)
- Fatores ambientais: intensidade do tratamento, infecção, imunizações, idade, tipo de produto, etnia (maior incidência em pacientes afrodescendentes)
- Mutações genéticas: em particular, as que resultam na ausência de um produto gênico; genes da resposta imune também são associados ao desenvolvimento de inibidores. Pessoas com uma história familiar de desenvolvimento de inibidores contra o fator VIII infundido e pessoas com ascendência afrocaribenha ou hispânica apresentam maior probabilidade de desenvolver inibidores.[38]

A possibilidade de haver uma diferença quanto à incidência de inibidores entre receptores de produtos de fator VIII recombinante e derivados do plasma está sob intensa investigação. Alguns estudos não revelaram nenhuma diferença,[39] [40] enquanto um estudo de pacientes com hemofilia A grave que não receberam transfusão previamente sugeriu que a incidência de inibidores foi mais elevada entre os pacientes que tinham recebido o fator VIII recombinante que naqueles randomizados para receber o fator VIII derivado de plasma.[41] [42]

Quando o rastreamento é positivo para anticorpos, realiza-se um ensaio de inibidor de Bethesda (ou um ensaio de inibidor de Bethesda modificado por Nijmegen) para medir a quantidade de anticorpos presentes na amostra do paciente (relatada em unidades Bethesda [UB]). Nesse ensaio, o plasma do paciente é misturado a uma quantidade conhecida de fator VIII ou IX. Após um período de incubação de 2 horas a 37 °C (98.6 °F), determina-se a atividade residual do fator VIII ou IX. Os pacientes são classificados como de baixa ou alta resposta com base nos níveis de anticorpos inibitórios, e essa classificação contribui para a tomada de decisão sobre o tratamento.[1] Os pacientes com alta resposta apresentam história de título ≥ 5 UB; entretanto, convém observar que os pacientes com alta resposta podem apresentar um resultado de baixo título (um título < 5 UB) em qualquer teste específico sem que altere a classificação geral.

Diagnóstico pré-natal

Mulheres que sejam sabidamente portadoras, com risco de dar à luz uma criança com hemofilia congênita, podem buscar um diagnóstico pré-natal. A presença de ácido desoxirribonucleico (DNA) do feto no sangue materno pode ser detectada até 4 a 5 semanas de gestação, o que permite a determinação do sexo masculino. O sexo também pode ser determinado por ultrassonografia no início da 11ª a 13ª semana de gestação. A análise do cromossomo X baseada no DNA para identificar uma mutação genética específica pode ser realizada na amniocentese ou na biópsia da vilosidade coriônica (BVC). A amniocentese geralmente é realizada após a 15ª semana de gestação, enquanto a BVC pode ser realizada entre a 10ª e a 14ª semana. Uma anormalidade nos membros foi associada à BVC realizada antes de 10 semanas de gestação, e a mãe deve ser orientada sobre o pequeno risco de aborto espontâneo com BVC e amniocentese. Se a mutação for conhecida, poderá ser realizada uma análise de mutação direta. Se a mutação ainda não for conhecida, poderá ser realizado o sequenciamento do gene para determinar a presença de mutação. O diagnóstico genético pré-implantacional em embriões precoces também é possível.[28] [43]

Fatores de risco

Fortes

história familiar de hemofilia (hemofilia congênita)

- Mutações genéticas específicas são causais na hemofilia congênita.[10] [11] [15] [16] [17]
- Dois terços dos pacientes têm uma história familiar de hemofilia. Nos pacientes sem uma história familiar, o status de portador da mãe deve ser determinado por teste molecular para facilitar o aconselhamento.
- Mutações espontâneas podem ser responsáveis por uma ausência de história familiar positiva para hemofilia.
- Pacientes dentro de determinada família são portadores da mesma mutação genética.[18] [19] [20]
- Cerca de 50% dos casos graves de hemofilia A decorrem de inversões intracromossômicas que envolvem íntrons 1 e 22 do gene do fator VIII.[12]
- Os demais casos são causados por outras alterações genéticas, como deleções, inserções, splicing anormal ou mutações pontuais missense ou nonsense.
- Já foram descritas mais de 1000 mutações que resultam em hemofilia A.
- A maioria dos casos de hemofilia B deve-se a deleções e mutações pontuais.

sexo masculino (hemofilia congênita)

- A hemofilia congênita tem um padrão de herança recessiva ligada ao cromossomo X.[8]
- Meninos e homens são afetados quase que exclusivamente, em razão do padrão de herança ligada ao cromossomo X.
- Portadoras do sexo feminino podem ter níveis de fator coagulação na faixa de hemofilia e necessitam de manejo adequado da hemofilia.
- Há casos raros de meninas e mulheres com hemofilia grave.

>60 anos de idade (hemofilia adquirida)

- Embora a hemofilia geralmente seja um distúrbio hereditário, uma forma adquirida muito mais rara pode ocorrer. A hemofilia adquirida geralmente ocorre em idosos.[13]

doenças autoimunes, doença inflamatória intestinal, diabetes, hepatite, gestação, pós-parto ou malignidade (hemofilia adquirida)

- Também pode estar associada à hemofilia adquirida.
- A ocorrência ocasional na gestação e pós-parto pode ser responsável por um pequeno pico de incidência na faixa etária de 20 a 30 anos de idade.^[13]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco fortemente associados à hemofilia hereditária incluem: história familiar de hemofilia (história familiar do lado materno geralmente positiva) e sexo masculino.

história de sangramento recorrente ou intenso (comum)

- Sangramento espontâneo ou induzido por trauma nas articulações e nos músculos; sangramento excessivo após cirurgia, procedimentos odontológicos ou trauma (o início pode ser protelado por vários dias); sangramento recorrente de mucosa oral/nasal; contusões musculares frequentes; sangramento gastrointestinal; hematúria.

sangramento nos músculos (comum)

- O sangramento musculoesquelético é o traço característico da hemofilia.
- Manifesta-se com dor e edema na área envolvida, comumente nos membros, com amplitude de movimento reduzida, eritema e aumento da temperatura local.
- Pode ocorrer em qualquer músculo, incluindo, mas não se limitando aos quadríceps, tendões do jarrete, iliopsoas, bíceps e tríceps.
- O sangramento no músculo iliopsoas pode apresentar dor intensa na parte inferior do abdome, na lombar ou na parte superior da coxa. Os pacientes geralmente apresentam marcha característica (quadril flexionado, rotação interna). Requer tratamento urgente.

sangramento prolongado após picada no calcanhar ou circuncisão (comum)

- Apresentação típica em neonatos com hemofilia grave.
- O sangramento ocorre em cerca de 50% dos neonatos com hemofilia submetidos à circuncisão.^[21]

sangramento mucocutâneo (comum)

- Sangramentos mucocutâneos menores são comuns, como epistaxe, sangramento gengival após procedimentos odontológicos simples e contusões musculares frequentes.
- Também são comuns relatos de sangramento intenso após trauma, cirurgia ou procedimentos odontológicos.

hemartrose (comum)

- O sangramento musculoesquelético é o traço característico da hemofilia.
- Manifesta-se com edema articular (comumente em joelhos, cotovelos e tornozelos) associado à dor, amplitude de movimento reduzida e aumento da temperatura. A hemartrose nem sempre está associada a esses sinais físicos clássicos quando ocorre logo após o início.
- O sangramento geralmente ocorre em uma única articulação, mas, ocasionalmente, várias articulações podem ser afetadas.

- A hemartrose recorrente causa danos articulares crônicos, com contraturas e deformidades articulares associadas.

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

sangramento intracraniano (incomum)

- Cerca de 3% a 5% dos neonatos do sexo masculino com hemofilia grave apresentam hemorragia intracraniana.[22] [23] [24] [25]
- Os sinais e sintomas são inespecíficos, mas incluem hipoatividade, ingestão oral reduzida, irritabilidade, fontanela abaulada/tensa, convulsões e palidez.
- Sinais e sintomas em crianças mais velhas incluem hipoatividade, irritabilidade, cefaleia, vômitos, convulsões e deficits neurológicos focais.
- Em adultos, outros quadros clínicos podem aumentar o risco de sangramento intracraniano (por exemplo, hipertensão não controlada).

Outros fatores de diagnóstico

contusões musculares/hematomas excessivos (comum)

- Comprometimento da pele consistente com contusões ou hematomas.
- Os membros inferiores são os locais mais comuns.

fadiga (comum)

- Sintoma de anemia; comum apenas quando há sangramento significativo.

menorragia e sangramento após procedimentos cirúrgicos ou parto (mulheres portadoras) (comum)

- A apresentação mais comum em mulheres e meninas portadoras de hemofilia congênita, principalmente aquelas com níveis de fator de coagulação na faixa de hemofilia.

púrpura cutânea extensa (hemofilia adquirida) (comum)

- Principal manifestação em pacientes com hemofilia adquirida. Ao contrário da forma congênita, o sangramento nas articulações não é um traço característico proeminente nesses pacientes.

sangramento gastrointestinal e hematúria (incomum)

- Podem ocorrer espontaneamente ou após trauma.
- Podem ocorrer em qualquer faixa etária, com qualquer gravidade, embora sejam mais comuns em pacientes idosos.
- Quando ocorrem em crianças, são comumente associados a trauma no abdome ou na coluna lombar.

abdome distendido e doloroso (incomum)

- Causado por sangramento intra-abdominal, podendo ocorrer em qualquer idade.
- Quando ocorre em crianças, é comumente associado a trauma no abdome ou na coluna lombar, embora apresentações espontâneas sejam observadas.

palidez, taquicardia, taquipneia ou hipotensão (incomum)

- Sinais de anemia; comum apenas quando há sangramento significativo.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Realizado para descartar trombocitopenia como causa do sangramento. • Pode haver anemia quando há sangramento significativo. 	geralmente normal; hemoglobina (Hb) baixa com sangramento intenso ou prolongado
tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) <ul style="list-style-type: none"> • Caso o TTPa seja prolongado e corrija com a mistura, deve-se solicitar um ensaio de fator VIII e/ou IX para confirmar o diagnóstico. • Caso o diagnóstico seja clinicamente suspeito, mesmo com TTPa não prolongado, os ensaios dos fatores VIII e IX devem ser solicitados. 	geralmente prolongado; nem sempre é prolongado em casos leves (níveis de fator >30%)
estudo misto <ul style="list-style-type: none"> • Solicita-se um estudo misto quando o TTPa está prolongado. • O plasma do paciente é misturado com plasma normal, e o TTPa é repetido. • A correção do TTPa com estudo misto sugere deficiência de fatores de coagulação. • Na hemofilia adquirida, o TTPa prolongado não pode ser corrigido pela incubação do plasma do paciente com plasma normal por 2 horas a 37 °C devido à presença de inibidor do fator VIII dependente de tempo e temperatura. 	TTPa corrigido
ensaio dos fatores VIII e IX do plasma <ul style="list-style-type: none"> • Os níveis do fator VIII ou IX são usados para estabelecer o diagnóstico e a gravidade. • Um ensaio de coagulação de estágio 1 ou 2 é usado. • O método de estágio 1 é mais usado por ser simples e prontamente automatizado. • O método de estágio 2 é mais difícil de realizar. • Outra técnica é o ensaio do substrato cromogênico, baseado na ativação do fator X dependente do fator VIII. O ensaio cromogênico é semelhante ao ensaio de coagulação do estágio 2. • O fenótipo do sangramento geralmente está diretamente correlacionado ao nível do fator VIII ou IX. • Na hemofilia adquirida, os níveis do fator VIII são baixos. 	níveis reduzidos ou ausentes de fator VIII ou IX; a gravidade é baseada no nível do fator presente; grave: <0.01 unidades internacionais/mL, moderado: 0.01 a 0.05 unidades internacionais/mL, leve: >0.05, mas <0.40 unidade internacional/mL
tempo de protrombina (TP) <ul style="list-style-type: none"> • Realizado para avaliar as vias extrínseca e comum da coagulação. 	normal
ensaio do fator de von Willebrand do plasma <ul style="list-style-type: none"> • Realizado para descartar a doença de von Willebrand. 	normal
ensaio dos fatores V e VII do plasma <ul style="list-style-type: none"> • Com TP prolongado, deve-se realizar o ensaio do fator VII; o ensaio do fator V também deve ser realizado para descartar a deficiência hereditária e combinada (autossômica recessiva) dos fatores V e VIII. 	normal

Exame	Resultado
ensaio dos fatores XI e XII do plasma <ul style="list-style-type: none"> Quando o TTPa está prolongado, mas os fatores VIII e IX estão normais, deve-se verificar o ensaio dos fatores XII e XI. 	normal
tempo de fechamento/tempo de sangramento e estudos de agregação plaquetária <ul style="list-style-type: none"> Realizados para avaliar a função plaquetária. 	normal
aminotransferases hepáticas (aspartato transaminase [AST], alanina aminotransferase [ALT]) séricas <ul style="list-style-type: none"> Exame realizado como parte da investigação inicial porque a disfunção hepática pode contribuir para TP e TTPa prolongados. 	normal
radiografias simples de locais ósseos específicos <ul style="list-style-type: none"> As radiografias são tradicionalmente usadas para descrever a progressão clínica da artropatia.^[26] A ressonância nuclear magnética (RNM) e a ultrassonografia podem detectar sangramento de tecidos moles e suas consequências em estágio inicial. A RNM pode ser útil para avaliar se um paciente é candidato a procedimentos cirúrgicos, como sinovectomia, artroplastia ou fusão da articulação. 	podem demonstrar achados de sangramento articular agudo (hemartrose) ou alterações ósseas mais consistentes com artropatia crônica
análise de mutação de fator VIII ou IX pré-natal por amniocentese ou biópsia de vilosidade coriônica (BVC) <ul style="list-style-type: none"> Mulheres que sejam portadoras, com risco de dar à luz uma criança com hemofilia, podem solicitar um diagnóstico pré-natal. A presença de ácido desoxirribonucleico (DNA) do feto no sangue materno pode ser detectada até 4 a 5 semanas de gestação, o que permite a determinação do sexo masculino. O sexo também pode ser determinado por ultrassonografia no início da 11ª a 13ª semana de gestação. A análise do cromossomo X baseada no DNA para identificar uma mutação genética específica pode ser realizada na amniocentese ou na biópsia da vilosidade coriônica (BVC). A amniocentese geralmente é realizada após a 15ª semana de gestação, enquanto a BVC pode ser realizada entre a 10ª e a 14ª semana. Uma anormalidade nos membros foi associada à BVC realizada antes de 10 semanas de gestação, e a mãe deve ser orientada sobre o pequeno risco de aborto espontâneo com BVC e amniocentese. Se a mutação for conhecida, poderá ser realizada uma análise de mutação direta. Se a mutação ainda não for conhecida, poderá ser realizado o sequenciamento do gene para determinar a presença de mutação. O diagnóstico genético pré-implantacional em embriões precoces também é possível.^{[28] [43]} 	mutação genética específica identificada

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) de crânio ou pescoço <ul style="list-style-type: none"> Pode ser solicitada para avaliação de sangramento agudo (por exemplo, avaliação de suspeita de hemorragia intracraniana ou sangramento próximo às vias aéreas). 	pode demonstrar sangramento agudo

Exame	Resultado
RNM de crânio ou pescoço <ul style="list-style-type: none"> • Pode ser solicitada para avaliação de sangramento agudo (por exemplo, avaliação de suspeita de hemorragia intracraniana ou sangramento próximo às vias aéreas). 	pode demonstrar sangramento agudo
ultrassonografia abdominal ou TC abdominopélvica <ul style="list-style-type: none"> • Podem ser necessários para avaliação de sangramento intra-abdominal agudo ou se houver suspeita de sangramento no músculo iliopsoas. 	pode demonstrar sangramento gastrointestinal agudo
endoscopia digestiva alta (EDA) ou colonoscopia <ul style="list-style-type: none"> • Pode ser solicitada para avaliação de hemorragia digestiva baixa ou alta aguda. 	pode demonstrar sangramento gastrointestinal agudo
análise de mutação de fator VIII ou IX no sangue <ul style="list-style-type: none"> • Análise baseada no DNA dos genes do fator VIII ou IX para identificar uma mutação genética específica. • Para estabelecer a precisão diagnóstica, a gravidade clínica e o risco de desenvolvimento de inibidores. • O exame deverá ser disponibilizado aos membros da família assim que uma mutação for identificada no probando. Parentes em risco devem receber aconselhamento genético. • Os pacientes portadores de hemofilia B com mutações genéticas resultantes de deleções requerem observação cuidadosa, pois podem desenvolver anafilaxia e/ou síndrome nefrótica quando o fator IX é infundido.[27] Esse cenário clínico geralmente indica que o paciente também desenvolveu um inibidor do fator IX. • A análise de mutação está disponível apenas em centros especializados e não constitui exame de rotina. 	mutação genética específica identificada
teste de rastreamento de inibidor de fator VIII ou IX do plasma <ul style="list-style-type: none"> • A comparação da atividade de fator VIII ou IX no paciente e em misturas de controle demonstra a ausência ou presença de um inibidor. • Um teste de rastreamento deve ser realizado a cada 3 a 12 meses, ou antes se o quadro clínico sugerir o desenvolvimento de inibidores. • Na hemofilia adquirida, os níveis do fator VIII são baixos, com inibidor do fator VIII detectável. 	pode ser negativo ou positivo
ensaio de inibidor de Bethesda (em amostra de plasma) <ul style="list-style-type: none"> • Realizado se o teste de rastreamento de inibidor do fator VIII ou IX no sangue for positivo. • Mede a quantidade de anticorpos presentes na amostra de sangue do paciente. Esse valor é relatado em unidades Bethesda. O ensaio inibidor modificado por Nijmegen reduz o número de ensaios falso-positivos, mas não é realizado em todos os laboratórios. • Os anticorpos inibitórios são classificados como de baixo (<5 UB) ou alto título (>5 UB), conforme a quantidade presente do inibidor. • Nesse ensaio, o plasma do paciente é misturado a uma quantidade conhecida de fator VIII ou IX. Após um período de incubação de 2 horas a 37 °C (98.6 °F), determina-se a atividade residual do fator VIII ou IX. 	inibidor de baixa resposta: persistentemente <5 unidades Bethesda/mL (UB/mL); inibidor de alta resposta: ≥5 UB/mL em qualquer momento no passado na ausência de indução de imunotolerância

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença de von Willebrand (DVW)	<ul style="list-style-type: none"> A história familiar geralmente é positiva, incluindo homens e mulheres, em razão de um padrão de herança autossômica dominante. Os sintomas de sangramento podem ser similares aos da hemofilia congênita leve, embora pacientes com a doença de von Willebrand costumem ter mais sintomas de sangramento de mucosas. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico é baseado em vários exames, como a determinação do antígeno do fator de von Willebrand (FVW), atividade do FVW (cofator de ristocetina ou ensaio de ligação ao colágeno), ensaio de fator VIII, teste genético para mutações da codificação do gene FVW para o domínio de ligação do fator VIII e múltiplos do FVW. A maioria dos médicos concorda que níveis de FVW <30 unidades internacionais/dL são consistentes com o diagnóstico de doença de von Willebrand.^[34] Entretanto, muitas vezes é necessária a repetição do teste para confirmar o diagnóstico, pois os níveis do fator de von Willebrand podem oscilar com a atividade e doenças concomitantes, e pode aumentar durante a gestação e durante o uso de terapia hormonal (PCO, TRH). A ligação do fator de von Willebrand com o fator VIII é deficiente em pacientes com doença de von Willebrand do tipo 2N. Isso resulta na redução dos níveis do fator VIII sugestivo de hemofilia A leve.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Disfunção plaquetária	<ul style="list-style-type: none"> O padrão de sangramento geralmente é mucocutâneo, e não musculoesquelético como na hemofilia. 	<ul style="list-style-type: none"> Estudos de agregação plaquetária constituem o teste de escolha para diagnosticar as disfunções plaquetárias.[37] O tempo de fechamento/ tempo de sangramento podem ser usados como testes de rastreamento para disfunções plaquetárias. Agonistas plaquetários específicos (adenosina difosfato [ADP], adrenalina, colágeno, ristocetina e ácido araquidônico) são usados para avaliar a agregação plaquetária por meio da medição da densidade óptica. A microscopia eletrônica plaquetária também pode ser usada para avaliar a ultraestrutura plaquetária, incluindo conteúdo dos grânulos delta.
Deficiência de outros fatores de coagulação (por exemplo, fator V, VII, X, XI ou fibrinogênio)	<ul style="list-style-type: none"> Sangramento musculoesquelético é incomum. Há relatos de trombose em pessoas com deficiência de fibrinogênio ou de fator VII. A deficiência combinada de fator V e VIII pode ser confundida com hemofilia A leve, mas deve-se suspeitar quando o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) estiverem prolongados e/ou se houver consanguinidade parental. 	<ul style="list-style-type: none"> São necessários ensaios de fatores de coagulação específicos para estabelecer o diagnóstico.
Síndrome de Ehlers-Danlos	<ul style="list-style-type: none"> A origem do sangramento é principalmente mucosal. Sangramento musculoesquelético é incomum. Presença de hiperextensibilidade cutânea, frouxidão articular. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico baseia-se em achados clínicos, combinados a teste genético e/ou biópsia tecidual.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Escorbuto	<ul style="list-style-type: none"> A origem do sangramento é principalmente mucosal. Sangramento musculoesquelético é incomum. Pode haver história de restrição alimentar, sepse, vírus da imunodeficiência humana (HIV), doença crítica ou pancreatite. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico baseia-se em achados clínicos, combinados a um nível de vitamina C sérico reduzido.
Doença de Fabry	<ul style="list-style-type: none"> A origem do sangramento é principalmente mucosal. Sangramento musculoesquelético é incomum. Lesões cutâneas típicas (angioqueratomas), dor nos membros, doença renal e cardíaca, sinais oculares típicos. 	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico baseia-se em achados clínicos, combinados a teste genético.
Abuso infantil	<ul style="list-style-type: none"> Em geral, a história do trauma é inconsistente. O exame físico pode mostrar lesões em vários estágios de cicatrização ou com um padrão óbvio, hematomas, queimaduras infligidas, fraturas. 	<ul style="list-style-type: none"> O hemograma completo pode revelar anemia, que pode ser crônica em crianças negligenciadas ou desnutridas. As enzimas hepáticas e pancreáticas podem estar elevadas em caso de trauma abdominal. As imagens podem revelar radiografias anormais com evidência de fraturas, ou imagens cerebrais ou abdominais anormais em decorrência de sangramento.
Coagulação intravascular disseminada	<ul style="list-style-type: none"> Nenhum sinal/sintoma de diferenciação. Presença de doença causal subjacente (por exemplo, leucemia promielocítica aguda). 	<ul style="list-style-type: none"> Ao contrário da hemofilia adquirida, a contagem plaquetária é diminuída. Ausência de autoanticorpos contra o fator VIII.

Critérios de diagnóstico

Gravidade da hemofilia A ou B de acordo com os níveis de atividade pró-coagulante no plasma^[1]

Leve:

- Níveis de fator VIII ou IX >0.05 , mas <0.40 unidade internacional/mL ($>5\%$ e $<40\%$ do normal)
- Geralmente apresenta sangramento prolongado somente após cirurgia ou trauma maior.

Moderado:

- Níveis de fator VIII ou IX de 0.01 a 0.05 unidade internacional/mL (entre 1% e 5% do normal)
- Sangramento frequente após trauma menor e sangramento espontâneo ocasional.

Grave:

- Níveis de fator VIII ou IX <0.01 unidade internacional/mL ($<1\%$ do normal)
- Sangramento espontâneo comum nas articulações e nos músculos, sangramento de tecido mole e hemorragia com risco de vida.

Presença de inibidores[44]

O desenvolvimento de anticorpos contra o fator VIII ou IX, que tem maior probabilidade durante o tratamento inicial concentrado de fator, resulta em grandes dificuldades clínicas no manejo da hemofilia. As diretrizes da World Federation of Hemophilia sugerem que crianças com hemofilia grave ou moderada devem ser rastreadas para inibidores uma vez a cada 5 dias de exposição até 20 dias de exposição; a cada 10 dias de exposição entre 21 e 50 dias de exposição; duas vezes por ano até 150 dias de exposição e anualmente daí em diante.[28] Um teste de rastreamento de inibidores deve ser realizado se o quadro clínico sugerir o desenvolvimento de inibidores e antes de procedimentos cirúrgicos importantes. Ele será positivo ou negativo. Se positivo, um ensaio de inibidor de Bethesda será realizado para medir a quantidade de anticorpos presentes na amostra do paciente. O valor é relatado em unidades Bethesda (UB). A gravidade é baseada no nível do anticorpo inibitório detectado no momento, bem como no potencial para uma resposta (anamnéstica) secundária ao fator VIII ou IX dentro de alguns dias após a exposição:

- Inibidores de baixa resposta: persistentemente <5 UB/mL, apesar da repetição do teste de desafio com concentrado de fator exógeno[1]
- Inibidores de alta resposta: nível de inibidores ≥ 5 UB/mL a qualquer momento.[1]

Abordagem passo a passo do tratamento

A hemofilia congênita requer cuidados abrangentes:[28]

- Tratamento e prevenção do sangramento
- Manejo em longo prazo de lesões articulares e musculares e de outras sequelas do sangramento
- Manejo e prevenção de complicações do tratamento
- Educação e promoção de autocuidado orientado
- Terapia em domicílio
- Fisioterapia e exercícios adequados ao status da articulação para fortalecimento dos músculos, proteção articular, manutenção da amplitude de movimentos e equilíbrio.

Em caso de sangramento agudo, o tratamento deve ser instituído em tempo hábil, preferencialmente dentro de 2 horas. Os pacientes podem apresentar sintomas de aura ou reconhecer sinais precoces antes do início do sangramento. É incomum que um paciente tenha sangramento em vários locais, exceto quando lá lesão traumática. Quando o sangramento é particularmente intenso, ou quando há comprometimento de locais com risco de vida (por exemplo, cabeça, pescoço, tórax, abdome), o tratamento deve ser iniciado antes mesmo que a avaliação completa seja concluída. Os pacientes devem ter informações importantes para auxiliar nas decisões sobre manejo em situações agudas.

Para determinar o manejo, a avaliação de episódios de sangramento agudo deve levar em conta os seguintes detalhes:

- Gravidade e tipo de doença
- Estado de inibidores
- Local anatômico do sangramento
- História de sangramento prévio e tipos de produtos usados anteriormente
- Informações de contato do médico/clínica responsável.

Pacientes com hemofilia B apresentam uma incidência menor de desenvolvimento de inibidores (cerca de 3%-5%), mas o desenvolvimento de inibidores é geralmente caracterizado por anafilaxia a produtos do fator IX. Assim, para os primeiros 20 dias de exposição ao fator IX em pacientes com hemofilia B, o fator IX deve ser administrado em um ambiente equipado para o manejo da anafilaxia (a menos que se saiba que o paciente tenha mutações consideradas de baixo risco para o desenvolvimento de inibidores). Os pacientes que desenvolvem anafilaxia apresentam um aumento do risco de evoluir para síndrome nefrótica sob exposição ao fator IX e devem ser monitorados com atenção.[28] [27]

Manejo de episódios de sangramento agudo em pessoas sem inibidores de fator

As opções de tratamento para a maioria dos pacientes com hemofilia congênita consistem na reposição de fator VIII ou IX por infusão de concentrado de fator VIII ou IX. Tratamentos adicionais incluem:

- Agentes antifibrinolíticos (por exemplo, ácido tranexâmico, ácido aminocaproico)
- Analgésicos
- Desmopressina: pacientes com hemofilia A leve (com uma resposta positiva demonstrada à desmopressina) podem se beneficiar.

Agentes hemostáticos tópicos, como selante de fibrina e trombina, são usados principalmente em cirurgias. A trombina humana recombinante é a opção de escolha para promover a hemostasia por via

tópica nesse cenário. No passado, o selante de fibrina, que é preparado misturando-se 2 frações de proteínas derivadas de plasma (concentrado rico em fibrinogênio e concentrado de trombina), era usado na hemofilia para o controle de sangramentos locais.

A infusão de concentrados de fator de coagulação VIII ou IX em domicílio, administrada por profissionais de enfermagem residencial, pais treinados ou pelo próprio paciente, pode ser providenciada para o tratamento de episódios de sangramento não complicados ou para prevenção (profilaxia). Em geral, episódios de sangramento sem complicações podem ser manejados de forma ambulatorial com monitoramento, acompanhamento e fisioterapia adequados. Qualquer outro tipo de sangramento precisa ser avaliado em ambiente hospitalar.

Manejo de episódios de sangramento agudo em pessoas com inibidores de fator

Um subgrupo de pacientes desenvolve anticorpos inibitórios contra o fator VIII ou IX. Cerca de 30% dos pacientes com hemofilia A desenvolvem inibidores contra o fator VIII infundido, enquanto a incidência cumulativa de hemofilia B é de aproximadamente 3%.^[29] Fatores genéticos e ambientais são associados ao desenvolvimento de anticorpos inibitórios.^{[15] [30] [38]} Os fatores de risco para o desenvolvimento de inibidores incluem:

- Gravidade da doença: mais comum na hemofilia grave (mas também pode ocorrer em pacientes com hemofilia leve ou moderada)
- Fatores ambientais: duração do tratamento (o desenvolvimento de inibidores é mais provável durante o tratamento inicial com concentrado de fator), intensidade do tratamento, infecção, imunizações, idade, tipo de produto, etnia (maior incidência em pacientes afrodescendentes)
- Mutações genéticas: em particular, as que resultam na ausência de um produto gênico (por exemplo, grandes deleções); genes da resposta imune também foram associados ao desenvolvimento de inibidores. Pessoas com uma história familiar de desenvolvimento de inibidores contra o fator VIII infundido e pessoas com ascendência afrocaribenha ou hispânica apresentam maior probabilidade de desenvolver inibidores.^[38]

A presença de anticorpos inibitórios é detectada por um teste de rastreamento, que pode ser positivo ou negativo. Se positivo, a repetição do teste classifica o paciente como portador de inibidores de baixa resposta ou de alta resposta, com base na quantidade presente do inibidor:

- Inibidores de baixa resposta: persistentemente <5 unidades Bethesda/mL (UB/mL), apesar da repetição do teste de desafio com concentrado de fator VIII ou IX
- Inibidores de alta resposta: ≥5 UB/mL a qualquer momento.

Os títulos de inibidor em pacientes com inibidores de alta resposta às vezes podem cair para <5 UB/mL, particularmente na falta de exposição recente ao fator VIII exógeno ou quando os pacientes estão sob tratamento por indução de imunotolerância (ITI). No entanto, se os pacientes tiverem história de altos títulos e ocorrer um sangramento agudo, eles deverão ser tratados como portadores de inibidores de alta resposta usando agentes bypassing no caso de sangramentos em locais que não sejam os membros ou que não representem risco de vida.^{[28] [44]}

O tratamento de pacientes com inibidores é complexo e deve ser manejado em centros de hemofilia especializados. O tratamento depende do título máximo de inibidor, atual e histórico, e do local anatômico do sangramento. O tratamento inclui:

- Fator de reposição específico em uma dose muito maior que a usual
- Agentes bypassing, como o fator VII ativado recombinante (rFVIIa) ou a fração de bypass de inibidores do fator VIII (concentrados de complexo protrombínico ativado [CPPA]).

O rFVIIa é um produto usado para promover a hemostasia em pacientes com hemofilia A ou B com inibidores. Seu mecanismo de ação inclui a ligação do fator VII ativado ao fator tecidual, que ativa o fator X e promove a geração de trombina. O fator VII ativado recombinante, em altas concentrações (suprafisiológicas), também se liga à superfície de plaquetas ativadas, independentemente de fator tecidual, ativando o fator X e gerando trombina. A dose padrão no tratamento de inibidores é de 90 a 120 microgramas/kg por via intravenosa a cada 2 a 3 horas até o sangramento ser controlado. As doses subsequentes e a frequência dependem da avaliação clínica.

A fração de bypass de inibidores do fator VIII contém quantidades variáveis de fatores de coagulação ativados e precursores dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X), o que gera trombina passando por fora da cascata de coagulação.

A taxa de resposta para controle efetivo do sangramento é de 64% a 90% para fração de bypass de inibidores do fator VIII e de 80% a 95% para o fator VII ativado recombinante.[46] [47]

Foram relatados eventos trombóticos.[48]

Não se deve administrar agentes antifibrinolíticos concomitantemente com a fração de bypass de inibidores do fator VIII por questões de segurança quanto ao aumento do risco de trombose.[28]

Alguns pacientes respondem igualmente bem ao rFVIIa e à fração de bypass de inibidores do fator VIII, enquanto outros respondem melhor a um ou outro, por motivos desconhecidos.[49]

Sangramento com risco de vida: sem inibidores de fator

Os sangramentos com risco de vida incluem aqueles que ocorrem nos seguintes locais:[28]

- sistema nervoso central (SNC)
- Trato gastrointestinal
- Vias aéreas
- Iliopsoas: pode manifestar-se como dor intensa na parte inferior do abdome, lombar ou na parte superior da coxa. Os pacientes geralmente apresentam marcha característica (quadril flexionado, rotação interna).

Requer tratamento urgente, até mesmo antes da avaliação completa. Medidas de ressuscitação e de suporte básico de vida, conhecidas por ABC (vias aéreas [Airway], respiração [Breathing] e circulação [Circulation]), são importantes. É necessária administração urgente do fator do distúrbio relevante. Os níveis do fator específico precisam ser monitorados para ajuste de dose e frequência. O monitoramento geralmente é realizado medindo-se o nível do fator sanguíneo de vale antes da primeira dose pela manhã. O objetivo é manter os níveis de pico do fator VIII ou IX entre 80% e 100% e o nível de vale, no mínimo, entre 40% e 50% nos primeiros 10 a 14 dias.

Pode ser necessário apoio de outro especialista, de acordo com o local anatômico da hemorragia. Pacientes com hemorragia intracraniana podem necessitar de terapia anticonvulsivante para o manejo de convulsões.

Agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico e o ácido aminocaproico, podem ser usados como terapia adjuvante em pessoas com sangramentos gastrointestinais ou nas vias aéreas. Os agentes

antifibrinolíticos atuam inibindo a plasmina, uma enzima crítica envolvida na fibrinólise. Esses agentes servem para controlar o sangramento de mucosas (oral, nasal, gastrointestinal, uterina), mas são contraindicados na presença de hematúria.

Sangramento com risco de vida: com inibidores de fator

Altas doses do concentrado de fator específico (fator VIII ou IX) geralmente são satisfatórias para controlar o sangramento em pessoas com inibidor de baixo título.^[44] A dose/kg aproximada de altas doses do concentrado de fator (para o fator VIII ou IX) é calculada com a fórmula ($2 \times \text{o título em UB} \times \% \text{ de correção desejada}$), mas recomenda-se orientação do especialista.

Caso a hemostasia não seja alcançada, ou se o paciente for sabidamente portador de altos títulos de inibidor, agentes bypassing serão indicados. Não se deve administrar agentes antifibrinolíticos concomitantemente com a fração de bypass de inibidores do fator VIII por questões de segurança quanto ao aumento do risco de trombose.^[28] As medidas adicionais são as mesmas que as de pessoas sem inibidores.

Sangramento em articulação, músculo ou trato urinário: sem inibidores de fator

O tratamento para hemartrose ou sangramento agudo em um músculo consiste na reposição do fator específico para controlar e parar o sangramento. Além disso, repouso, gelo, compressão e elevação (protocolo RICE), combinados ao controle adequado da dor, são medidas benéficas. A fisioterapia é uma terapia adjuvante importante que deve ser oferecida a todo paciente logo após o sangramento articular cessar. A imobilização prolongada não é rotineiramente necessária.

O quadro clínico de hemartrose e artrite séptica pode muitas vezes ser similar. Entretanto, em pacientes com hemofilia, o tratamento inicial deve ser a reposição do fator adequado. A aspiração por agulha deve ser evitada, a menos que haja clara probabilidade de infecção. Na maior parte dos casos de sangramento muscular agudo, a reposição precoce de fator evita o desenvolvimento de compressão do nervo e subsequente síndrome compartimental.

A hemartrose recorrente em uma única articulação (chamada articulação-alvo)^[1] causa danos articulares crônicos, com contraturas e deformidades articulares associadas. Em caso de hemartrose recorrente ou suspeita de artropatia, requer-se consulta ortopédica e avaliação fisioterapêutica. A sinovectomia radioativa (sinoviortese) muitas vezes é recomendada quando há sangramentos recorrentes em uma única articulação específica (alvo). É necessária avaliação ortopédica antes do procedimento. Nos EUA, o radioisótopo mais comumente usado é o fósforo-32. O ítrio-90 também tem sido usado com êxito. A maioria dos pacientes requer uma única injeção, embora alguns possam necessitar de mais de uma injeção na mesma articulação em diferentes momentos. O procedimento pode ser realizado em adultos e crianças. A sinoviortese oferece algumas vantagens sobre a sinovectomia cirúrgica:

- Menos invasiva e cara
- Requer cobertura mínima de fator
- Associada a menos infecções
- Associada a um mínimo de dor
- Não requer reabilitação extensa.

A sinoviortese pode reduzir a frequência de hemartrose e dor, embora talvez não cesse a degeneração articular.^[50]

Se a sinovectomia radioativa falhar, a sinovectomia cirúrgica poderá ser considerada. Entretanto, nesse ponto, será necessária uma avaliação ortopédica completa para determinar se há indicação para sinovectomia cirúrgica. Se houver danos articulares graves, uma artroplastia ou fusão da articulação poderá ser indicada.

Além da reposição de fator, como descrito para sangramento em articulações ou músculos, os pacientes com hematúria requerem reposição de fluidos por via oral ou intravenosa a uma taxa de 1.5 vez os níveis de manutenção. Deve-se evitar o uso de agentes antifibrinolíticos em pacientes com hematúria, pois os coágulos não lisados se comportarão como cálculos.

Medidas adjuvantes incluem repouso, gelo, compressão e elevação (protocolo RICE), analgesia e avaliação fisioterapêutica.

Imobilização e paracentese articular não são rotineiramente necessárias.

Analgésicos como paracetamol, opioides ou inibidores da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) podem ser usados. Eles podem ser combinados, dependendo do nível de analgesia necessário.

A fisioterapia constitui importante tratamento adicional, que deve ser oferecido a todos os pacientes, não apenas àqueles com risco de contraturas articulares (em razão de repetidos sangramentos na mesma articulação).

Sangramento em articulação, músculo ou trato urinário: com inibidores de fator

O tratamento de primeira linha em pessoas com inibidor de fator de baixo título (<5 UB), quando o paciente não tem história de alta resposta e apresenta sangramento em articulação, músculo ou trato urinário, consiste em altas doses do concentrado de fator. Altas doses do fator VIII são necessárias para pessoas com hemofilia A; altas doses do fator IX são necessárias para pessoas com hemofilia B. Se essas doses não controlarem o sangramento, serão usados agentes bypassing, como o fator VII ativado recombinante ou a fração de bypass de inibidores do fator VIII. Pessoas com inibidor de alto título (≥5 UB) ou uma história de alta resposta são, geralmente, tratadas com agentes bypassing como terapia de primeira linha.

Outras medidas adicionais para sangramentos em articulações ou músculos, como o uso de analgésicos, o protocolo RICE e avaliação ortopédica e fisioterapêutica, são as mesmas adotadas para o grupo de pacientes sem inibidores. O manejo de hemartrose recorrente com sinovectomia radioativa ou cirurgia é o mesmo que aquele adotado para pacientes sem inibidores.

Pessoas com inibidores e que apresentem hematúria requerem fluidoterapia intravenosa ou oral. Deve-se evitar o uso de agentes antifibrinolíticos em pacientes com hematúria, pois os coágulos não lisados se comportarão como cálculos.

Medidas adjuvantes incluem repouso, gelo, compressão e elevação (protocolo RICE), analgesia e avaliação fisioterapêutica, da mesma forma que os pacientes sem inibidores.

Sangramento nasal ou oral com hemofilia A leve (níveis de fator >5%): sem inibidores de fator

A desmopressina pode ser usada em indivíduos (com uma resposta positiva a ela demonstrada) com hemofilia A leve (níveis de fator >5%) com sangramento nasal ou oral. A desmopressina é usada para

controlar ou evitar sangramento na hemofilia A leve desde 1977. Seu mecanismo de ação é multifatorial, incluindo:

- Um aumento nos níveis plasmáticos do fator VIII e do fator de von Willebrand
- Estimulação da adesão plaquetária e atividade pró-coagulante.

A desmopressina não é eficaz para o tratamento de pacientes com hemofilia B, pois os níveis do fator IX não são influenciados pela desmopressina. As indicações para desmopressina na hemofilia A leve são determinadas pelos seguintes fatores:

- O tipo de episódio de sangramento
- O nível basal e desejado do fator VIII.

Uma dose de teste de desmopressina deve ser administrada na clínica, o que deve produzir um aumento de 2 a 4 vezes nos níveis do fator VIII ou um nível de pico suficiente para o manejo do tipo/gravidade de sangramento ou procedimento cirúrgico. No ambiente ambulatorial, a desmopressina pode ser administrada por via intranasal (150 microgramas em pacientes com <50 kg, 300 microgramas em pacientes com >50 kg; preparações por via intranasal com concentração mais baixa para enurese não serão efetivas) ou por via subcutânea antes de procedimentos odontológicos ou para o manejo de sangramento oral/nasal das mucosas. Se o sangramento for controlado, evita-se a punção venosa.

Os níveis de pico da desmopressina tendem a ser mais altos e alcançados mais rapidamente após a administração intravenosa, que é geralmente usada no caso de paciente hospitalizado.

Durante o uso de desmopressina, os pacientes devem ser aconselhados a limitar o consumo de água para reduzir o risco de desenvolver hiponatremia e a evitar mais de 3 doses consecutivas ao dia, para evitar taquifilaxia. A ingestão de líquidos deve ser limitada por, pelo menos, 8 horas após a administração. A desmopressina não deve ser usada em crianças com <2 anos de idade.

Antifibrinolíticos (por exemplo, ácido tranexâmico e ácido aminocaproico) podem ser usados como terapia adjuvante para controlar sangramento oral e nasal, e geralmente são bem tolerados. O efeito adverso mais comum é o desconforto gastrointestinal. Não se deve administrar antifibrinolíticos na presença de hematúria ou concomitantemente com a fração de bypass de inibidores do fator VIII por questões de segurança quanto ao aumento do risco de trombose.^[28]

Se o tratamento inicial não obtiver resposta, ou se o sangramento for intenso, o concentrado de fator VIII será administrado conforme a necessidade, a cada 12 a 24 horas, até a remissão dos sintomas. Isso pode ser feito em ambiente ambulatorial. Os cuidados de suporte incluem observação geral, transfusão de eritrócitos, se necessário (por exemplo, para sangramento significativo e anemia sintomática), e suplementação de ferro (para deficiência de ferro menos grave).

Sangramento nasal ou oral com hemofilia B ou hemofilia A moderada-grave: sem inibidores de fator

O concentrado de fator "sob demanda" (conforme necessário) é usado como abordagem de primeira linha. Agentes antifibrinolíticos são usados como terapia adjuvante em indivíduos com hemofilia A moderada-grave ou hemofilia B (de qualquer gravidade).

Sangramento nasal ou oral: com inibidores de fator

Altas doses do concentrado de fator específico (fator VIII ou IX) geralmente são satisfatórias para controlar o sangramento em pessoas com inibidor de baixo título.^[44] A dose/kg aproximada de altas

doses do concentrado de fator (para o fator VIII ou IX) é calculada com a fórmula ($2 \times \text{o título em UB} \times \% \text{ de correção desejada}$), mas recomenda-se orientação do especialista.

Além disso, são usados agentes antifibrinolíticos. Uma ou 2 doses do agente bypassing podem ser suficientes para um sangramento agudo detectado precocemente. Os agentes bypassing são usados como terapia de primeira linha em pessoas com inibidores de alto título (≥ 5 UB). Agentes antifibrinolíticos podem ser usados com fator VII ativado recombinante (rFVIIa). Entretanto, os pacientes que recebem complexo coagulante anti-inibidores não devem ser tratados com agentes antifibrinolíticos, em razão do aumento do risco de trombose. Os cuidados de suporte incluem observação geral, transfusão de eritrócitos, se necessário (por exemplo, para sangramento significativo e anemia sintomática), e suplementação de ferro (para deficiência de ferro menos grave).

Hemofilia adquirida

O tratamento da hemofilia adquirida envolve o uso de agentes bypassing (como a fração de bypass de inibidores do fator VIII, o fator VII ativado recombinante) ou o fator VIII recombinante de origem suína para controlar episódios de sangramento agudo.[51] [52] O fator VIII recombinante de origem suína tem menor probabilidade de ser afetado pelos anticorpos contra o fator VIII humano que estão presentes nas pessoas com hemofilia A adquirida. Além disso, a imunossupressão com prednisolona associada à ciclofosfamida geralmente é efetiva para reduzir a produção de inibidores e provocar um aumento sustentado no nível do fator VIII depois de algumas semanas a meses. O rituximabe, geralmente em combinação com a prednisolona, pode ser uma alternativa de agente imunossupressor.[53] [54]

Profilaxia

A terapia profilática é indicada na maioria dos pacientes com hemofilia A ou B grave e recomendada após indução de imunotolerância (ITI) bem-sucedida. Ela é definida como reposição de fator administrada por via intravenosa regular e contínua por pelo menos 45 semanas/ano antes que ocorra sangramento e como medida preventiva.

A profilaxia primária refere-se à terapia iniciada em pacientes jovens (abaixo dos 3 anos de idade) com hemofilia, antes que ocorra dano articular clinicamente detectável (terapia preventiva) e antes do segundo sangramento de grandes articulações. A profilaxia secundária refere-se à terapia iniciada após 2 ou mais sangramentos em grandes articulações e antes do início de doença articular.[1] A profilaxia terciária refere-se à terapia iniciada após o desenvolvimento de doença articular.

O cronograma típico de infusão é de 2 a 3 vezes por semana para hemofilia A. O fator IX derivado do plasma ou recombinante não modificado é geralmente administrado duas vezes por semana para hemofilia B:[55] no entanto, moléculas mais recentes do fator IX de ação prolongada são, geralmente, administradas uma vez a cada 7 a 14 dias para manter os níveis de vale de 1% a 3%. O fator VIII recombinante com meia-vida aumentada também está disponível para permitir intervalos maiores entre as infusões.

Estudos observacionais fornecem evidências que corroboram que a profilaxia é superior ao tratamento episódico quanto à questão de retardar ou prevenir a artropatia.[56] [57] [58] Um ensaio clínico aberto randomizado realizado em crianças com hemofilia constatou que a profilaxia reduziu o risco de danos articulares em 83% (como evidenciado por ressonância nuclear magnética [RNM]) em comparação ao tratamento episódico.[59]

Protocolos de profilaxia individualizados usando níveis-alvo de vale e perfil orientado por farmacocinética (levando-se em conta considerações como status articular, atividade física e estilo de vida, disponibilidade de fatores de coagulação, capacidade do paciente de seguir autocuidado orientado e aceitabilidade de vários esquemas terapêuticos) têm a finalidade de otimizar o desfecho do paciente.[60] [61]

A profilaxia também é recomendada após sangramento intracraniano. Nesse cenário, diferentes esquemas de tratamento foram sugeridos, desde infusões em dias alternados até infusões semanais.

Manejo contínuo de pessoas com inibidores de fator

O objetivo máximo em pacientes com inibidores de fator é eliminar o inibidor com o uso de ITI.[62] Com essa abordagem, os pacientes recebem altas doses do concentrado de fator VIII ou IX por meses a anos, geralmente administradas uma vez ao dia, embora alguns pacientes possam ser tratados 3 vezes/semana. Infusões de fator VIII ou IX (profilaxia) programadas 2 ou 3 vezes por semana são recomendadas após ITI bem-sucedida. O ensaio clínico multicêntrico internacional (International Immune Tolerance Study) demonstrou que altas doses (200 U/kg/dia) e baixas doses (50 U/kg 3 vezes por semana) de esquemas com fator VIII alcançaram uma taxa de sucesso comparável de aproximadamente 70% em pacientes com hemofilia A com inibidores de fator.[63] Entretanto, a abordagem de baixas doses mostrou-se mais lenta quanto a alcançar o ponto final de tolerância e foi associada a mais eventos de sangramento durante a ITI.[63] [64] A taxa de sucesso da ITI é menor em pacientes com hemofilia B com inibidores de fator.[28] Além disso, os pacientes com hemofilia B com inibidores de fator e uma história de anafilaxia para o fator IX devem ser monitorados cuidadosamente quanto ao desenvolvimento de síndrome nefrótica durante a ITI com concentrados do fator IX.[28] [27]

O rituximabe pode ser efetivo na erradicação de inibidores em pacientes com hemofilia A não grave.[65]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial		(resumo)
sangramento com risco de vida		
■ sem inibidores de fator	1a	concentrado de fator
	mais	cuidados de suporte + apoio de outro especialista conforme necessário
	adjunto	agentes antifibrinolíticos
■ inibidor de fator de baixo título (<5 unidades Bethesda [UB])	1a	altas doses do concentrado de fator
	mais	cuidados de suporte + apoio de outro especialista conforme necessário
	adjunto	agentes antifibrinolíticos

Inicial		(resumo)
■ inibidor de fator de alto título (≥ 5 unidades Bethesda [UB])	2a	agente bypassing
	mais	cuidados de suporte + apoio de outro especialista conforme necessário
	adjunto	agentes antifibrinolíticos
	1a	agente bypassing
	mais	cuidados de suporte + apoio de outro especialista conforme necessário
	adjunto	agentes antifibrinolíticos

Agudo		(resumo)
congênito: sangramento em articulação ou músculo sem risco de vida		
■ sem inibidores de fator	1a	concentrado de fator
	mais	analgésicos + avaliação fisioterapêutica
	adjunto	avaliação ortopédica + equipe de tratamento da dor
■ inibidor de fator de baixo título (< 5 unidades Bethesda [UB])	1a	altas doses do concentrado de fator
	mais	analgésicos + avaliação fisioterapêutica
	adjunto	avaliação ortopédica + equipe de tratamento da dor
	2a	agente bypassing
	mais	analgésicos + avaliação fisioterapêutica
	adjunto	avaliação ortopédica + equipe de tratamento da dor
■ inibidor de fator de alto título (≥ 5 unidades Bethesda [UB])	1a	agente bypassing
	mais	analgésicos + avaliação fisioterapêutica
	adjunto	avaliação ortopédica + equipe de tratamento da dor
congênito: sangramento sem risco de vida no trato urinário		

Agudo (resumo)			
■ sem inibidores de fator	1a	concentrado de fator	
	mais	fluidos orais ou intravenosos + repouso no leito	
■ inibidor de fator de baixo título (<5 unidades Bethesda [UB])	1a	altas doses do concentrado de fator	
	mais	fluidos orais ou intravenosos + repouso no leito	
	2a	agente bypassing	
	mais	fluidos orais ou intravenosos + repouso no leito	
■ inibidor de fator de alto título (≥5 unidades Bethesda [UB])	1a	agente bypassing	
	mais	fluidos orais ou intravenosos + repouso no leito	
congénito: sangramento oral ou nasal sem risco de vida			
■ sem inibidores de fator: hemofilia A leve	1a	desmopressina + cuidados de suporte	
	adjunto	agentes antifibrinolíticos	
	2a	concentrado de fator VIII sob demanda + cuidados de suporte	
	adjunto	agentes antifibrinolíticos	
■ sem inibidores de fator: hemofilia B ou hemofilia A moderada-grave	1a	concentrado de fator sob demanda + cuidados de suporte	
	adjunto	agentes antifibrinolíticos	
■ inibidor de fator de baixo título (<5 unidades Bethesda [UB])	1a	altas doses do concentrado de fator + cuidados de suporte	
	adjunto	agentes antifibrinolíticos	
	2a	agente bypassing + cuidados de suporte	
	adjunto	agentes antifibrinolíticos	
■ inibidor de alto título (≥5 unidades Bethesda [UB])	1a	agente bypassing + cuidados de suporte	
	adjunto	agentes antifibrinolíticos	
adquirida			

Agudo (resumo)		
	1a	agente bypassing ou fator VIII recombinante de origem suína
	mais	imunossupressão

Em curso (resumo)		
inibidores do fator VIII ou IX		
<ul style="list-style-type: none"> ■ após indução de imunotolerância (ITI) bem-sucedida ■ com sangramentos recorrentes em uma única articulação 	1a	indução de imunotolerância (ITI)
	mais	profilaxia
	mais	avaliação ortopédica para sinovectomia radioativa
sem inibidores VIII/IX: hemofilia grave		
<ul style="list-style-type: none"> ■ com sangramentos recorrentes em uma única articulação 	1a	profilaxia
	mais	avaliação ortopédica para sinovectomia radioativa
sem inibidores VIII/IX: hemofilia leve-moderada com sangramentos recorrentes em uma única articulação		
	1a	avaliação ortopédica para sinovectomia radioativa

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial

sangramento com risco de vida

■ sem inibidores de fator

1a

concentrado de fator

Opções primárias

» **alfa**octocog: hemofilia A: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ef**morocog **alfa**: hemofilia A: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fator de coagulação IX (recombinante)**: hemofilia B: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Sangramentos com risco de vida incluem aqueles que ocorrem no SNC, no trato gastrointestinal, nas vias aéreas ou no músculo iliopsoas.

» Requer tratamento urgente, até mesmo antes da avaliação completa.

» É necessário administração urgente do fator do distúrbio relevante.

» Os níveis de fator precisam ser monitorados para ajuste de dose e frequência. O monitoramento geralmente é realizado medindo-se o nível do fator sanguíneo de vale antes da primeira dose pela manhã.

» O objetivo é manter os níveis de pico entre 80% e 100% e os níveis de vale, no mínimo, entre 40% e 50% nos primeiros 10 a 14 dias.

» A dose do fator necessária para alcançar um nível específico de pico do fator pode ser determinada usando o cálculo a seguir: dose total do fator=[peso (kg) x (% desejada de nível do fator - % inicial de nível do fator)]/ recuperação in vivo.

Inicial

mais cuidados de suporte + apoio de outro especialista conforme necessário

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Medidas de ressuscitação e de suporte básico de vida (ABC) são necessárias.

» Pode ser necessário apoio de outro especialista, de acordo com o local anatômico da hemorragia.

» Em casos de hemorragia intracraniana, pode ser necessária uma terapia anticonvulsivante para o manejo de convulsões.

adjunto agentes antifibrinolíticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido aminocaproico**: 100-200 mg/kg por via oral/intravenosa como dose de ataque, seguidos por 100 mg/kg a cada 6 horas por 5-14 dias, máximo de 30 g/dia

OU

» **ácido tranexâmico**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 6-8 horas enquanto não é possível a administração de medicamentos por via oral, seguidos por 25 mg/kg por via oral a cada 6-8 horas por 3-8 dias

» Os agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico ou o ácido aminocaproico, atuam inibindo a plasmina, uma enzima crítica envolvida na fibrinólise.

» Esses agentes podem ser usados como terapia adjuvante à reposição de fator para controlar o sangramento de mucosas (orais, nasais, gastrointestinais, uterinas), mas são contraindicados na presença de hematúria.

» Os agentes antifibrinolíticos não devem ser administrados concomitantemente com a fração de bypass de inibidores de fator VIII (concentrados de complexo protrombínico ativado [CPPA]), em razão do aumento do risco de trombose.[28]

» Agentes antifibrinolíticos geralmente são bem tolerados. O efeito adverso mais comum é o desconforto gastrointestinal.

Inicial

■ inibidor de fator de baixo título (<5 unidades Bethesda [UB])

1a

altas doses do concentrado de fator**Opções primárias**

» **alfa octocog**: hemofilia A: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **efmoroctocog alfa**: hemofilia A: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fator de coagulação IX (recombinante)**: hemofilia B: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Sangramentos com risco de vida incluem aqueles que ocorrem no SNC, no trato gastrointestinal, nas vias aéreas ou no músculo iliopsoas.

» O tratamento é urgente, até mesmo antes da avaliação completa.

» Altas doses do concentrado de fator (VIII ou IX) geralmente são satisfatórias para controlar o sangramento. Entretanto, se o paciente tiver história conhecida de alta resposta, é provável que o título de inibidor aumente consideravelmente alguns dias após a exposição ao fator VIII ou IX.

» A dose/kg aproximada de altas doses do concentrado de fator (para o fator VIII ou IX) é calculada com a fórmula ($2 \times$ o título em UB \times % de correção desejada), mas recomenda-se orientação do especialista.

mais**cuidados de suporte + apoio de outro especialista conforme necessário**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Medidas de ressuscitação e de suporte básico de vida (ABC) são necessárias.

» Pode ser necessário apoio de outro especialista, de acordo com o local anatômico da hemorragia.

» Em casos de hemorragia intracraniana, pode ser necessária uma terapia anticonvulsivante para o manejo de convulsões.

Inicial

adjunto agentes antifibrinolíticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido aminocaproico**: 100-200 mg/kg por via oral/intravenosa como dose de ataque, seguidos por 100 mg/kg a cada 6 horas por 5-14 dias, máximo de 30 g/dia

OU

» **ácido tranexâmico**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 6-8 horas enquanto não é possível a administração de medicamentos por via oral, seguidos por 25 mg/kg por via oral a cada 6-8 horas por 3-8 dias

» Os agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico ou o ácido aminocaproico, atuam inibindo a plasmina, uma enzima crítica envolvida na fibrinólise.

» Esses agentes podem ser usados como terapia adjuvante à reposição de fator para controlar o sangramento de mucosas (orais, nasais, gastrointestinais, uterinas), mas são contraindicados na presença de hematúria.

» Os agentes antifibrinolíticos não devem ser administrados concomitantemente com a fração de bypass de inibidores de fator VIII (concentrados de complexo protrombínico ativado [CPPA]), em razão do aumento do risco de trombose.[28]

» Agentes antifibrinolíticos geralmente são bem tolerados. O efeito adverso mais comum é o desconforto gastrointestinal.

2a agente bypassing

Opções primárias

» **alfaaptacogue (ativado)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fração de bypass de inibidor do fator VIII**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Caso a hemostasia não seja alcançada com altas doses de reposição de fator, agentes bypassing são indicados.

Inicial

» A fração de bypass de inibidores do fator VIII (CPPA) contém quantidades variáveis de fatores de coagulação ativados e precursores dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X), o que gera trombina passando por fora da cascata de coagulação.

» A taxa de resposta para controle efetivo do sangramento é de 64% a 90% para CPPA e de 80% a 95% para o fator VII ativado recombinante.[46] [47] [49]

» Foram relatados eventos trombóticos.[48]

mais

cuidados de suporte + apoio de outro especialista conforme necessário

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Medidas de ressuscitação e de suporte básico de vida (ABC) são necessárias.

» Pode ser necessário apoio de outro especialista, de acordo com o local anatômico da hemorragia.

» Em casos de hemorragia intracraniana, pode ser necessária uma terapia anticonvulsivante para o manejo de convulsões.

adjunto

agentes antifibrinolíticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido aminocaproico**: 100-200 mg/kg por via oral/intravenosa como dose de ataque, seguidos por 100 mg/kg a cada 6 horas por 5-14 dias, máximo de 30 g/dia

OU

» **ácido tranexâmico**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 6-8 horas enquanto não é possível a administração de medicamentos por via oral, seguidos por 25 mg/kg por via oral a cada 6-8 horas por 3-8 dias

» Os agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico ou o ácido aminocaproico, atuam inibindo a plasmina, uma enzima crítica envolvida na fibrinólise.

» Esses agentes podem ser usados como terapia adjuvante à reposição de fator para controlar o sangramento de mucosas (orais,

Inicial

- inibidor de fator de alto título (≥ 5 unidades Bethesda [UB])

1a

nasais, gastrointestinais, uterinas), mas são contraindicados na presença de hematúria.

» Os agentes antifibrinolíticos não devem ser administrados concomitantemente com a fração de bypass de inibidores de fator VIII (concentrados de complexo protrombínico ativado [CPPA]), em razão do aumento do risco de trombose.[28]

» Agentes antifibrinolíticos geralmente são bem tolerados. O efeito adverso mais comum é o desconforto gastrointestinal.

agente bypassing**Opções primárias**

» **alfaaptacogue (ativado)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fração de bypass de inibidor do fator VIII**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Sangramentos com risco de vida incluem aqueles que ocorrem no SNC, no trato gastrointestinal, nas vias aéreas ou no músculo iliopsoas.

» O tratamento é urgente, até mesmo antes da avaliação completa.

» Agentes bypassing incluem o fator VII ativado recombinante ou a fração de bypass de inibidores do fator VIII (CPPA).

» A fração de bypass de inibidores do fator VIII (CPPA) contém quantidades variáveis de fatores de coagulação ativados e precursores dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X), o que gera trombina passando por fora da cascata de coagulação.

» A taxa de resposta para controle efetivo do sangramento é de 64% a 90% para CPPA e de 80% a 95% para o fator VII ativado recombinante.[46] [47] [49]

» Foram relatados eventos trombóticos.[48]

mais**cuidados de suporte + apoio de outro especialista conforme necessário**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Inicial

» Medidas de ressuscitação e de suporte básico de vida (ABC) são necessárias.

» Pode ser necessário apoio de outro especialista, de acordo com o local anatômico da hemorragia.

» Em casos de hemorragia intracraniana, pode ser necessária uma terapia anticonvulsivante para o manejo de convulsões.

adjunto

agentes antifibrinolíticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido aminocaproico**: 100-200 mg/kg por via oral/intravenosa como dose de ataque, seguidos por 100 mg/kg a cada 6 horas por 5-14 dias, máximo de 30 g/dia

OU

» **ácido tranexâmico**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 6-8 horas enquanto não é possível a administração de medicamentos por via oral, seguidos por 25 mg/kg por via oral a cada 6-8 horas por 3-8 dias

» Os agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico ou o ácido aminocaproico, atuam inibindo a plasmina, uma enzima crítica envolvida na fibrinólise.

» Esses agentes podem ser usados como terapia adjuvante à reposição de fator para controlar o sangramento de mucosas (orais, nasais, gastrointestinais, uterinas), mas são contraindicados na presença de hematúria.

» Os agentes antifibrinolíticos não devem ser administrados concomitantemente com a fração de bypass de inibidores de fator VIII (concentrados de complexo protrombínico ativado [CPPA]), em razão do aumento do risco de trombose.[28]

» Agentes antifibrinolíticos geralmente são bem tolerados. O efeito adverso mais comum é o desconforto gastrointestinal.

Agudo

congénito: sangramento em articulação ou músculo sem risco de vida

Agudo

sem inibidores de fator

1a concentrado de fator

Opções primárias

» **alfa**octocog: hemofilia A: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ef**moroctocog **alfa**: hemofilia A: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fator de coagulação IX (recombinante)**: hemofilia B: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O fator relevante para hemofilia A ou B é necessário.

» A infusão de fator nesses casos pode ser administrada em casa pelo paciente/família ou disponibilizada por meio de programa de internação e atendimento domiciliar.

mais analgésicos + avaliação fisioterapêutica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia

OU

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia
-e-
» **fosfato de codeína**: adultos: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

OU

Agudo

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia
-e-
» **celecoxibe**: adultos: 100-200 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia quando necessário

OU

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia
-e-
» **fosfato de codeína**: adultos: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia
-e-
» **celecoxibe**: adultos: 100-200 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia quando necessário

» Medidas adjuvantes incluem repouso, gelo, compressão e elevação (protocolo RICE), analgesia e avaliação fisioterapêutica.

» Imobilização e paracentese articular não são rotineiramente necessárias.

» Analgésicos como paracetamol, opioides (por exemplo, codeína) ou inibidores da COX-2 podem ser usados. Eles podem ser combinados, dependendo do nível de analgesia necessário.

» A codeína é contraindicada em crianças com menos de 12 anos de idade e não é recomendada em adolescentes entre 12 e 18 anos de idade que são obesos ou apresentam afecções como apneia obstrutiva do sono ou doença pulmonar grave, pois ela pode aumentar o risco de problemas respiratórios.[66] Ela geralmente é recomendada somente para o tratamento de dor aguda moderada que não obtém resposta com outros analgésicos, em crianças com 12 anos de idade ou mais. Deve ser usada na mínima dose eficaz no menor período de tempo e o tratamento deve ser limitado a 3 dias.[67] [68]

» Os benefícios versus riscos do celecoxibe devem ser considerados caso a caso. O celecoxibe pode causar aumento do risco de eventos trombóticos cardiovasculares graves,

Agudo

IAM e AVC, que podem ser fatais. Entretanto, ele continua a ser recomendado para um grupo seleto de pacientes. É contraindicado quando há história de hipertensão, trombose ou doença renal, ou na presença de outros fatores de risco, como obesidade, idade avançada ou tabagismo. Os pacientes que não apresentam contraindicações precisam ser informados sobre os riscos potenciais e consentir o tratamento.

» O uso de celecoxibe em crianças é muito incomum.

» A fisioterapia constitui importante tratamento adicional, que deve ser oferecido a todos os pacientes, não apenas àqueles com risco de contraturas articulares (em razão de repetidos sangramentos na mesma articulação).

adjunto

avaliação ortopédica + equipe de tratamento da dor

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Talvez seja necessário consultar a equipe de tratamento da dor.

» A avaliação ortopédica pode ser necessária quando há risco de contratura ou atrofia muscular em razão de sangramentos recorrentes no mesmo local.

■ **inibidor de fator de baixo título (<5 unidades Bethesda [UB])**

1a

altas doses do concentrado de fator

Opções primárias

» **alfa octocog**: hemofilia A: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **efmoroctocog alfa**: hemofilia A: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fator de coagulação IX (recombinante)**: hemofilia B: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Altas doses do concentrado de fator geralmente são satisfatórias para controlar o sangramento.

» A dose/kg aproximada de altas doses do concentrado de fator (para o fator VIII ou IX) é calculada com a fórmula ($2 \times$ o título em UB \times

Agudo

mais

% de correção desejada), mas recomenda-se orientação do especialista.

analgésicos + avaliação fisioterapêutica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia

OU

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia
-e-
» **fosfato de codeína**: adultos: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

OU

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 325-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia
-e-
» **celecoxibe**: adultos: 100-200 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia quando necessário

OU

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia
-e-
» **fosfato de codeína**: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia
-e-
» **celecoxibe**: adultos: 100-200 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia quando necessário

Agudo

- » Medidas adjuvantes incluem repouso, gelo, compressão e elevação (protocolo RICE), analgesia e avaliação fisioterapêutica.
- » Imobilização e paracentese articular não são rotineiramente necessárias.
- » Analgésicos como paracetamol, opioides (por exemplo, codeína) ou inibidores da COX-2 podem ser usados. Eles podem ser combinados, dependendo do nível de analgesia necessário.
- » A codeína é contraindicada em crianças com menos de 12 anos de idade e não é recomendada em adolescentes entre 12 e 18 anos de idade que são obesos ou apresentam afecções como apneia obstrutiva do sono ou doença pulmonar grave, pois ela pode aumentar o risco de problemas respiratórios.[66] Ela geralmente é recomendada somente para o tratamento de dor aguda moderada que não obtém resposta com outros analgésicos, em crianças com 12 anos de idade ou mais. Deve ser usada na mínima dose eficaz no menor período de tempo e o tratamento deve ser limitado a 3 dias.[67] [68]
- » Os benefícios versus riscos do celecoxibe devem ser considerados caso a caso. O celecoxibe pode causar aumento do risco de eventos trombóticos cardiovasculares graves, IAM e AVC, que podem ser fatais. Entretanto, ele continua a ser recomendado para um grupo seleto de pacientes. É contraindicado quando há história de hipertensão, trombose ou doença renal, ou na presença de outros fatores de risco, como obesidade, idade avançada ou tabagismo. Os pacientes que não apresentam contraindicações precisam ser informados sobre os riscos potenciais e consentir o tratamento.
- » O uso de celecoxibe em crianças é muito incomum.
- » A fisioterapia constitui importante tratamento adicional, que deve ser oferecido a todos os pacientes, não apenas àqueles com risco de contraturas articulares (em razão de repetidos sangramentos na mesma articulação).

adjunto

avaliação ortopédica + equipe de tratamento da dor

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

- » Talvez seja necessário consultar a equipe de tratamento da dor.

Agudo

2a

» A avaliação ortopédica pode ser necessária quando há risco de contratura ou atrofia muscular em razão de sangramentos recorrentes no mesmo local.

agente bypassing

Opções primárias

» **alfaaptacogue (ativado)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fração de bypass de inibidor do fator VIII**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Agentes bypassing, como o fator VII ativado recombinante ou a fração de bypass de inibidores do fator VIII (CPPA), poderão ser usados se altas doses do fator forem inadequadas.

» Uma ou 2 doses de agentes bypassing podem ser suficientes para sangramentos agudos detectados precocemente.

» A fração de bypass de inibidores do fator VIII (CPPA) contém quantidades variáveis de fatores de coagulação ativados e precursores dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X), o que gera trombina passando por fora da cascata de coagulação.

» A taxa de resposta para controle efetivo do sangramento é de 64% a 90% para CPPA e de 80% a 95% para o fator VII ativado recombinante.[46] [47] [49]

» Foram relatados eventos trombóticos.[48]

mais

analgésicos + avaliação fisioterapêutica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia

OU

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando

Agudo

necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia

-e-

» **fosfato de codeína**: adultos: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

OU

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia

-e-

» **celecoxibe**: adultos: 100-200 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia quando necessário

OU

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia

-e-

» **fosfato de codeína**: adultos: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

-e-

» **celecoxibe**: adultos: 100-200 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia quando necessário

» Medidas adjuvantes incluem repouso, gelo, compressão e elevação (protocolo RICE), analgesia e avaliação fisioterapêutica.

» Imobilização e paracentese articular não são rotineiramente necessárias.

» Analgésicos como paracetamol, opioides (por exemplo, codeína) ou inibidores da COX-2 podem ser usados. Eles podem ser combinados, dependendo do nível de analgesia necessário.

» A codeína é contraindicada em crianças com menos de 12 anos de idade e não é recomendada em adolescentes entre 12 e 18 anos de idade que são obesos ou apresentam afecções como apneia obstrutiva do sono ou doença pulmonar grave, pois ela pode aumentar o risco de problemas respiratórios.^[66] Ela geralmente é recomendada somente para o tratamento de dor aguda moderada que não

Agudo

obtem resposta com outros analgésicos, em crianças com 12 anos de idade ou mais. Deve ser usada na mínima dose eficaz no menor período de tempo e o tratamento deve ser limitado a 3 dias. [67] [68]

» Os benefícios versus riscos do celecoxibe devem ser considerados caso a caso. O celecoxibe pode causar aumento do risco de eventos trombóticos cardiovasculares graves, IAM e AVC, que podem ser fatais. Entretanto, ele continua a ser recomendado para um grupo seleto de pacientes. É contraindicado quando há história de hipertensão, trombose ou doença renal, ou na presença de outros fatores de risco, como obesidade, idade avançada ou tabagismo. Os pacientes que não apresentam contraindicações precisam ser informados sobre os riscos potenciais e consentir o tratamento.

» O uso de celecoxibe em crianças é muito incomum.

» A fisioterapia constitui importante tratamento adicional, que deve ser oferecido a todos os pacientes, não apenas àqueles com risco de contraturas articulares (em razão de repetidos sangramentos na mesma articulação).

adjunto

avaliação ortopédica + equipe de tratamento da dor

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Talvez seja necessário consultar a equipe de tratamento da dor.

» A avaliação ortopédica pode ser necessária quando há risco de contratura ou atrofia muscular em razão de sangramentos recorrentes no mesmo local.

- **inibidor de fator de alto título (≥ 5 unidades Bethesda [UB])**

1a

agente bypassing

Opções primárias

» **alfaaptacogue (ativado)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fração de bypass de inibidor do fator VIII**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Agentes bypassing, como o fator VII ativado recombinante ou a fração de bypass de inibidores do fator VIII (CPPA), poderão

Agudo

ser usados se altas doses do fator forem inadequadas.

» Uma ou 2 doses de agentes bypassing podem ser suficientes para sangramentos agudos detectados precocemente.

» A fração de bypass de inibidores do fator VIII (CPPA) contém quantidades variáveis de fatores de coagulação ativados e precursores dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X), o que gera trombina passando por fora da cascata de coagulação.

» A taxa de resposta para controle efetivo do sangramento é de 64% a 90% para CPPA e de 80% a 95% para o fator VII ativado recombinante.[\[46\]](#) [\[47\]](#) [\[49\]](#)

» Foram relatados eventos trombóticos.[\[48\]](#)

mais analgésicos + avaliação fisioterapêutica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia

OU

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia

-e-

» **fosfato de codeína**: adultos: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

OU

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia

-e-

» **celecoxibe**: adultos: 100-200 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia quando necessário

OU

Agudo

» **paracetamol**: crianças: 10-15 mg/kg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 75 mg/kg/dia; adultos: 500-1000 mg oralmente a cada 4-6 horas quando necessário, máximo 4000 mg/dia

-e-

» **fosfato de codeína**: adultos: 15-60 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 240 mg/dia

-e-

» **celecoxibe**: adultos: 100-200 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia quando necessário

» Medidas adjuvantes incluem repouso, gelo, compressão e elevação (protocolo RICE), analgesia e avaliação fisioterapêutica.

» Imobilização e paracentese articular não são rotineiramente necessárias.

» Analgésicos como paracetamol, opioides (por exemplo, codeína) ou inibidores da COX-2 podem ser usados. Eles podem ser combinados, dependendo do nível de analgesia necessário.

» A codeína é contraindicada em crianças com menos de 12 anos de idade e não é recomendada em adolescentes entre 12 e 18 anos de idade que são obesos ou apresentam afecções como apneia obstrutiva do sono ou doença pulmonar grave, pois ela pode aumentar o risco de problemas respiratórios.[66] Ela geralmente é recomendada somente para o tratamento de dor aguda moderada que não obtém resposta com outros analgésicos, em crianças com 12 anos de idade ou mais. Deve ser usada na mínima dose eficaz no menor período de tempo e o tratamento deve ser limitado a 3 dias.[67] [68]

» Os benefícios versus riscos do celecoxibe devem ser considerados caso a caso. O celecoxibe pode causar aumento do risco de eventos trombóticos cardiovasculares graves, IAM e AVC, que podem ser fatais. Entretanto, ele continua a ser recomendado para um grupo seleto de pacientes. É contraindicado quando há história de hipertensão, trombose ou doença renal, ou na presença de outros fatores de risco, como obesidade, idade avançada ou tabagismo. Os pacientes que não apresentam contraindicações precisam ser informados sobre os riscos potenciais e consentir o tratamento.

Agudo

» O uso de celecoxibe em crianças é muito incomum.

» A fisioterapia constitui importante tratamento adicional, que deve ser oferecido a todos os pacientes, não apenas àqueles com risco de contraturas articulares (em razão de repetidos sangramentos na mesma articulação).

adjunto

avaliação ortopédica + equipe de tratamento da dor

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Talvez seja necessário consultar a equipe de tratamento da dor.

» A avaliação ortopédica pode ser necessária quando há risco de contratura ou atrofia muscular em razão de sangramentos recorrentes no mesmo local.

congenito: sangramento sem risco de vida no trato urinário

■ sem inibidores de fator

1a

concentrado de fator

Opções primárias

» **alfa octocog**: hemofilia A: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **efmoroctocog alfa**: hemofilia A: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fator de coagulação IX (recombinante)**: hemofilia B: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O fator relevante para hemofilia A ou B é necessário.

» A infusão de fator nesses casos pode ser administrada em casa pelo paciente/família ou disponibilizada por meio de programa de internação e atendimento domiciliar.

mais

fluidos orais ou intravenosos + repouso no leito

Tratamento recomendado para **TODOS** os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Agudo

- inibidor de fator de baixo título (<5 unidades Bethesda [UB])

1a

» A reposição de fluidos é realizada por via oral ou intravenosa a uma taxa de 1.5 vez os níveis de manutenção.

altas doses do concentrado de fator

Opções primárias

» **alfa octocog**: hemofilia A: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **efmoroctocog alfa**: hemofilia A: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fator de coagulação IX (recombinante)**: hemofilia B: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Altas doses do concentrado de fator geralmente são satisfatórias para controlar o sangramento.

» A dose/kg aproximada de altas doses do concentrado de fator (para o fator VIII ou IX) é calculada com a fórmula ($2 \times$ o título em UB \times % de correção desejada), mas recomenda-se orientação do especialista.

mais

fluidos orais ou intravenosos + repouso no leito

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A reposição de fluidos é realizada por via oral ou intravenosa a uma taxa de 1.5 vez os níveis de manutenção.

2a

agente bypassing

Opções primárias

» **alfa eptacog (ativado)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fração de bypass de inibidor do fator VIII**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Agentes bypassing, como o fator VII ativado recombinante ou a fração de bypass de

Agudo

inibidores do fator VIII (CPPA), poderão ser usados se altas doses do fator forem inadequadas.

» Uma ou 2 doses de agentes bypassing podem ser suficientes para sangramentos agudos detectados precocemente.

» A fração de bypass de inibidores do fator VIII (CPPA) contém quantidades variáveis de fatores de coagulação ativados e precursores dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X), o que gera trombina passando por fora da cascata de coagulação.

» A taxa de resposta para controle efetivo do sangramento é de 64% a 90% para CPPA e de 80% a 95% para o fator VII ativado recombinante.[46] [47] [49]

» Foram relatados eventos trombóticos.[48]

mais fluidos orais ou intravenosos + repouso no leito

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A reposição de fluidos é realizada por via oral ou intravenosa a uma taxa de 1.5 vez os níveis de manutenção.

■ inibidor de fator de alto título (≥5 unidades Bethesda [UB])

1a agente bypassing

Opções primárias

» **alfaetacogue (ativado)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fração de bypass de inibidor do fator VIII**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os agentes bypassing constituem a terapia de primeira linha em pacientes com inibidores de alto título.

» Uma ou 2 doses de agentes bypassing podem ser suficientes para sangramentos agudos detectados precocemente.

» A fração de bypass de inibidores do fator VIII (CPPA) contém quantidades variáveis de fatores de coagulação ativados e precursores dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X), o que gera trombina passando por fora da cascata de coagulação.

Agudo

» A taxa de resposta para controle efetivo do sangramento é de 64% a 90% para CPPA e de 80% a 95% para o fator VII ativado recombinante.[46] [47] [49]

» Foram relatados eventos trombóticos.[48]

mais fluidos orais ou intravenosos + repouso no leito

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A reposição de fluidos é realizada por via oral ou intravenosa a uma taxa de 1.5 vez os níveis de manutenção.

congenito: sangramento oral ou nasal sem risco de vida

■ **sem inibidores de fator: hemofilia A leve**

1a

desmopressina + cuidados de suporte

Opções primárias

» **desmopressina**: peso no atendimento ambulatorial <50 kg: 150 microgramas por via intranasal uma vez ao dia, máximo de 3 dias de tratamento; peso no atendimento ambulatorial >50 kg: 300 microgramas por via intranasal uma vez ao dia, máximo de 3 dias de tratamento; paciente ambulatorial: 0.3 micrograma/kg por via subcutânea inicialmente, uma segunda dose pode ser administrada 8-24 horas após a primeira de acordo com a resposta; paciente hospitalizado: 0.3 micrograma/kg por via intravenosa inicialmente, uma segunda dose pode ser administrada 8-24 horas após a primeira de acordo com a resposta

» Indivíduos com hemofilia A leve apresentam níveis de fator >5%.

» Uma dose de teste de desmopressina deve ser administrada no consultório, o que deve produzir um aumento de 2 a 4 vezes nos níveis do fator VIII ou um nível de pico suficiente para o manejo do tipo/gravidade de sangramento ou procedimento cirúrgico.

» No ambiente ambulatorial, a desmopressina pode ser administrada por via intranasal (150 microgramas em pacientes com <50 kg, 300 microgramas em pacientes com >50 kg; preparações por via intranasal com concentração mais baixa para enurese não serão efetivas) ou por via subcutânea antes de procedimentos odontológicos ou para o manejo de sangramento oral/nasal das mucosas. Se o

Agudo

sangramento for controlado, evita-se a punção venosa.

» Os níveis de pico da desmopressina tendem a ser mais altos e alcançados mais rapidamente após a administração intravenosa, que é geralmente usada no caso de paciente hospitalizado.

» Durante o uso de desmopressina, os pacientes devem ser aconselhados a limitar o consumo de água para reduzir o risco de desenvolver hiponatremia e a evitar mais de 3 doses consecutivas ao dia, para evitar taquifilaxia. A ingestão de líquidos deve ser limitada por, pelo menos, 8 horas após a administração.

» A desmopressina não deve ser usada em crianças abaixo de 2 anos de idade.

» Os cuidados de suporte incluem observação geral e transfusão de eritrócitos, se necessário.

adjunto

agentes antifibrinolíticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido aminocaproico**: 100-200 mg/kg por via oral/intravenosa como dose de ataque, seguidos por 100 mg/kg a cada 6 horas por 5-14 dias, máximo de 30 g/dia

OU

» **ácido tranexâmico**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 6-8 horas enquanto não é possível a administração de medicamentos por via oral, seguidos por 25 mg/kg por via oral a cada 6-8 horas por 3-8 dias

» Os agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico ou o ácido aminocaproico, atuam inibindo a plasmina, uma enzima crítica envolvida na fibrinólise.

» Eles podem ser usados como terapia adjuvante à reposição de fator para controlar o sangramento de mucosas (orais, nasais, gastrointestinais, uterinas), mas são contraindicados na presença de hematúria.

» Os agentes antifibrinolíticos não devem ser administrados concomitantemente com a fração de bypass de inibidores de fator VIII (concentrados de complexo protrombínico

Agudo

ativado [CPPA]), em razão do aumento do risco de trombose.[28]

» Agentes antifibrinolíticos geralmente são bem tolerados. O efeito adverso mais comum é o desconforto gastrointestinal.

2a **concentrado de fator VIII sob demanda + cuidados de suporte**

Opções primárias

» **alfa**octocog: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ef**morocog **alfa**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Se o tratamento inicial não obtiver resposta, ou se o sangramento for intenso, o concentrado de fator VIII será administrado "sob demanda" a cada 12 a 24 horas até remissão dos sintomas.

» Tratamento sob demanda é o tratamento administrado conforme o nível do sangramento.

» Os cuidados de suporte incluem observação geral e transfusões, se necessário.

adjunto **agentes antifibrinolíticos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido aminocaproico**: 100-200 mg/kg por via oral/intravenosa como dose de ataque, seguidos por 100 mg/kg a cada 6 horas por 5-14 dias, máximo de 30 g/dia

OU

» **ácido tranexâmico**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 6-8 horas enquanto não é possível a administração de medicamentos por via oral, seguidos por 25 mg/kg por via oral a cada 6-8 horas por 3-8 dias

» Os agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico ou o ácido aminocaproico, atuam inibindo a plasmina, uma enzima crítica envolvida na fibrinólise.

» Esses agentes podem ser usados como terapia adjuvante à reposição de fator para controlar o sangramento de mucosas (orais,

Agudo

- sem inibidores de fator: hemofilia B ou hemofilia A moderada-grave

1a

nasais, gastrointestinais, uterinas), mas são contraindicados na presença de hematúria.

» Os agentes antifibrinolíticos não devem ser administrados concomitantemente com a fração de bypass de inibidores de fator VIII (concentrados de complexo protrombínico ativado [CPPA]), em razão do aumento do risco de trombose.[28]

» Agentes antifibrinolíticos geralmente são bem tolerados. O efeito adverso mais comum é o desconforto gastrointestinal.

concentrado de fator sob demanda + cuidados de suporte

Opções primárias

» **alfa octocog**: hemofilia A: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **efmoroctocog alfa**: hemofilia A: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fator de coagulação IX (recombinante)**: hemofilia B: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O concentrado de fator apropriado (fator VIII ou IX) será administrado "sob demanda" a cada 12 a 24 horas até remissão dos sintomas.

» Tratamento sob demanda é o tratamento administrado conforme o nível do sangramento e pode ser administrado em ambiente ambulatorial.

» A desmopressina não é eficaz para o tratamento de pacientes com hemofilia B, pois os níveis do fator IX não são influenciados pela desmopressina.

» Os cuidados de suporte incluem observação geral e transfusões, se necessário.

adjunto

agentes antifibrinolíticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Agudo

» **ácido aminocaproico**: 100-200 mg/kg por via oral/intravenosa como dose de ataque, seguidos por 100 mg/kg a cada 6 horas por 5-14 dias, máximo de 30 g/dia

OU

» **ácido tranexâmico**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 6-8 horas enquanto não é possível a administração de medicamentos por via oral, seguidos por 25 mg/kg por via oral a cada 6-8 horas por 3-8 dias

» Os agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico ou o ácido aminocaproico, atuam inibindo a plasmina, uma enzima crítica envolvida na fibrinólise.

» Esses agentes podem ser usados como terapia adjuvante à reposição de fator para controlar o sangramento de mucosas (orais, nasais, gastrointestinais, uterinas), mas são contraindicados na presença de hematúria.

» Os agentes antifibrinolíticos não devem ser administrados concomitantemente com a fração de bypass de inibidores de fator VIII (concentrados de complexo protrombínico ativado [CPPA]), em razão do aumento do risco de trombose.[28]

» Agentes antifibrinolíticos geralmente são bem tolerados. O efeito adverso mais comum é o desconforto gastrointestinal.

■ **inibidor de fator de baixo título (<5 unidades Bethesda [UB])**

1a

altas doses do concentrado de fator + cuidados de suporte

Opções primárias

» **alfa octocog**: hemofilia A: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **efmoroctocog alfa**: hemofilia A: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fator de coagulação IX (recombinante)**: hemofilia B: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Agudo

» Altas doses do concentrado de fator (VIII ou IX) geralmente são satisfatórias para controlar o sangramento.

» A dose/kg aproximada de altas doses do concentrado de fator (para o fator VIII ou IX) é calculada com a fórmula ($2 \times$ o título em UB \times % de correção desejada), mas recomenda-se orientação do especialista.

» Os cuidados de suporte envolvem hidratação e transfusões, conforme necessário.

adjunto agentes antifibrinolíticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido aminocaproico**: 100-200 mg/kg por via oral/intravenosa como dose de ataque, seguidos por 100 mg/kg a cada 6 horas por 5-14 dias, máximo de 30 g/dia

OU

» **ácido tranexâmico**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 6-8 horas enquanto não é possível a administração de medicamentos por via oral, seguidos por 25 mg/kg por via oral a cada 6-8 horas por 3-8 dias

» Os agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico ou o ácido aminocaproico, atuam inibindo a plasmina, uma enzima crítica envolvida na fibrinólise.

» Esses agentes podem ser usados como terapia adjuvante à reposição de fator para controlar o sangramento de mucosas (orais, nasais, gastrointestinais, uterinas), mas são contraindicados na presença de hematúria.

» Os agentes antifibrinolíticos não devem ser administrados concomitantemente com a fração de bypass de inibidores de fator VIII (concentrados de complexo protrombínico ativado [CPPA]), em razão do aumento do risco de trombose.^[28]

» Agentes antifibrinolíticos geralmente são bem tolerados. O efeito adverso mais comum é o desconforto gastrointestinal.

2a agente bypassing + cuidados de suporte

Opções primárias

Agudo

» **alfaeptacogue (ativado)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fração de bypass de inibidor do fator VIII**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Se altas doses do concentrado de fator não controlarem o sangramento após a dose inicial, recomenda-se trocar o tratamento para um agente bypassing.

» Uma ou 2 doses de agentes bypassing podem ser suficientes para sangramentos agudos detectados precocemente.

» A fração de bypass de inibidores do fator VIII (CPPA) contém quantidades variáveis de fatores de coagulação ativados e precursores dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X), o que gera trombina passando por fora da cascata de coagulação.

» A taxa de resposta para controle efetivo do sangramento é de 64% a 90% para CPPA e de 80% a 95% para o fator VII ativado recombinante.[46] [47] [49]

» Foram relatados eventos trombóticos.[48]

» Os cuidados de suporte incluem observação e transfusões, se necessário.[48]

adjunto **agentes antifibrinolíticos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido aminocaproico**: 100-200 mg/kg por via oral/intravenosa como dose de ataque, seguidos por 100 mg/kg a cada 6 horas por 5-14 dias, máximo de 30 g/dia

OU

» **ácido tranexâmico**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 6-8 horas enquanto não é possível a administração de medicamentos por via oral, seguidos por 25 mg/kg por via oral a cada 6-8 horas por 3-8 dias

» Os agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico ou o ácido aminocaproico, atuam

Agudo

..... ■ **inibidor de alto título (≥ 5 unidades Bethesda [UB])**

1a

inibindo a plasmina, uma enzima crítica envolvida na fibrinólise.

» Esses agentes podem ser usados como terapia adjuvante à reposição de fator para controlar o sangramento de mucosas (orais, nasais, gastrointestinais, uterinas), mas são contraindicados na presença de hematúria.

» Os agentes antifibrinolíticos não devem ser administrados concomitantemente com a fração de bypass de inibidores de fator VIII (concentrados de complexo protrombínico ativado [CPPA]), em razão do aumento do risco de trombose.[28]

» Agentes antifibrinolíticos geralmente são bem tolerados. O efeito adverso mais comum é o desconforto gastrointestinal.

agente bypassing + cuidados de suporte

Opções primárias

» **alfaetacogue (ativado)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fração de bypass de inibidor do fator VIII**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os agentes bypassing constituem a terapia de primeira linha em pacientes com inibidores de alto título.

» Uma ou 2 doses de agentes bypassing podem ser suficientes para sangramentos agudos detectados precocemente.

» A fração de bypass de inibidores do fator VIII (CPPA) contém quantidades variáveis de fatores de coagulação ativados e precursores dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X), o que gera trombina passando por fora da cascata de coagulação.

» A taxa de resposta para controle efetivo do sangramento é de 64% a 90% para CPPA e de 80% a 95% para o fator VII ativado recombinante.[46] [47] [49]

» Foram relatados eventos trombóticos.[48]

» Os cuidados de suporte incluem observação e transfusões, se necessário.

Agudo

adjunto agentes antifibrinolíticos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ácido aminocaproico**: 100-200 mg/kg por via oral/intravenosa como dose de ataque, seguidos por 100 mg/kg a cada 6 horas por 5-14 dias, máximo de 30 g/dia

OU

» **ácido tranexâmico**: 10 mg/kg por via intravenosa a cada 6-8 horas enquanto não é possível a administração de medicamentos por via oral, seguidos por 25 mg/kg por via oral a cada 6-8 horas por 3-8 dias

» Os agentes antifibrinolíticos, como o ácido tranexâmico ou o ácido aminocaproico, atuam inibindo a plasmina, uma enzima crítica envolvida na fibrinólise.

» Esses agentes podem ser usados como terapia adjuvante à reposição de fator para controlar o sangramento de mucosas (orais, nasais, gastrointestinais, uterinas), mas são contraindicados na presença de hematúria.

» Os agentes antifibrinolíticos não devem ser administrados concomitantemente com a fração de bypass de inibidores de fator VIII (concentrados de complexo protrombínico ativado [CPPA]), em razão do aumento do risco de trombose.^[28]

» Agentes antifibrinolíticos geralmente são bem tolerados. O efeito adverso mais comum é o desconforto gastrointestinal.

adquirida

1a agente bypassing ou fator VIII recombinante de origem suína

Opções primárias

» **alfaetacogue (ativado)**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fração de bypass de inibidor do fator VIII**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Agudo

OU

» fator anti-hemofílico (fator VIII, recombinante), de origem suína: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» O tratamento da hemofilia adquirida envolve o uso de agentes bypassing (como a fração de bypass de inibidores do fator VIII, o fator VII ativado recombinante) ou o fator VIII recombinante de origem suína para controlar episódios de sangramento agudo.^{[51] [52]}

» O fator recombinante VIII de origem suína tem menor probabilidade de ser afetado pelos anticorpos contra o fator humano VIII que estão presentes nas pessoas com hemofilia A adquirida.

mais

imunossupressão

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» prednisolona: 1 mg/kg por via oral uma vez ao dia

--E--

» ciclofosfamida: 50-100 mg/dia por via oral

-ou-

» rituximabe: 375 mg/metro quadrado de área de superfície corporal por via intravenosa uma vez por semana por 4 semanas

» Além disso, a imunossupressão com prednisolona associada à ciclofosfamida geralmente é efetiva para reduzir a produção de inibidores e provocar um aumento sustentado no nível do fator VIII. O rituximabe, geralmente em combinação com a prednisolona, pode ser uma alternativa de agente imunossupressor.^{[53] [54]}

Em curso

inibidores do fator VIII ou IX

inibidores do fator VIII ou IX

1a

indução de imunotolerância (ITI)

Opções primárias

» alfaoctocogue: hemofilia A: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

Em curso

■ **após indução de
imunotolerância (ITI)
bem-sucedida**

mais

» **fator de coagulação IX (recombinante):**
hemofilia B: consulte um especialista para
obter orientação quanto à dose

» O objetivo máximo em pacientes com
inibidores é eliminar o inibidor com o uso de ITI.

» Os pacientes recebem altas doses do
concentrado de fator VIII ou IX por meses a
anos, geralmente administradas uma vez ao dia,
embora alguns pacientes possam ser tratados 3
vezes/semana.

» O ensaio clínico multicêntrico internacional
(International Immune Tolerance Study)
demonstrou que altas doses (200 U/kg/dia) e
baixas doses (50 U/kg 3 vezes por semana) de
esquemas com fator VIII alcançaram uma taxa
de sucesso comparável de aproximadamente
70% em pacientes com hemofilia A com
inibidores de fator.[63] Entretanto, a abordagem
de baixas doses mostrou-se mais lenta quanto
a alcançar o ponto final de tolerância e foi
associada a mais eventos de sangramento
durante a ITI.[63] [64]

» A taxa de sucesso é menor no caso de
hemofilia B com inibidores de fator.[28]
Além disso, os pacientes com hemofilia B
com inibidores de fator e uma história de
anafilaxia para o fator IX devem ser monitorados
cuidadosamente quanto ao desenvolvimento
de síndrome nefrótica durante a ITI com
concentrados do fator IX.[28]

profilaxia

Tratamento recomendado para TODOS os
pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **alfaoctocogue:** hemofilia A: consulte um
especialista para obter orientação quanto à
dose

OU

» **fator de coagulação IX (recombinante):**
hemofilia B: consulte um especialista para
obter orientação quanto à dose

OU

» **eftrenonacogue alfa:** hemofilia B: consulte
um especialista para obter orientação quanto
à dose

Em curso

» Recomenda-se profilaxia após ITI bem-sucedida. Ela é definida como reposição de fator administrada por via intravenosa regular e contínua por pelo menos 45 semanas/ano antes que ocorra sangramento e como medida preventiva.

» A profilaxia primária refere-se à terapia iniciada em pacientes jovens (<3 anos de idade) com hemofilia, antes que ocorra dano articular clinicamente detectável (terapia preventiva) e antes do segundo sangramento de grandes articulações. A profilaxia secundária refere-se à terapia iniciada após 2 ou mais sangramentos em grandes articulações e antes do início de doença articular.[1] A profilaxia terciária refere-se à terapia iniciada após o desenvolvimento de doença articular.

» O cronograma típico de infusão é de 2 a 3 vezes por semana para hemofilia A. O fator IX derivado do plasma ou recombinante não modificado é geralmente administrado duas vezes por semana para hemofilia B;[55] no entanto, moléculas mais recentes do fator IX de ação prolongada são, geralmente, administradas uma vez a cada 7 a 14 dias para manter os níveis de vale de 1% a 3%. O fator VIII recombinante com meia-vida aumentada também está disponível para permitir intervalos maiores entre as infusões.

» Protocolos de profilaxia individualizados usando níveis-alvo de vale e perfil orientado por farmacocinética (levando-se em conta considerações como status articular, atividade física e estilo de vida, disponibilidade de fatores de coagulação, capacidade do paciente de seguir autocuidado orientado e aceitabilidade de vários esquemas terapêuticos) têm a finalidade de otimizar o desfecho do paciente.[60] [61]

» A profilaxia também é recomendada após sangramento intracraniano. Nesse cenário, diferentes esquemas de tratamento foram sugeridos, desde infusões em dias alternados até infusões semanais.

■ com sangramentos
recorrentes em uma única
articulação

mais

**avaliação ortopédica para sinovectomia
radioativa**

Tratamento recomendado para TODOS os
pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A sinovectomia radioativa (sinoviortese) muitas vezes é recomendada quando há sangramentos recorrentes em uma única articulação específica (alvo).

Em curso

- » É necessário avaliação ortopédica antes do procedimento.
- » Nos EUA, o radioisótopo mais comumente usado é o fósforo-32. O radioisótopo ítrio-90 também tem sido usado.
- » A maioria dos pacientes requer uma única injeção, embora alguns possam necessitar de mais de 1 injeção na mesma articulação em diferentes momentos.
- » O procedimento pode ser realizado em adultos e crianças.
- » A sinoviortese oferece algumas vantagens sobre a sinovectomia cirúrgica: é menos invasiva e menos cara; requer mínima cobertura de fator; está associada a menos infecções e a um mínimo de dor; e não requer reabilitação extensa.
- » A sinoviortese pode reduzir a frequência de hemartrose e dor, embora talvez não cesse a degeneração articular.[50]
- » Se a sinovectomia radioativa falhar, uma avaliação ortopédica completa será necessária para determinar se há indicação para sinovectomia cirúrgica. Se houver danos articulares graves, uma artroplastia ou fusão da articulação poderá ser indicada.

sem inibidores VIII/IX: hemofilia grave

sem inibidores VIII/IX: hemofilia grave

1a

profilaxia

Opções primárias

- » **alfaoctocogue**: hemofilia A: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

- » **fator de coagulação IX (recombinante)**: hemofilia B: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

- » **eftrenonacogue alfa**: hemofilia B: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

- » A profilaxia é indicada para a maioria dos pacientes com hemofilia A ou B grave. Ela é definida como a reposição regular e contínua

Em curso

de fator administrada por via intravenosa por pelo menos 45 semanas/ano antes que ocorra sangramento e como medida preventiva.

» A profilaxia primária refere-se à terapia iniciada em pacientes jovens (<3 anos de idade) com hemofilia, antes que ocorra dano articular clinicamente detectável (terapia preventiva) e antes do segundo sangramento de grandes articulações. A profilaxia secundária refere-se à terapia iniciada após 2 ou mais sangramentos em grandes articulações e antes do início de doença articular.[1] A profilaxia terciária refere-se à terapia iniciada após o desenvolvimento de doença articular.

» O cronograma típico de infusão é de 2 a 3 vezes por semana para hemofilia A. O fator IX derivado do plasma ou recombinante não modificado é geralmente administrado duas vezes por semana para hemofilia B;[55] no entanto, moléculas mais recentes do fator IX de ação prolongada são, geralmente, administradas uma vez a cada 7 a 14 dias para manter os níveis de vale de 1% a 3%. O fator VIII recombinante com meia-vida aumentada também está disponível para permitir intervalos maiores entre as infusões.

» Protocolos de profilaxia individualizados usando níveis-alvo de vale e perfil orientado por farmacocinética (levando-se em conta considerações como status articular, atividade física e estilo de vida, disponibilidade de fatores de coagulação, capacidade do paciente de seguir autocuidado orientado e aceitabilidade de vários esquemas terapêuticos) têm a finalidade de otimizar o desfecho do paciente.[60] [61]

» A profilaxia também é recomendada após sangramento intracraniano. Nesse cenário, diferentes esquemas de tratamento foram sugeridos, desde infusões em dias alternados até infusões semanais.

■ **com sangramentos
recorrentes em uma única
articulação**

mais

**avaliação ortopédica para sinovectomia
radioativa**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A sinovectomia radioativa (sinoviortese) muitas vezes é recomendada quando há sangramentos recorrentes em uma única articulação específica (alvo).

» É necessário avaliação ortopédica antes do procedimento.

Em curso

- » Nos EUA, o radioisótopo mais comumente usado é o fósforo-32. O radioisótopo ítrio-90 também tem sido usado.
- » A maioria dos pacientes requer uma única injeção, embora alguns possam necessitar de >1 injeção na mesma articulação em diferentes momentos.
- » O procedimento pode ser realizado em adultos e crianças.
- » A sinoviortese oferece algumas vantagens sobre a sinovectomia cirúrgica: é menos invasiva e menos cara; requer mínima cobertura de fator; está associada a menos infecções e a um mínimo de dor; e não requer reabilitação extensa.
- » A sinoviortese pode reduzir a frequência de hemartrose e dor, embora talvez não cesse a degeneração articular.[50]
- » Se a sinovectomia radioativa falhar, uma avaliação ortopédica completa será necessária para determinar se há indicação para sinovectomia cirúrgica. Se houver danos articulares graves, uma artroplastia ou fusão da articulação poderá ser indicada.

sem inibidores VIII/IX: hemofilia leve-moderada com sangramentos recorrentes em uma única articulação

1a

avaliação ortopédica para sinovectomia radioativa

- » A sinovectomia radioativa (sinoviortese) muitas vezes é recomendada quando há sangramentos recorrentes em uma única articulação específica (alvo).
- » É necessário avaliação ortopédica antes do procedimento.
- » Nos EUA, o radioisótopo mais comumente usado é o fósforo-32. O radioisótopo ítrio-90 também tem sido usado.
- » A maioria dos pacientes requer uma única injeção, embora alguns possam necessitar de mais de 1 injeção na mesma articulação em diferentes momentos.
- » O procedimento pode ser realizado em adultos e crianças.
- » A sinoviortese oferece algumas vantagens sobre a sinovectomia cirúrgica: é menos invasiva

Em curso

e menos cara; requer mínima cobertura de fator; está associada a menos infecções e a um mínimo de dor; e não requer reabilitação extensa.

» A sinoviortese pode reduzir a frequência de hemartrose e dor, embora talvez não cesse a degeneração articular.[50]

» Se a sinovectomia radioativa falhar, uma avaliação ortopédica completa será necessária para determinar se há indicação para sinovectomia cirúrgica. Se houver danos articulares graves, uma artroplastia ou fusão da articulação poderá ser indicada.

Novidades

Tecnologia do fator recombinante

O fator VIIa-CTP é um fator VIIa de ação prolongada no qual a molécula do fator VIIa é fundida ao peptídeo terminal C da hCG. O fator VIIa-CTP tem o potencial para ser administrado tanto por via intravenosa como por via subcutânea. Ele está sendo submetido a ensaios clínicos de fase 2 em pacientes hemofílicos com anticorpos inibitórios ao fator VIII ou IX. O fator VIIa-FP é um fator FVIIa de ação prolongada no qual a molécula do fator VIIa é ligada à albumina e concluiu ensaios clínicos de fase 1.[69] Em ensaios clínicos envolvendo pacientes adolescentes/adultos que receberam transfusão anteriormente, peguilação e moléculas do fator ligante ao monômero Fc de imunoglobulina prolongaram a meia-vida das moléculas do fator VIII e IX produzidas por bioengenharia por cerca de 1.5 vez e até 4.8 vezes, respectivamente.[70] [71] [72] Ensaios clínicos de produtos com meia-vida prolongada em crianças e em pacientes sem transfusão prévia estão em andamento atualmente.[73] [74] [75] [76]

Terapia gênica

Infusão de uma dose única de um vetor sorotipo-8-pseudotipado autocomplementar do vírus associado ao adenovírus (AAV) expressando um transgene do fator IX (FIX) humano otimizado para códon resultou na expressão do fator IX em níveis suficientes para melhorar o fenótipo do sangramento em pacientes com hemofilia B.[77]

ALN-AT3

ALN-AT3 é um ácido ribonucleico (RNA) de interferência (siRNA) que atinge o RNA mensageiro antitrombina (III) no fígado, com o objetivo de reduzir os níveis circulantes de antitrombina na circulação a um nível que acentue a geração de trombina de uma maneira segura e aceitável.[78] Ensaios clínicos de fase 1, nos quais o ALN-AT3 foi administrado como uma injeção subcutânea uma vez por semana, foram concluídos, e há planos para um ensaio clínico de fase 3.

Emicizumabe

O emicizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que mimetiza a função do fator VIII. Ele está sendo investigado em ensaios da fase 3 para profilaxia em pacientes com 12 anos de idade ou mais com hemofilia A e inibidores do fator VIII que receberam tratamento prévio com agentes bypassing. Embora o endpoint primário (redução no número de sangramentos com o tempo) tenha sido atingido nos ensaios de fase 3, houve relato de uma morte resultante de sangramento retal intenso.[79]

Trombina humana recombinante por via tópica

Um estudo comparativo, randomizado, duplo-cego de fase 3 avaliou a segurança, eficácia e antigenicidade da trombina humana recombinante por via tópica comparada à trombina bovina para hemostasia cirúrgica.[80] O estudo contou com mais de 400 pacientes (sem hemofilia) e mostrou que ambos os agentes estudados apresentaram eficácia similar, mas a incidência de anticorpos inibitórios foi muito menor no grupo com trombina humana recombinante que no grupo com trombina bovina.[80] 1[B]Evidence Embora esse estudo tenha sido realizado em pacientes sem hemofilia, os resultados ainda são relevantes para pessoas com hemofilia. Isso porque os pacientes com hemofilia submetidos à cirurgia recebem o concentrado de fator antes do procedimento; portanto, eles apresentam níveis comparáveis aos dos pacientes sem hemofilia. A trombina recombinante por via tópica foi aprovada em alguns países para auxiliar a hemostasia durante cirurgias. A preparação pode ser usada com uma esponja de gelatina absorvível para sangramentos nasais e aplicada nos locais de sangramento mucosal e de feridas cirúrgicas com um spray aplicador

Produtos contendo o fator de von Willebrand (FVW)

O concentrado de complexo do fator de von Willebrand/fator VIII (FVW/FVIII) pode oferecer uma vantagem terapêutica para responder à terapia de indução de imunotolerância (ITI). Os resultados do primeiro estudo

prospectivo de ITI que usou um produto com FVW foram publicados em 2007, mostrando uma alta taxa de sucesso na eliminação do inibidor em um grupo de pacientes de alto risco para baixa resposta.[81]

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes com hemofilia A ou B leve devem ser submetidos a uma avaliação abrangente uma vez ao ano no centro de tratamento de hemofilia em que são atendidos. Os pacientes com hemofilia A ou B moderada ou grave devem ser submetidos a uma avaliação abrangente a cada 6 meses. Durante a visita, os pacientes são avaliados por uma equipe de profissionais da saúde especialistas em hemofilia, como:

- Médicos
- Enfermeiros em pesquisa clínica
- Fisioterapeutas
- Dentistas
- Assistentes sociais
- Geneticistas.

Recomenda-se o encaminhamento para outros profissionais da saúde, incluindo ortopedistas, equipes de tratamento da dor, hepatologistas e infectologistas, conforme avaliação individual para o manejo de complicações crônicas.

Os exames laboratoriais padrão incluem hemograma completo, teste de rastreamento de inibidor de fator VIII ou IX, hepatite e vírus da imunodeficiência humana (HIV). Para os pacientes com o vírus da hepatite C (HCV), os exames também devem incluir testes da função hepática, tempo de protrombina (TP), carga viral de HCV e alfafetoproteína (AFP). Para os pacientes com HIV, os exames também devem incluir carga viral de HIV e contagem de CD4.

Outros tipos de monitoramento incluem a terapia de reposição de fator, por meio da medição dos níveis de fator sanguíneo (principalmente em pacientes hospitalizados). Isso geralmente é realizado medindo-se o nível de vale, um pouco antes da primeira dose pela manhã. A dose e a frequência da dosagem são ajustadas conforme a necessidade.

Os pacientes com inibidores também precisam de monitoramento específico. Como rotina, o teste de rastreamento de inibidor do fator VIII ou IX é realizado para o desenvolvimento de anticorpos inibitórios contra o fator VIII ou IX infundido em todos os pacientes que tenham recebido concentrado de fator exógeno. As diretrizes da World Federation of Hemophilia sugerem que crianças com hemofilia grave ou moderada devem ser rastreadas para inibidores uma vez a cada 5 dias de exposição até 20 dias de exposição; a cada 10 dias de exposição entre 21 e 50 dias de exposição; duas vezes por ano até 150 dias de exposição; e anualmente daí em diante.^[28] O teste de rastreamento de inibidor inicial deverá ser realizado se a resposta clínica ao fator infundido não for conforme o esperado e antes de algum procedimento cirúrgico importante. Os pacientes com hemofilia leve que não recebem infusões com frequência podem ser monitorados a cada 12 meses. Se os pacientes com inibidores apresentarem sangramento agudo, o tratamento será complexo e deverá ser manejado em centros especializados.

Instruções ao paciente

Pacientes com hemofilia A ou B leve: os concentrados de fator são infundidos conforme necessário para o controle do sangramento.

Alguns pacientes com hemofilia A ou B moderada e a maioria dos pacientes com hemofilia A ou B grave: os concentrados de fator são infundidos profilaticamente para manter um nível mensurável de fator VIII ou IX de forma contínua.

O paciente e sua família precisam receber recomendações e orientações quanto à terapia residencial de reposição de fator. Devem ser fornecidas informações específicas adicionais sobre o que fazer em episódios de sangramento agudo. As recomendações devem ser:

- Realizar a infusão com concentrados de fator o mais rapidamente possível em caso de sangramento
- Em caso de trauma, realizar a infusão com concentrados de fator; será necessário entrar em contato com o centro de tratamento de hemofilia, e o paciente deverá ser avaliado no hospital
- Agentes antifibrinolíticos podem ser usados isoladamente ou em combinação com concentrados de fator para procedimentos odontológicos ou sangramento oral/nasal; os agentes antifibrinolíticos não devem ser usados na presença de hematúria.

Recomendações sobre medidas de prevenção incluem:

- Evitar o uso de aspirina e de anti-inflamatórios não esteroidais
- Sempre usar capacete ao andar de bicicleta
- Sempre usar um colar ou pulseira de alerta médico
- Evitar esportes de contato, embora a maioria dos pacientes com hemofilia, que adota medidas de profilaxia, possa participar de quase todos os tipos de esporte
- Evitar trauma o máximo possível
- Seguir a terapia profilática
- Evitar imunizações intramusculares.

Os pacientes devem ser encorajados a praticar exercícios regulares adequados ao status articular, especialmente natação, para melhorar a qualidade de vida.^{[86] [87]}

Os pacientes e seus cuidadores podem considerar úteis recursos online publicados por várias entidades profissionais. [\[The Haemophilia Society\]](#) [\[National Hemophilia Foundation\]](#) [\[World Federation of Hemophilia\]](#) [\[Hemophilia Federation of America\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
síndrome compartimental	curto prazo	média
<p>Resulta da pressão tecidual elevada de sangramento em compartimento fechado, o que pode afetar a circulação e causar disfunção neuromuscular.</p> <p>Pode ocorrer após trauma ou sangramento muscular espontâneo.</p> <p>O reconhecimento precoce é extremamente importante para evitar danos neuromusculares permanentes.</p> <p>Sinais precoces incluem dor, edema, amplitude de movimento reduzida e temperatura elevada.</p> <p>Sinais tardios incluem agravamento da dor, palidez, ausência ou diminuição de pulsos e déficit sensorial.</p> <p>O tratamento inicial na hemofilia consiste na reposição agressiva de fator, e não na fasciotomia.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
reação alérgica ao produto infundido	curto prazo	baixa
Risco aumentado em pacientes com hemofilia B.		
danos articulares e/ou musculares (por exemplo, contraturas, sinovite, artropatia, pseudotumor, atrofia muscular)	longo prazo	média
<p>Alto risco na hemofilia grave sem profilaxia (reposição de fator administrada por via intravenosa por pelo menos 45 semanas/ano antes que ocorra sangramento e como medida preventiva).</p> <p>Risco médio na hemofilia moderada sem profilaxia.</p> <p>Baixo risco na hemofilia leve.</p> <p>Essas complicações são secundárias ao sangramento recorrente em articulação ou músculo e podem ser evitadas com a administração de infusões profiláticas de fator VIII ou IX. O uso do fator VII ativado recombinante parece seguro e eficaz para proporcionar cobertura hemostática adequada em pacientes com inibidores e que são submetidos a procedimentos de cirurgia ortopédica. São necessários mais estudos.^[82]</p>		
sangramento ou hemorragia com risco de vida	variável	média
<p>Alto risco na hemofilia grave sem profilaxia (reposição de fator administrada por via intravenosa por pelo menos 45 semanas/ano antes que ocorra sangramento e como medida preventiva).</p> <p>Baixo risco na hemofilia grave com profilaxia.</p> <p>Risco médio na hemofilia moderada.</p> <p>Baixo risco na hemofilia leve.</p> <p>O risco aumenta em todos os pacientes com trauma ou cirurgia.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
desenvolvimento de inibidores de fator VIII ou IX relacionados ao tratamento	variável	baixa
<p>O risco é baixo para hemofilia de leve a moderada, e médio para hemofilia grave.</p> <p>A probabilidade é maior na hemofilia A que na hemofilia B.</p> <p>Cerca de 30% dos pacientes com hemofilia A desenvolvem inibidores contra o fator VIII infundido, enquanto a incidência de hemofilia B é de aproximadamente 3%.^[29]</p> <p>Foram descritos fatores de risco genéticos e ambientais para o desenvolvimento de inibidores.^{[30] [15] [18] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37]}</p> <p>Os fatores de risco incluem: gravidade da doença (mais comum na hemofilia grave), fatores ambientais, intensidade do tratamento, infecção, imunizações, idade, tipo de produto, etnia (maior incidência em pacientes afrodescendentes), história familiar de desenvolvimento de inibidores, mutações genéticas (particularmente as que resultam na ausência de um produto gênico).</p> <p>Genes da resposta imune também têm sido associados ao desenvolvimento de inibidores.</p> <p>Os anticorpos inibitórios são classificados como de baixo ou alto título, conforme a quantidade presente do inibidor.</p> <p>Pacientes com inibidores de baixo título podem ser tratados com altas doses do fator VIII ou IX, enquanto os com inibidores de alto título precisam de tratamento com agentes bypassing (por exemplo, fator VII ativado recombinante ou fração de bypass de inibidores do fator VIII [concentrados de complexo protrombínico ativado]).</p> <p>Em última análise, o objetivo é erradicar o inibidor por indução de imunotolerância (ITI).</p>		
infecções hemogênicas	variável	baixa
<p>Dos pacientes com hemofilia que receberam concentrados de fator VIII e IX no final da década de 1970 e início da década de 1980, 70% a 90% foram infectados pelo vírus da hepatite C (HCV), pelo vírus da hepatite B e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Isso se deve à preparação de concentrados de pools de plasma coletados de milhares de doadores.^{[83] [84]}</p> <p>Como resultado dessa tragédia, tornou-se primordial melhorar a segurança e a pureza dos concentrados de fator.</p> <p>Isso foi alcançado por meio de técnicas combinadas, incluindo o rastreamento dos doadores de plasma, métodos de inativação viral por calor ou química, técnica de produção de anticorpos monoclonais e outras técnicas de purificação, além de tecnologia do ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante.^[85]</p> <p>Essas tecnologias tornaram os concentrados de fator muito mais seguros.</p> <p>Nos EUA, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) implementaram um programa chamado Universal Data Collection (UDC) para monitorar a segurança do sangue. Os pacientes inscritos no UDC fazem exames de sangue gratuitamente para hepatite (A, B e C) e HIV.</p>		

Prognóstico

Os avanços no tratamento ao longo das últimas décadas têm permitido um estilo e uma expectativa de vida quase normais para a maioria dos pacientes com hemofilia A e B. Mesmo em pacientes com hemofilia A ou B grave, é possível preservar a função articular mediante profilaxia (reposição de fator por via intravenosa administrada por pelo menos 45 semanas/ano antes que ocorra sangramento e como medida preventiva). Entretanto, o custo elevado da profilaxia tem impedido sua implementação em países em desenvolvimento. Portanto, ainda são comuns complicações da hemofilia, como a artropatia crônica, principalmente em pacientes que não estejam recebendo infusões profiláticas de fator ou que desenvolveram inibidores do fator VIII ou IX.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia (4th edition)

Publicado por: United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation

Última publicação em: 2012

Internacional

Guidelines for the management of hemophilia

Publicado por: World Federation of Hemophilia

Última publicação em: 2013

International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A

Publicado por: International Expert Panel on Acquired Hemophilia

Última publicação em: 2009

Diretrizes de tratamento

Europa

Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia (4th edition)

Publicado por: United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation

Última publicação em: 2013

Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate

Publicado por: British Committee for Standards in Haematology

Última publicação em: 2011

Cross-sectional guidelines for therapy with blood components and plasma derivatives: 4th revised edition

Publicado por: Executive Committee of the German Medical Association

Última publicação em: 2011

Guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A

Publicado por: United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation

Última publicação em: 2010

Europa

Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders

Publicado por: United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation

Última publicação em: 2008

European principles of haemophilia care

Publicado por: European Association for Haemophilia and Allied Disorders

Última publicação em: 2008

A framework for genetic service provision for haemophilia and other inherited bleeding disorders

Publicado por: United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation

Última publicação em: 2005

Internacional

Guidelines for the management of hemophilia

Publicado por: World Federation of Hemophilia

Última publicação em: 2013

International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A

Publicado por: International Expert Panel on Acquired Hemophilia

Última publicação em: 2009

América do Norte

Guidelines for emergency department management of individuals with hemophilia

Publicado por: Medical and Scientific Advisory Council of the National Hemophilia Foundation

Última publicação em: 2006

América Latina

Secondary prophylaxis with rFVIIa in hemophilia and inhibitors: recommendations from an experts committee from Argentina

Publicado por: Medicina

Última publicação em: 2010

Africa

Guideline for the treatment of haemophilia in South Africa

Publicado por: Medical and Scientific Advisory Council of the South African Haemophilia Foundation

Última publicação em: 2008

Recursos online

1. [The Haemophilia Society](#) (*external link*)
2. [Factor VIII Variant Database](#) (*external link*)
3. [Factor IX Mutation Database](#) (*external link*)
4. [National Hemophilia Foundation](#) (*external link*)
5. [World Federation of Hemophilia](#) (*external link*)
6. [Hemophilia Federation of America](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Tempo até hemostasia, mortalidade cirúrgica, eventos adversos e anormalidades laboratoriais: há evidências de qualidade moderada de que tanto a trombina bovina (por via tópica) quanto a trombina humana recombinante (por via tópica) resultam em hemostasia cirúrgica (em todos os pacientes, não especificamente naqueles com hemofilia) dentro de 10 minutos em 95% dos pacientes. Ocorreu o desenvolvimento de anticorpos em 21.5% dos pacientes tratados com trombina bovina em comparação com 1.5% dos pacientes tratados com trombina humana recombinante. Outras taxas de complicações foram similares.[\[80\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Pruthi RK. Hemophilia: a practical approach to genetic testing. Mayo Clin Proc. 2005;80:1485-1499. [Resumo](#)
- Peyvandi F, Jayandharan G, Chandy M, et al. Genetic diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders. Haemophilia. 2006;12:82-89. [Resumo](#)
- Kulkarni R, Lusher JM. Intracranial and extracranial hemorrhages in newborns with hemophilia: a review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol. 1999;21:289-295. [Resumo](#)
- Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013;19:e1-e47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Rodriguez NI, Hoots WK. Advances in hemophilia: experimental aspects and therapy. Pediatr Clin North Am. 2008;55:357-376. [Resumo](#)
- Astermark J. Basic aspects of inhibitors to factors VIII and IX and the influence of non-genetic risk factors. Haemophilia. 2006;12:8-13. [Resumo](#)
- Brown DL. Congenital bleeding disorders. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2005;35:38-62. [Resumo](#)
- Berntorp E, Astermark J, Bjorkman S, et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. Haemophilia. 2003;9:1-4. [Resumo](#)
- Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med. 2007;357:535-544. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Athale AH, Marcucci M, Iorio A. Immune tolerance induction for treating inhibitors in people with congenital haemophilia A or B. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(4):CD010561. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al; Subcommittee on Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2014;12:1935-1939. [Resumo](#)
2. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definitions in hemophilia: recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost. 2001;85:560. [Texto completo](#) [Resumo](#)

3. Soucie JM, Evatt B, Jackson D; the Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Occurrence of hemophilia in the United States. *Am J Hematol.* 1998;59:288-294. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. National Heart, Lung and Blood Institute. What is hemophilia? July 2013. <http://www.nhlbi.nih.gov> (last accessed 16 March 2017). [Texto completo](#)
5. World Federation of Hemophilia. Report on the annual global survey, 2009. 2011. <http://www.wfh.org> (last accessed 16 March 2017). [Texto completo](#)
6. Pruthi RK. Hemophilia: a practical approach to genetic testing. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1485-1499. [Resumo](#)
7. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood.* 2007;109:1870-1877. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Peyvandi F, Jayandharan G, Chandy M, et al. Genetic diagnosis of haemophilia and other inherited bleeding disorders. *Haemophilia.* 2006;12:82-89. [Resumo](#)
9. Leuer M, Oldenburg J, Lavergne JM, et al. Somatic mosaicism in hemophilia A: a fairly common event. *Am J Hum Genet.* 2001;69:75-87. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Graw J, Brackmann HH, Oldenburg J, et al. Haemophilia A: from mutation analysis to new therapies. *Nat Rev Genet.* 2005;6:488-501. [Resumo](#)
11. Antonarakis SE, Kazazian HH, Tuddenham EG. Molecular etiology of factor VIII deficiency in hemophilia A. *Hum Mutat.* 1995;5:1-22. [Resumo](#)
12. Goodeve AC, Peake IR. The molecular basis of hemophilia A: genotype-phenotype relationships and inhibitor development. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:23-30. [Resumo](#)
13. Knoebl P, Marco P, Baudo F, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost.* 2012;10:622-631. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:41-48. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Oldenburg J, Pavlova A. Genetic risk factors for inhibitors to factors VIII and IX. *Haemophilia.* 2006;12:15-22. [Resumo](#)
16. Oldenburg J, Schroder J, Brackmann HH, et al. Environmental and genetic factors influencing inhibitor development. *Semin Hematol.* 2004;41:82-88. [Resumo](#)
17. Schwaab R, Brackmann HH, Meyer C, et al. Haemophilia A: mutation type determinates risk of inhibitor formation. *Thromb Haemost.* 1995;74:1402-1406. [Resumo](#)

18. Astermark J, Berntorp E, White GC, et al; MIBS Study Group. The Malmo International Brother Study (MIBS): further support for genetic predisposition to inhibitor development in hemophilia patients. *Haemophilia*. 2001;7:267-272. [Resumo](#)
19. Astermark J, Oldenburg J, Escobar M, et al; Malmo International Brother Study Group. The Malmo International Brother Study (MIBS): genetic defects and inhibitor development in siblings with severe hemophilia A. *Haematologica*. 2005;90:924-931. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Gill JC. The role of genetics in inhibitor formation. *Thromb Haemost*. 1999;82:500-504. [Resumo](#)
21. Shittu OB, Shokunbi WA. Circumcision in haemophiliacs: the Nigerian experience. *Haemophilia*. 2001;7:534-536. [Resumo](#)
22. Kulkarni R, Lusher JM. Intracranial and extracranial hemorrhages in newborns with hemophilia: a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21:289-295. [Resumo](#)
23. Tarantino MD, Gupta SL, Brusky RM. The incidence and outcome of intracranial haemorrhage in newborns with haemophilia: analysis of the Nationwide Inpatient Sample database. *Haemophilia*. 2007;13:380-382. [Resumo](#)
24. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol*. 2008;140:378-384. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Nagel K, Pai MK, Paes BA, et al. Diagnosis and treatment of intracranial hemorrhage in children with hemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24:23-27. [Resumo](#)
26. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am*. 1977;59:287-305. [Resumo](#)
27. Warriar I. Antibodies to factor IX. *Haematologica*. 2000;85(10 Suppl):31-33. [Resumo](#)
28. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19:e1-e47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Rodriguez NI, Hoots WK. Advances in hemophilia: experimental aspects and therapy. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55:357-376. [Resumo](#)
30. Astermark J. Basic aspects of inhibitors to factors VIII and IX and the influence of non-genetic risk factors. *Haemophilia*. 2006;12:8-13. [Resumo](#)
31. Lee CA, Lillicrap D, Astermark J. Inhibitor development in hemophiliacs: the roles of genetic versus environmental factors. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:10-14. [Resumo](#)
32. Scharrer I, Bray GL, Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophilia A patients: a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia*. 1999;5:145-154. [Resumo](#)
33. Hay CR, Ludlam CA, Colvin BT, et al. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. UK Haemophilia Centre Directors organisation. *Thromb Haemost*. 1998;79:762-766. [Resumo](#)

34. National Heart, Lung, and Blood Institute. The diagnosis, evaluation, and management of von Willebrand Disease. December 2007. <http://www.nhlbi.nih.gov> (last accessed 16 March 2017). [Texto completo](#)
35. Favaloro EJ. The utility of PFA-100 in the identification of von Willebrand disease: a concise review. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32:537-545. [Resumo](#)
36. Cariappa R, Wilhite TR, Parvin CA, et al. Comparison of PFA-100 and bleeding time testing in pediatric patients with suspected hemorrhagic problems. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:474-479. [Resumo](#)
37. Nurden AT. Qualitative disorders of platelets and megakaryocytes. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1773-1782. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Astermark J, Donfield SM, Gomperts ED, et al. The polygenic nature of inhibitors in hemophilia A: results from the Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS) Combined Cohort. *Blood*. 2013;121:1446-1454. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Iorio A, Halimeh S, Holzhauer S, et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1256-1265. [Resumo](#)
40. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al; PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2013;368:231-239. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374:2054-2064. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Medical and Scientific Advisory Council (MASAC). MASAC recommendation #243 on SIPPET (Survey of Inhibitors in Plasma-Product-Exposed Toddlers): results and recommendations for treatment products for previously untreated patients with hemophilia A. June 2016. <https://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/> [Texto completo](#)
43. United Kingdom Haemophilia Centres Doctor's Organisation. Clinical genetics services for haemophilia. 2015. <http://www.ukhcdo.org/guidelines/> (last accessed 16 March 2017). [Texto completo](#)
44. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). *Br J Haematol*. 2013;160:153-170. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Brown DL. Congenital bleeding disorders. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2005;35:38-62. [Resumo](#)
46. Negrier C, Goudemand J, Sultan Y, et al. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. French FEIBA Study Group. *Factor Eight Bypassing Activity*. *Thromb Haemost*. 1997;77:1113-1119. [Resumo](#)

47. Key NS, Aledort LM, Beardsley D, et al. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (Novoseven) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost.* 1998;80:912-918. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia.* 2002;8:83-90. [Resumo](#)
49. Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood.* 2007;109:546-551. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Dunn AL, Busch MT, Wyly JB, et al. Radionuclide synovectomy for hemophilic arthropathy: a comprehensive review of safety and efficacy and recommendation for a standardized treatment protocol. *Thromb Haemost.* 2002; 87:383-393. [Resumo](#)
51. Iorio A, Matino D, D'Amico R, et al. Recombinant Factor VIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(8):CD004449. [Resumo](#)
52. Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, et al. Efficacy and safety of OBI-1, an antihaemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia.* 2015;21:162-170. [Resumo](#)
53. D'Arena G, Grandone E, Di Minno MN, et al. Acquired hemophilia a successfully treated with rituximab. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2015;7:e2015024. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Collins P, Baudo F, Knoebl P, et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood.* 2012;120:47-55. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Richards M, Williams M, Chalmers E, et al. Guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A: UKHCDO guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2010;149:498-507. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Berntorp E, Astermark J, Bjorkman S, et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia.* 2003;9:1-4. [Resumo](#)
57. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost.* 2011;9:700-710. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, et al. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992;232:25-32. [Resumo](#)
59. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 2007;357:535-544. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Poon M-C, Lee A. Individualized prophylaxis for optimizing hemophilia care: can we apply this to both developed and developing nations? *Thrombosis J.* 2016;14(suppl 1):32. [Texto completo](#)

61. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*. 2015;125:2038-2044. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, et al. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia*. 2007;13(suppl 1):1-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Hay CR, DiMichele DM; International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119:1335-1344. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Athale AH, Marcucci M, Iorio A. Immune tolerance induction for treating inhibitors in people with congenital haemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD010561. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Lim MY, Nielsen B, Lee K, et al. Rituximab as first-line treatment for the management of adult patients with non-severe hemophilia A and inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2014;12:897-901. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. April 2017. <https://www.fda.gov/> (last accessed 21 April 2017). [Texto completo](#)
67. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Codeine: restricted use as analgesic in children and adolescents after European safety review. *Drug Safety Update*. 2013;6:S1. [Texto completo](#)
68. European Medicines Agency. Restrictions on use of codeine for pain relief in children - CMDh endorses PRAC recommendation. June 2013. <http://www.ema.europa.eu/> (last accessed 16 March 2017). [Texto completo](#)
69. Négrier C. Entering new areas in known fields: recombinant fusion protein linking recombinant factor VIIa with recombinant albumin (rVIIa-FP) - advancing the journey. *Thromb Res*. 2016;141(suppl 3):S9-S12. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Valentino LA, Ismael Y, Grygotis M. Novel drugs to treat hemophilia. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2010;15:597-613. [Resumo](#)
71. Spira J, Plyushch O, Zozulya N, et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of factor VIIa formulated with PEGylated liposomes in haemophilia A patients with inhibitors to factor VIII--an open label, exploratory, cross-over, phase I/II study. *Haemophilia*. 2010;16:910-918. [Resumo](#)
72. Pipe SW. The hope and reality of long-acting hemophilia products. *Am J Hematol*. 2012;87 Suppl 1:S33-39. [Resumo](#)
73. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *Blood*. 2014;123:317-325. [Texto completo](#) [Resumo](#)

74. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123:317-325. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2015;13:967-977. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Collins PW, Young G, Knobe K, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood*. 2014;124:3880-3886. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2011;365:2357-2365. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Sehgal A, Barros S, Ivanciu L, et al. An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia. *Nat Med*. 2015;21:492-497. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. European Haemophilia Consortium. Roche issues statement on emicizumab clinical trial. February 2017. <http://www.ehc.eu/> (last accessed 16 March 2017). [Texto completo](#)
80. Chapman WC, Singla N, Genyk Y, et al. A phase 3, randomized, double-blind comparative study of the efficacy and safety of topical recombinant human thrombin and bovine thrombin in surgical hemostasis. *J Am Coll Surg*. 2007;205:256-265. [Resumo](#)
81. Gringeri A, Monzini M, Tagariello G, et al. Occurrence of inhibitors in previously untreated or minimally treated patients with haemophilia A after exposure to a plasma-derived solvent-detergent factor VIII concentrate. *Haemophilia*. 2006;12:128-132. [Resumo](#)
82. Oberfell A, Auvinen MK, Mathew P. Recombinant activated factor VII for haemophilia patients with inhibitors undergoing orthopaedic surgery: a review of the literature. *Haemophilia*. 2008;14:233-241. [Resumo](#)
83. Goedert JJ, Eyster ME, Lederman MM, et al. End-stage liver disease in persons with hemophilia and hemophilia and transfusion-associated infections. *Blood*. 2002;100:1584-1589. [Resumo](#)
84. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993;6:602-610. [Resumo](#)
85. Hoots K, Canty D. Clotting factor concentrates and immune function in haemophilic patients. *Haemophilia*. 1998;4:704-713. [Resumo](#)
86. Gomis M, Querol F, Gallach JE, et al. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia*. 2009;15:43-54. [Resumo](#)
87. Broderick CR, Herbert RD, Latimer J, et al. Association between physical activity and risk of bleeding in children with hemophilia. *JAMA*. 2012;308:1452-1459. [Resumo](#)

88. Steele M, Cochrane A, Wakefield C, et al. Hepatitis A and B immunization for individuals with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2009;15:437-447. [Resumo](#)

Imagens

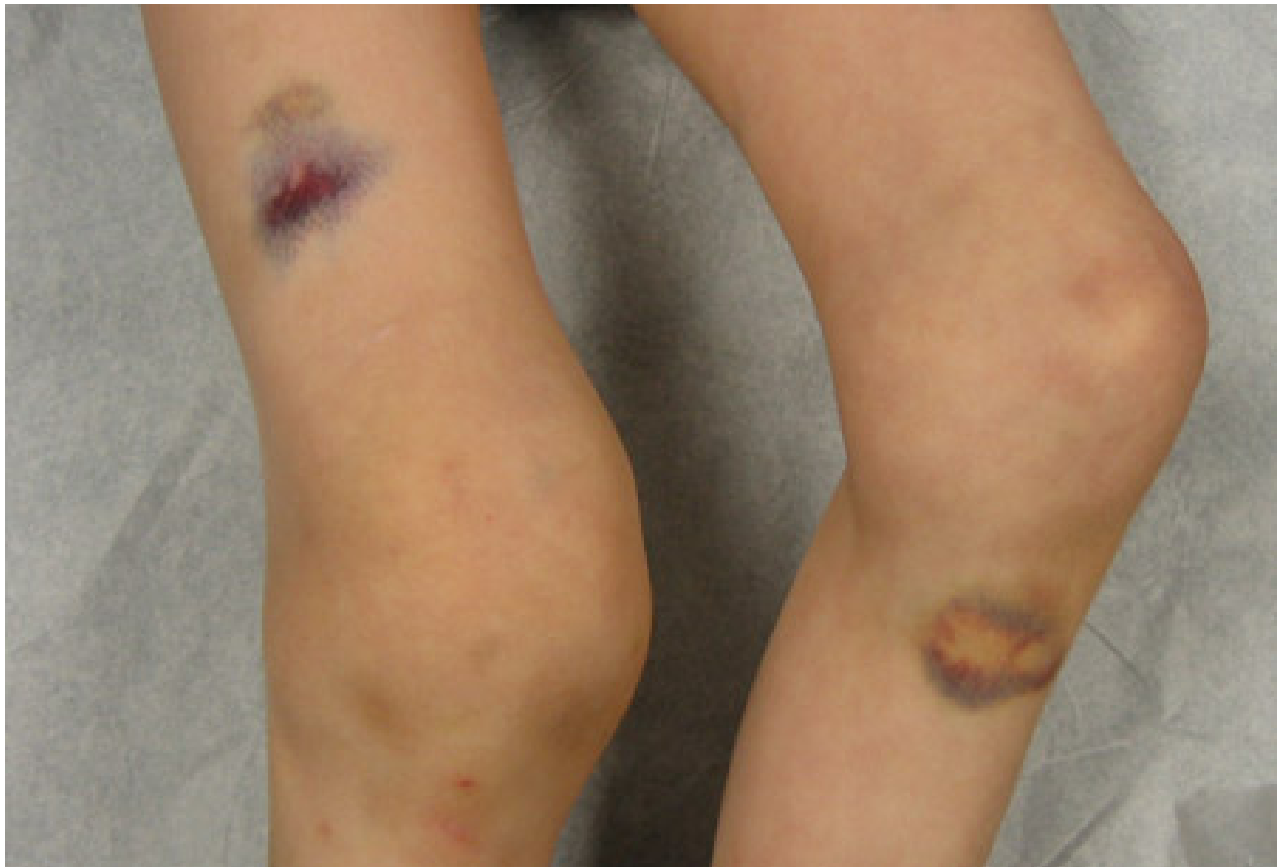


Figura 1: Hemartrose aguda do joelho direito com equimose

Departamento de Hematologia Pediátrica, University of Texas Health Science Center, Houston; usada com permissão

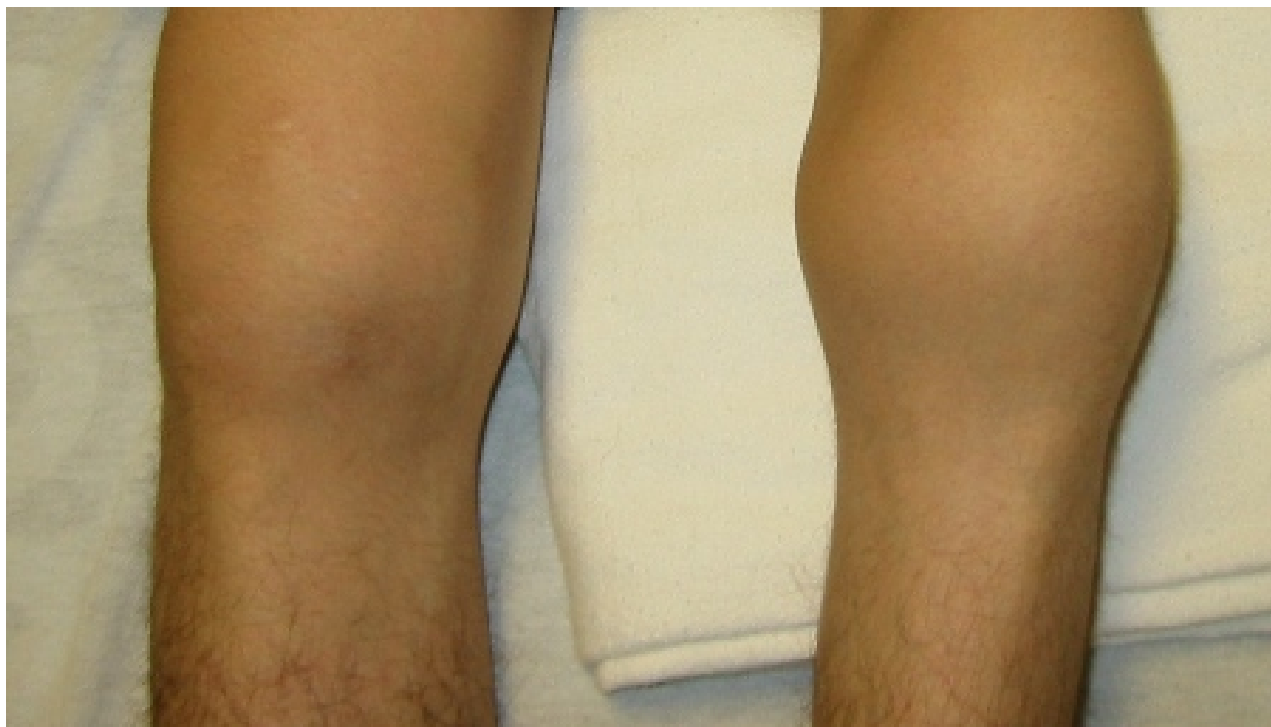


Figura 2: Hemartroses bilaterais agudas dos joelhos

Departamento de Hematologia Pediátrica, University of Texas Health Science Center, Houston; usada com permissão

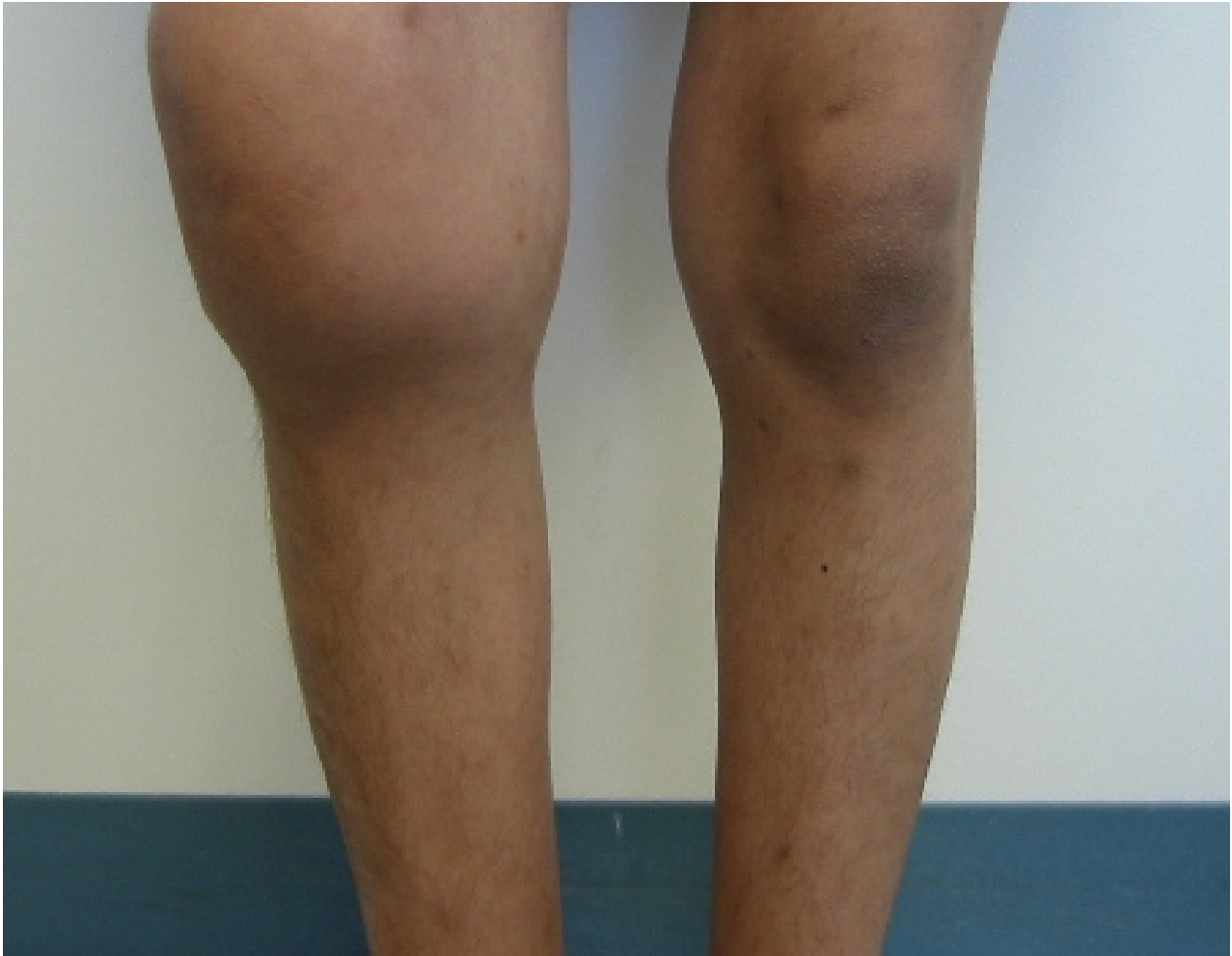


Figura 3: Edema maciço causado por hemartrose aguda do joelho direito

Departamento de Hematologia Pediátrica, University of Texas Health Science Center, Houston; usada com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Mar 28, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Man-Chiu Poon, MD, FRCP (C), FACP

Clinical Professor

Departments of Medicine, Pediatrics and Oncology, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Canada

DIVULGAÇÕES: M-CP is on advisory boards for Biogen-Idec, CSL-Behring, Novo Nordisk, Pfizer, Bayer, Baxalta, and Octapharma, he has been sponsored as a speaker by Pfizer, Bayer, and Novo Nordisk, and has done consulting work for Spark Therapeutic Inc. M-CP has received grant funding from CSL-Behring and Bayer, and has participated in sponsored research for CSL-Behring. M-CP is an unpaid volunteer for the World Federation of Hemophilia.

Adrienne Lee, MD, FRCP (C)

Clinical Assistant Professor

Department of Medicine, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Canada

DIVULGAÇÕES: AL has received fellowship training funding from the Bayer Hemophilia Award program. Her research project received peer-reviewed grant support from Canadian Hemophilia Society and Pfizer's Care Until Cure award. AK received investigator-initiated research funding from Biogen. She has also served on an advisory board for Pfizer, and received travel funds from Baxalta.

// Reconhecimentos:

Professor Poon and Dr Lee would like to gratefully acknowledge Dr Nigel S. Key, Dr Paul Giangrande, Dr Nidra I. Rodriguez, and Dr W. Keith Hoots, the previous contributors to this topic. NSK has undertaken paid consultancy for Baxter Biosciences, Novo Nordisk, CSL Behring, and Bayer. He has received grant funding from Baxter. PG has undertaken paid consultancy and/or received lecture fees from the following companies involved in haemophilia care: Bayer, CSL Behring, NovoNordisk, Pfizer/ BPL, Octapharma, Biogen Idec, and Biotest. NSK, NIR, and WKH are authors of reference(s) cited in this monograph.

// Colegas revisores:

Louis Aledort, MD

The Mary Weinfeld Professor of Clinical Research in Hemophilia

Mount Sinai School of Medicine, New York, NY

DIVULGAÇÕES: LA declares that he has no competing interests.

Christoph Pechlaner, MD

Associate Professor of Medicine

Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria

DIVULGAÇÕES: CP declares that he has no competing interests.