

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

Hemofilia Congênita e Inibidor: Manual de Diagnóstico e Tratamento de Eventos Hemorrágicos

Série A. Normas e Manuais Técnicos

1ª edição

1ª reimpressão



Brasília – DF
2009

© 2008 Ministério da Saúde.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>

O conteúdo desta e de outras obras da Editora do Ministério da Saúde pode ser acessado na página: <http://www.saude.gov.br/editora>

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Tiragem: 1.ª edição – 1ª reimpressão – 2009 – 400 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Atenção à Saúde

Departamento de Atenção Especializada

Coordenação da Política Nacional de Sangue e

Hemoderivados

Esplanada dos Ministérios, bloco G, sala 946

CEP: 70058-900, Brasília-DF

Tels.: (61) 3315-2428 / 3803

Fax: (61) 3315-2290

E-mail: sangue@saude.gov.br

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

Elaboração:

Marcelo Thá Accioly Veiga

Silmara Aparecida Lima Montalvão

Suely Meireles Rezende

Revisão Técnica:

Paulo José Medeiros de Souza Costa

Comitê De Coagulopatias Hereditárias:

Denys Eiti Fujimoto

Marcelo Thá Accioly Veiga

Margarette Barbosa Daldegan

Marília Renni

Mônica Hermida Cerqueira Fernandes de Oliveira

Nívia Maria Foschi

Paulo José Medeiros de Souza Costa

Sandra Lobato

Sandra Vallin Antunes

Suely Meireles Rezende

Sylvia Thomas

Telma Bueno

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada.

Hemofilia congênita e inibidor: manual de diagnóstico e tratamento de eventos hemorrágicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2008.

56 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

ISBN 978-85-334-1530-0

1. Hemofilia. 2. Doenças Sanguíneas e Linfáticas. 3. Agravos à Saúde. I. Título. II. Série.

CDU 616.151.5

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2009/0470

Títulos para indexação:

Em inglês: Congenital hemophilia and inhibitor: handbook of diagnosis and treatment of hemorrhagic events

Em espanhol: Hemofilia congénita e inihidor: manual de diagnóstico y tratamiento de eventos hemorrágicos

Editora MS

Documentação e Informação

SIA, trecho 4, lotes 540/610

CEP: 71200-040, Brasília – DF

Tels.: (61) 3233-1774 / 2020

Fax: (61) 3233-9558

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

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

Equipe Editorial:

Normalização: Valéria Gameleira da Mota

Revisão: Angela Nogueira

Capa, projeto gráfico e diagramação:

Marcus Monici

Agradecimentos

Agradecemos todos aqueles que contribuíram para a construção deste Manual, em especial aos que enviaram sugestões por meio da consulta pública:

Dr. Élbio Antônio D'Amico

Dra. Sandra Vallin Antunes

Dra. Sylvia Thomas

Dr. Erich Vinicius de Paula

Dra. Nívia Maria Foschi

Dra. Júnia Guimarães Mourão Cioffi

Roberta Guzzo Coutinho

Kátia Esteves dos Santos

Sumário

1 Introdução	7
2 Fatores Associados ao Desenvolvimento de Inibidores	9
3 Classificação dos Inibidores	11
4 Diagnóstico Clínico dos Inibidores	13
5 Diagnóstico Laboratorial dos Inibidores	15
5.1 Técnicas de dosagem de inibidor	15
5.1.1 Detecção do inibidor pelo teste de mistura	15
5.1.2 Detecção do inibidor pelo teste de pesquisa de inibidor ...	16
5.1.3 Quantificação de inibidor	18
5.1.4 Observação sobre os volumes usados nas reações	23
6 Produtos Utilizados no Tratamento dos Episódios Hemorrágicos em Pacientes com Hemofilia e Inibidor	25
6.1 Desmopressina	25
6.2 Altas doses do concentrado de fator deficiente	25
6.3 Concentrado de complexo protrombínico e concentrado de complexo protrombínico ativado	26
6.4 Fator VII ativado recombinante	27
7 Tratamento dos Episódios Hemorrágicos em Pacientes com Hemofilia A com inibidor	29
7.1 Tratamento dos episódios hemorrágicos de leve a moderada Intensidades na Hemofilia A.	30
7.1.1 Em pacientes com inibidores de baixa resposta	30
7.1.2 Em pacientes com inibidores de alta resposta	32
7.2 Tratamento dos episódios hemorrágicos de grave intensidade na Hemofilia A	32

7.2.1 Em pacientes com inibidores de baixa resposta	32
7.2.2 Em pacientes com inibidores de alta resposta.....	33
7.3 Tratamento das diversas condições hemorrágicas em pacientes com Hemofilia A e inibidores de alta resposta	33
7.4 Cirurgias	36
8 Tratamento de Episódios Hemorrágicos em Pacientes com Hemofilia B e Inibidores	37
8.1 Pacientes sem história de reações alérgicas.....	37
8.2 Pacientes com história de reações alérgicas	37
9 Avaliação da Resolução dos Episódios Hemorrágicos em Pacientes com Hemofilia Congênita e Inibidor.....	39
Referências	43
Anexos	47
Anexo A – Orientações para coleta e preparo de amostras para teste de inibidor.....	47
Anexo B – Preparação do <i>pool</i> de plasma normal.....	51
Anexo C – Papel mono – log.....	52
Anexo D – Teste de Recuperação <i>in vivo</i>	53
Anexo E – Lista de produtos adquiridos pelo Ministério da Saúde para o tratamento de pacientes com hemofilia e inibidor. 54	
Anexo F – Formulário para solicitação de fator VII ativado (recombinante) para pacientes hemofílicos com inibidor	55

1 Introdução

A hemofilia é uma doença hemorrágica, caracterizada pela deficiência dos fatores VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) da coagulação. A hemofilia pode ser de origem adquirida ou congênita (hereditária). A forma adquirida mais rara é associada a doenças auto-imunes, câncer, gravidez, entre outras, sendo, mais freqüentemente, de origem idiopática. A forma congênita, a qual será aqui abordada, é uma doença genética, de herança recessiva ligada ao sexo, resultante de mutações nos genes que codifica o fator VIII ou IX da coagulação, ambos localizados no braço longo do cromossomo X.

A incidência das hemofilias nos diversos grupos étnicos é de aproximadamente 1:10.000 nascimentos, sendo a hemofilia A responsável por 75% a 80% dos casos, e a hemofilia B, por 20% a 25%. Na maioria dos casos, a hemofilia é transmitida ao filho pela mãe portadora, que é geralmente assintomática. Porém, cerca de 30% dos casos de hemofilia decorrem de mutação nova, isto é, ocorre na ausência de casos em outros membros familiares.

Clinicamente as hemofilias A e B são semelhantes, sendo o diagnóstico realizado através da dosagem da atividade dos fatores VIII e IX da coagulação. A classificação da hemofilia varia conforme o nível antigênico (Ag) ou de atividade coagulante (C) do fator deficiente, sendo o nível normal definido como 1UI/ml ou 100%, respectivamente. Segundo consenso da International Society of Thrombosis and Haemostasis, recomenda-se classificar a hemofilia como grave, moderada e leve caso o Ag ou C seja $< 0,01\text{UI/ml}$ e/ou $< 1\%$, $0,01\text{-}0,05\text{UI/ml}$ e/ou $1\text{-}5\%$, e $> 0,05$ a $< 0,40\text{UI/ml}$ e/ou $> 5\%$ a $< 40\%$, respectivamente.

A magnitude das manifestações hemorrágicas nas hemofilias varia conforme a gravidade do caso. Assim, em pacientes com as formas graves da doença, as primeiras hemorragias geralmente ocorrem antes do segundo

ano de vida. As hemorragias ocorrem principalmente sob forma de hematomas e hemartroses, sendo estas as manifestações mais características da doença. As hemorragias podem, ainda, ocorrer sob forma de hematúria, epistaxe, melena/hematêmese e sangramentos internos para a cavidade abdominal, torácica e retroperitoneal, além de hemorragia intracraniana. As hemartroses afetam mais frequentemente as articulações do joelho, tornozelo e cotovelo. A longo prazo, as hemartroses de repetição estão associadas à artropatia hemofílica, tendo como conseqüências seqüelas motoras, contraturas e deficiência física.

A hemofilia não tem cura e a base do seu tratamento é a infusão do concentrado do fator deficiente, que pode ser de origem plasmática ou recombinante. Uma das complicações mais temíveis dos pacientes com hemofilia refere-se ao desenvolvimento de inibidores, que são anticorpos policlonais da classe IgG direcionados contra os fatores VIII ou IX infundidos (aloanticorpos). Neste caso, os pacientes acometidos passam a não responder a infusão do fator deficiente e apresentam episódios hemorrágicos de difícil controle. O único tratamento capaz de erradicar inibidores em pacientes com hemofilia congênita é a imunotolerância. Este tratamento, que é eficaz em até 80% dos casos, é realizado através da infusão frequente (diária ou 2 a 3 vezes por semana) do fator deficiente, por semanas ou anos.

Este Manual abordará o diagnóstico e tratamento de eventos hemorrágicos em pacientes com hemofilia congênita e inibidor. Não será abordado o diagnóstico e tratamento de inibidor adquirido nem o tratamento de inibidores com imunotolerância.

2 Fatores Associados ao Desenvolvimento de Inibidores

Os inibidores se desenvolvem mais freqüentemente em pacientes com hemofilia grave e após as primeiras infusões do fator deficiente, em geral dentro dos primeiros 150 dias de exposição (DE) ao concentrado de fator. O risco cumulativo para o desenvolvimento de inibidores dentro dos primeiros 150 DE é de 20%–30%, sendo que, destes, 50% desenvolvem inibidores dentro dos primeiros 20 DE e 95% dentro dos 50 DE. Os inibidores são mais prevalentes na hemofilia A (10%–30%) – principalmente na hemofilia A grave – que na hemofilia B (1%–5%). Os inibidores são menos freqüentes na hemofilia A leve.

O risco de se adquirir inibidor é, até certo ponto, determinado por fatores genéticos. Entre esses, um dos fatores relacionados ao risco de desenvolvimento de inibidores é o tipo da mutação associada à doença. Na hemofilia A, o risco é maior no caso das inversões (em particular a do intron 22), mutações sem sentido (nonsense) e grandes defeitos moleculares no gene do fator VIII. Essas mutações encontram-se particularmente associadas à hemofilia A grave. A identificação do defeito genético (genotipagem) em hemofilia A pode prever o risco do desenvolvimento de um inibidor em cerca de 20% dos casos.

Alguns tipos de mutação encontrados na hemofilia A leve estão particularmente associados ao desenvolvimento de inibidor, em particular as mutações com sentido trocado nos domínios A1–A2 (entre os resíduos 482–501) e na junção C1–C2 do fator VIII. Essas mutações estão associadas a risco aumentado de inibidor em até 50%, possivelmente ocasionado por mudança conformacional da proteína. As mutações que se encontram mais comumente associadas ao desenvolvimento de inibidor em hemofilia A leve/moderada são Arg593Cys, Arg2150His e Trp2229Cys. Neste caso, o inibidor pode aparecer somente na idade adulta, devido à baixa exposição destes pacientes ao fator VIII durante a vida.

Na hemofilia B, embora o desenvolvimento de inibidores ocorra raramente, o risco também se associa à presença de alguns tipos de mutação, particularmente grandes deleções do gene do fator IX. Estas deleções estão relacionadas à ocorrência de reações anafiláticas após a infusão de produtos contendo fator IX. Na hemofilia B recomenda-se a realização da genotipagem logo após o diagnóstico, sempre que possível, uma vez que pacientes com maior risco de desenvolver reações alérgicas graves podem ser identificados precocemente.

Outros determinantes genéticos, tais como história familiar de inibidores e raça, são fatores relacionados ao risco de desenvolvimento de inibidor. O risco entre irmãos pode chegar a 50% após o aparecimento de inibidor em um membro da família. Tem sido relatada maior prevalência de inibidores em indivíduos da raça negra. Mutações em outros genes, tal como no gene da IL-10 e polimorfismos de HLA, parecem se associar ao desenvolvimento de inibidores em hemofilia A.

Vários fatores não genéticos têm sido associados ao desenvolvimento de inibidores, tais como técnicas de manufatura de concentrados de fatores, tipo de produto utilizado, unicidade x multiplicidade de diferentes produtos infundidos, idade do paciente à primeira infusão de concentrado, uso intensivo durante cirurgia, dentre outros. Até o presente, não existem evidências científicas que comprovem o papel de nenhum destes fatores no desenvolvimento de inibidores, embora um estudo recente tenha demonstrado maior risco de desenvolvimento de inibidor após tratamento intensivo em idade tenra (menor que 18 meses).

3 Classificação dos Inibidores

Os inibidores podem ser classificados segundo o título de anticorpos circulantes e a resposta antigênica. De acordo com a recomendação do Factor VIII and Factor IX Subcommittee da International Society of Thrombosis and Haemostasis, deve-se considerar de baixa resposta os inibidores que mantêm níveis persistentemente $\leq 5\text{UB/ml}$, apesar de constante estímulo com infusão do concentrado de fator deficiente. O termo inibidor de alta resposta deve ser utilizado para aqueles casos em que a atividade inibitória seja $> 5\text{UB/ml}$, **em qualquer momento da existência do inibidor**. Isto decorre do fato dos níveis de inibidores poderem baixar na ausência de estimulação antigênica, isto é, na ausência da exposição ao fator deficiente. Entretanto, uma vez ocorrendo nova exposição, o paciente pode responder elevando o título novamente (reação anamnésica).

Embora a escolha de 5UB/ml como ponto de corte seja arbitrária, a experiência clínica sugere que pacientes com inibidores $> 5\text{UB/ml}$ são completamente refratários à infusão do fator deficiente (fator VIII ou IX). Esta classificação é importante, pois determina a adoção de condutas diferenciadas no tratamento de hemorragias nos pacientes com inibidores (vide sessões VII e VIII).

Não se tem conhecimento sobre a relevância clínica dos inibidores transitórios, recomendando-se, por isso, o acompanhamento desses pacientes.

4 Diagnóstico Clínico dos Inibidores

Alguns dados clínicos sugerem o desenvolvimento de inibidor ao fator infundido, tais como:

- redução da resposta ou eficácia ao concentrado de fator infundido;
- aumento da tendência ao sangramento ou ocorrência de episódios hemorrágicos de difícil controle;
- aumento do consumo de concentrado de fator.

Entretanto, é importante ressaltar que, em crianças, estes sinais e sintomas podem ser menos evidentes, o que exige do médico uma maior perspicácia para o diagnóstico.

A pesquisa de inibidores em pacientes com hemofilia deve ser realizada nas seguintes situações:

- ao diagnóstico da hemofilia;
- a cada 5 a 10 DE após o diagnóstico, até o 50º DE; a cada 3 meses, até o 100º DE; e, então, a cada 6 a 12 meses, desde que o paciente tenha recebido infusão de concentrado no período.

Em casos de dificuldade de realização do teste a cada 5-10 DE, até o 50º DE, testar pelo menos a cada 3 meses. A partir de então, a cada 6 a 12 meses, desde que o paciente tenha recebido infusão de concentrado no período:

- previamente a cirurgias ou procedimentos invasivos;
- em qualquer ocasião, naqueles pacientes que passaram a não responder à terapia de reposição ou que apresentam aumento da frequência e/ou gravidade de sangramentos;

- em pacientes que tenham recebido infusão contínua ou tratamento intensivo ($>35\text{UI/kg/dia}$) com fator deficiente por mais de cinco dias consecutivos. Nestes casos, recomenda-se testar o inibidor a partir do quinto dia e, em seguida, pelo menos semanalmente, enquanto o paciente estiver em terapia de reposição.

5 Diagnóstico Laboratorial dos Inibidores

São bastante conhecidas as influências da coleta, do armazenamento do plasma e do envio de amostra na obtenção de resultados confiáveis em testes da hemostasia. A fim de orientar estes passos, o anexo A visa esclarecer como estes procedimentos devem ser realizados.

Os testes de triagem/dosagem de inibidor devem, **sempre que possível**, ser realizados quando os níveis plasmáticos de fator estiverem mais baixos, isto é, de preferência, **após pelo menos três dias** da última infusão de concentrado. Altos níveis de fator podem mascarar a detecção do inibidor. Uma vez constatada a presença de inibidor, uma segunda dosagem deverá ser realizada dentro de 3–4 semanas da primeira, para confirmação do diagnóstico. O sangue a ser colhido para o teste **NÃO** deve ser proveniente de veia heparinizada, cateter ou de sistemas de infusão tipo *porth-a-cath*. Para que se determine se o paciente desenvolveu um inibidor de baixa ou alta resposta é de suma importância que se façam titulações do inibidor mensalmente ou, pelo menos, a cada três meses. Esta conduta é particularmente importante quando o tratamento do paciente envolve a infusão de concentrado de fator VIII ou IX. A existência de um laboratório capacitado para realização de testes de triagem e de titulação de inibidores é essencial para que se possa planejar um tratamento adequado.

5.1 Técnicas de dosagem de inibidor

São três as técnicas que podem ser realizadas para a detecção de inibidor em pacientes com hemofilia: teste de mistura, pesquisa de inibidor (ambos testes de rastreamento) e quantificação de inibidor.

5.1.1 Detecção do inibidor pelo teste de mistura

Inibidores da coagulação que afetam o teste TTPA podem ter uma ação imediata ou ser tempo dependente. O plasma teste, que contém um inibidor de ação imediata, quando misturado com plasma normal (*pool* de plasma normal, ver anexo B), apresenta pouca ou nenhuma correção do

tempo de coagulação. Neste caso, para atenuar o processo, a etapa do teste de pesquisa de inibidor poderá ser substituída pelo teste de quantificação, conforme o **Fluxograma 1**. No caso de inibidores tempodependente, a incubação por 2 horas a 37°C é fundamental para confirmação ou exclusão da presença do inibidor.

Fluxograma 1. Diagnóstico laboratorial de inibidor

Uma boa correção (em segundos) do TTPA, após a mistura com plasma normal, deverá ser maior que 50% da diferença entre o TTPA do paciente pré-mistura e o TTPA do *pool* de plasma normal, conforme o exemplo a seguir. Valores limítrofes podem requerer repetição do teste, pesquisa e/ou quantificação de inibidor, além de análise conjunta com os dados clínicos.

Tabela 1. Exemplo de cálculo da correção do TTP pela mistura com *pool* de plasma normal

Amostra	TTPA em segundos
<i>Pool</i> de plasma normal (A)	35 segundos
Plasma teste pré-mistura (paciente) (B)	60 segundos
Plasma teste após mistura (C)	42 segundos
Cálculo	
Correção em segundos B – C	$60-42=18$
Diferença entre B e A	$60-35=25$
<i>Análise: correção em segundos (18s) deve ser maior que 50% da diferença entre B e A</i>	$18 > (25/2=12,5)$, Conclusão: correção eficaz

5.1.2 Detecção do Inibidor pelo teste de pesquisa de inibidor

Neste tipo de teste, o *pool* de plasma normal e o plasma teste são incubados separadamente a 37°C por 2 horas, assim como a mistura (volu-

me/volume) do *pool* de plasma normal com o plasma teste. O TTPA então é determinado: (1) no *pool* de plasma normal, (2) no plasma teste, (3) na mistura incubada e (4) em uma nova mistura com partes iguais de plasma teste e do *pool* de plasma normal (volume/volume) preparada depois da incubação (mistura imediata).

A **NÃO** correção do TTPA nas misturas três ou quatro sugere a presença de um inibidor que poderá ser de detecção imediata (mistura 4) ou tempo-dependente (mistura 3).

5.1.2.1 Método

- São quatro tubos plásticos preparados: A, B, C e D.
- Adicionar um volume de plasma normal (*pool*) no tubo A, um volume de plasma teste no tubo B e uma proporção (volume/volume) de cada tubo (A e B) no tubo C.
- Incubar por 2 horas a 37°C.
- Fazer uma nova mistura (volume/volume) do plasma do tubo A e B, adicionando esta mistura ao tubo D (Mistura imediata).
- Realizar o TTPA em duplicata no material dos tubos A, C, D e B (nesta seqüência).

5.1.2.2 Resultados e Interpretação

Tendo em vista os possíveis resultados, inserimos alguns exemplos a seguir:

Tabela 2. Exemplo da alteração do tempo (segundos em amostra com a presença e ausência de inibidor.

Amostra (tempo em segundos)	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3
A- Plasma Normal (<i>pool</i>)	40	40	40
B- Plasma teste	90	90	90
C- Plasma teste e plasma normal (mistura incubada)	45	70	70
D- Plasma teste e plasma normal (mistura imediata)	45	48	70

Exemplo 1: houve correção na mistura incubada e na mistura imediata: plasma com deficiência de fatores da via intrínseca – **ausência de inibidor**.

Exemplo 2: houve correção na mistura imediata, mas não houve correção na mistura incubada: plasma contendo inibidor tempo e temperatura dependentes – **presença de inibidor**.

Exemplo 3: não houve correção em nenhuma das misturas: plasma contendo um inibidor de ação imediata – **presença de inibidor**.

Obs. Para análise dos resultados os cálculos da seção 5.1.1 poderão ser utilizados.

5.1.3 Quantificação de inibidor

Uma vez detectada a presença do inibidor pelo teste de rastreamento relatado na sessão anterior, torna-se **imperativa** a quantificação do mesmo. Vários métodos têm sido descritos para se realizar a quantificação de inibidor em hemofilia. No entanto, o método de Bethesda, inicialmente descrito por Kasper e cols. em 1975, e recentemente modificado pelo protocolo de Nijmegen (VERBRUGGEN et al., 1995), é o mais utilizado e recomendado pela Federação Mundial de Hemofilia.

5.1.3.1 Método Bethesda

A versão original ou o método clássico de Bethesda envolve a mistura da amostra do paciente com um mesmo volume de *pool* de plasma normal (plasma com nível de FVIII conhecido). Como a maior parte dos anticorpos são tempo e temperatura dependentes, a mistura deve ser incubada por 2 horas a 37°C antes de se realizar a dosagem de fator VIII. Simultaneamente, o mesmo volume do *pool* de plasma normal (plasma com nível de FVIII conhecido) é misturado com o tampão diluente para uma análise em paralelo (Figura A).

5.1.3.2 Método Nijmegen (Bethesda modificado)

A variação de Nijmegen do método de Bethesda envolve duas modificações (vide Figura 1): (1) o *pool* de plasma normal é tamponado e estabilizado com imidazol, e (2) o plasma controle é misturado com o plasma deficiente em fator VIII ao invés de tampão com o *pool* de plasma normal tamponado. Estas modificações, além de diminuir a possibilidade de falso

positivo, reduzem o coeficiente de variação, comparadas com o teste clássico de Bethesda, melhorando, assim, a confiabilidade do teste.

Adicionalmente, estudos mostraram que as diferentes maneiras de se obter o substrato de FVIII comercial (por meio imunológico ou químico), quando utilizado nesta técnica, tem influência significativa nos valores obtidos de títulos de inibidor. Sendo assim, foi demonstrado que o substrato de FVIII pode ser substituído por uma solução a 4% de soro de albumina bovina (BSA, Sigma-fraction V).

Figura 1. Ilustração esquemática dos testes de Bethesda (A) e Bethesda modificado por Nijmegen (B)

A mesma técnica poderá ser utilizada para a **determinação do inibidor de fator IX**, mas o tempo de incubação para esta determinação poderá ser de apenas 10 minutos, uma vez que o inibidor de fator IX não apresenta caráter tempo-dependente.

5.1.3.3 Técnica para realização do teste Bethesda Modificado por Nijmegen

Preparo do plasma Controle (mistura 2):

- Preparar o *pool* de plasma normal tamponado (reagente A: adicionar Imidazol sólido (Merck, Damstadt, Germany) ao *pool* de plasmas normais na concentração final de 0.1M; Ajustar para o pH 7.4 com adição lenta de HCl 1N em constante agitação do plasma a 4°C. Mistura 2: misturar 1 parte do *pool* de plasma normal tamponado (reagente A) com 1 parte de plasma deficiente em FVIII ou solução a 4% de BSA (reagente B) (volume/volume).

Preparo da amostra teste (mistura 1):

- Mistura 1: misturar uma parte do plasma do paciente (reagente C) com uma parte de *pool* de plasma normal tamponado (reagente A) – (volume/volume).
- Repetir o procedimento anterior a fim de se obter diluições 1:2, 1:4, 1:8 do plasma do paciente. Estas diluições devem ser realizadas com plasma deficiente de FVIII, quando este for utilizado no controle (reagente B), ou a solução de 4% BSA, quando esta for utilizada como controle (reagente B). Caso haja suspeita de inibidor de alto título, estas diluições podem ser aumentadas. Exemplo:
 - » Tubo 1: 1 volume do plasma teste diluído 1:2 com FVIII deficiente ou solução a 4% de BSA + 1 volume do *pool* tamponado (reagente A);
 - » Tubo 2: 1 volume do plasma teste diluído 1:4 com FVIII deficiente ou solução a 4% de BSA + 1 volume do *pool* tamponado (reagente A);
 - » Tubo 3: 1 volume do plasma teste diluído 1:8 com FVIII deficiente ou solução a 4% de BSA + 1 volume do *pool* tamponado (reagente A).

Análise:

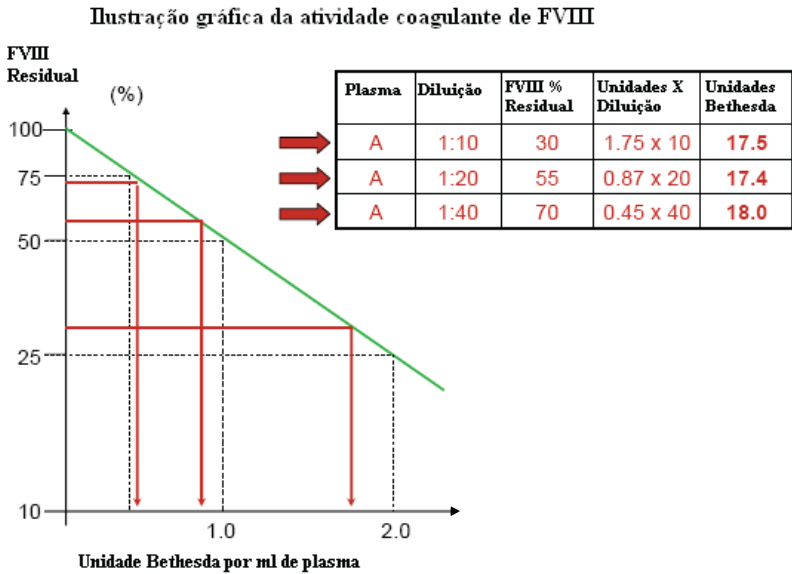
- Incubar a mistura 1 com as suas possíveis diluições (exemplificadas anteriormente como tubo 1, tubo 2, tubo 3) e a mistura 2, por 2 horas, a 37°C;
- Realizar a dosagem da atividade de FVIII:C de cada diluição (exemplificadas anteriormente como tubo 1, tubo 2, tubo 3).

Cálculo da Quantidade de Inibidor:

- Cálculo da atividade de fator residual: o valor da atividade de FVIII de **cada diluição** (mistura 2) deverá ser dividido pelo valor da atividade de FVIII encontrado no plasma controle (mistura 1) e multiplicado por 100. A atividade residual de FVIII *versus* a unidade Bethesda é plotada em papel mono – log em uma escala aritmética (ver anexo C).

Por definição, **uma unidade Bethesda** corresponde à quantidade de inibidor capaz de neutralizar 50% da atividade de fator VIII plasmático, após incubação por 2 horas a 37°C. A atividade residual de 100% é o mesmo que 0 unidade Bethesda, sendo possível ter um gráfico que tenha correlação entre atividade de fator VIII residual e o título de inibidor (Figura 2). É importante notar que o título de inibidor deverá ser plotado em um gráfico quando a atividade de fator residual estiver entre 25% e 75%. Para o cálculo final de unidades Bethesda, deve-se considerar a diluição cujo fator residual estiver mais próximo de 50%.

Figura 2. Exemplo 1 do cálculo da atividade residual do fator VIII

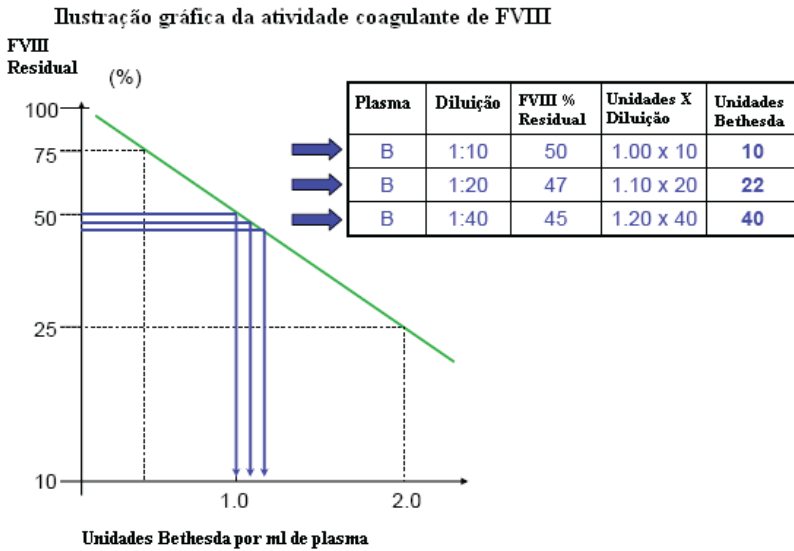


Ref: WFH Laboratory Sciences Committee

Os pontos são plotados em um gráfico loglinear com valores próximos de 100%, 50% e 25% de atividade residual, correspondendo a 0,1 e 2 Unidades Bethesda, respectivamente.

No exemplo anterior, o plasma A é testado nas diluições 1:10, 1:20 e 1:40 (estas diluições, assim como da figura a seguir, são apenas um exemplo, podendo ser realizadas as diluições 1:2, 1:4, 1:8, conforme descrito anteriormente). O título final é obtido multiplicando-se o **valor obtido pelo fator de diluição correspondente**. Notar que as amostras evidenciaram unidades semelhantes de inibidor nas diversas diluições. Este resultado é o mais freqüente encontrado. No entanto, como a cinética de reação dos anticorpos pode ser variável, títulos muito diferentes de inibidores podem ser obtidos numa mesma amostra (plasma B) em diluições diferentes (Figura 3). O exemplo a seguir demonstra esse cenário.

Figura 3. Exemplo 2 do cálculo da atividade residual do fator VIII



Ref: WFH Laboratory Sciences Committee

Em casos como este o resultado deve ser baseado na menor titulação, isto é, 1:10.

Valores menores que 0,6UB por ml de plasma são considerados negativos. No entanto, é importante que se estabeleça o valor de referência negativo em cada laboratório, através da determinação plasmática de inibidor de FVIII em um número representativo de indivíduos normais.

5.1.4 Observação sobre os volumes usados nas reações

Vários fatores influenciam o volume a ser usado nas reações descritas anteriormente; entre eles, método (manual x automatizado), volume de plasma disponível (adulto x criança), etc. Dessa forma, o volume deve ser definido em cada laboratório, devendo ser respeitada a proporção volume a volume. Em geral, volumes na ordem de 0,2ml a 1ml são adequados para os testes.

6 Produtos Utilizados no Tratamento dos Episódios Hemorrágicos em Pacientes com Hemofilia e Inibidor

Vários produtos podem ser empregados para o tratamento de eventos hemorrágicos em pacientes com hemofilia e inibidor.

6.1 Desmopressina

A desmopressina é uma substância análoga ao hormônio antidiurético, que proporciona a liberação de fator VIII e fator de von Willebrand dos sítios de armazenamento intracelulares para o plasma. Portanto, pode ter efeito em pacientes com hemofilia A leve e inibidor de baixa resposta com título entre 0,6 – 2UB/ml. As doses são as mesmas utilizadas para o tratamento de hemorragia em pacientes com hemofilia A leve e doença de von Willebrand, devendo ser realizada dose teste para avaliar resposta (consultar o *Manual de Tratamento das Coagulopatias Hereditárias*, Ministério da Saúde, 2005, páginas 41–45).

A desmopressina deve ser testada e, havendo resposta, utilizada no tratamento de sangramentos leves em pacientes com hemofilia A leve e inibidor de baixa resposta. Seu uso pode prevenir o desenvolvimento de inibidores naqueles pacientes com hemofilia A leve e com perfil genético susceptível a desenvolver inibidores (mutações com sentido trocado nos domínios A1–A2 entre os resíduos 482–501 e na junção C1–C2 do fator VIII). A desmopressina **não é eficaz para o tratamento de hemorragias em pacientes com hemofilia A grave e inibidor, nem em pacientes com hemofilia B**. Por último, é possível ocorrer taquifilaxia com o uso da desmopressina.

6.2 Altas doses do concentrado de fator deficiente

Pacientes com títulos de inibidores persistentemente baixos (< 2UB/ml) geralmente apresentam resposta à infusão de doses aumentadas de con-

centrado de fator VIII ou IX. Pacientes com título de inibidor $> 2\text{UB/ml}$ e $< 5\text{UB/ml}$ podem apresentar resposta a altas doses de fator VIII ou IX.

A dose sugerida é calculada levando-se em conta o nível de inibidor. Pacientes que apresentam títulos de inibidores $> 5\text{UB/ml}$ são refratários à infusão de altas doses de fator VIII ou IX, não se recomendando, assim, a utilização destes produtos. A dose de fator VIII ou IX a ser utilizada é de $50\text{--}100\text{UI/kg/dose}$ a cada $12\text{--}24$ horas, na dependência da gravidade do sangramento (vide sessão 7).

6.3 Concentrado de complexo protrombínico e concentrado de complexo protrombínico ativado

Os concentrados de complexo protrombínico (CCP) e de complexo protrombínico ativado (CCPA) são conhecidos como agentes *bypassing* por agirem em ponto distante na cascata da coagulação, fazendo um *bypass*, ou seja, uma “ponte” através do “defeito” gerado pelo inibidor. O mecanismo de ação do CCPA ainda não é completamente conhecido, podendo o mesmo atuar através do complexo FII/FXa.

O CCP contém quantidades variadas de fatores II, VII, X e traços de fator VIII, sendo a quantidade de fator IX fixa, o que determina o número de unidades do produto. O CCPA sofre algum grau de ativação durante sua industrialização e contém altos níveis destes fatores ativados.

Em estudos clínicos controlados e randomizados, o CCPA teve eficácia de 64% a 81% no tratamento dos episódios hemorrágicos em pacientes com hemofilia e inibidor.

Importantes complicações do uso do CCP e CCPA se relacionam à ocorrência de tromboembolismo venoso, infarto do miocárdio e coagulação intravascular disseminada. O risco parece ser raro, com uma frequência estimada de quatro a oito eventos por 10^5 infusões. O risco é maior, quando doses superiores a 200UI/kg/dia de CCPA são utilizadas, ou quando o produto é utilizado em idosos, em pacientes com doença hepática avançada e na presença de cardiopatia isquêmica pré-existente. O uso simultâneo de antifibrinolíticos (ácido tranexâmico ou ácido epsilon aminocapróico) com CCP e CCPA **NÃO É** recomendado devido ao aumento do risco de trombose com esta associação.

A dose recomendada de CCP é de 75UI/kg, uma vez ao dia ou a cada 12 horas. **O uso de CCP é indicado para o tratamento de hemorragias de leve a moderada gravidade em pacientes com inibidores de baixa resposta.** De forma geral, não se recomenda o uso de mais de cinco infusões consecutivas de CCP, uma vez que a resposta terapêutica após esta quinta dose é pequena.

A dose recomendada de CCPA é de 75 a 100UI/kg/dia, uma vez ao dia ou a cada 12 horas. **A dose diária máxima de CCPA não deve ultrapassar a 200UI/kg/dia.**

O uso de CCPA foi associado a uma resposta anamnésica em cerca de 30% dos pacientes, possivelmente induzida pela presença de quantidade residual de fator VIII no produto. Na maioria dos casos a resposta é transitória e não interfere com a eficácia do produto.

Ainda não há testes capazes de monitorar a eficácia terapêutica do CCP e CCPA. Por isso, a avaliação clínica periódica do paciente a cada 12 horas, antes da próxima infusão, torna-se imperativa para o acompanhamento da resposta ao esquema terapêutico utilizado. A diminuição da dor é o primeiro indicador (embora subjetivo), seguido da melhora da função do órgão/membro.

6.4 Fator VII ativado recombinante

O fator VII ativado recombinante (FVIIa-r) é produzido através de tecnologia recombinante de DNA em culturas de células renais de crias de *hamster*. Durante o processo de purificação, o FVII é ativado. O mecanismo de ação do FVIIa-r ainda não é completamente conhecido, podendo o mesmo atuar de forma dependente do fator tissular ou agir diretamente no local do dano tissular através de sua ligação a plaquetas ativadas.

Em estudos clínicos controlados e randomizados, o FVIIa-r teve eficácia de 65% a 90%. A dose ótima a ser utilizada ainda é assunto de discussão, embora a maioria dos autores recomende uma dose padrão de 90µg/kg ou 4,5KUI/kg, em bolo endovenoso, podendo ser aumentada até 120µg/kg ou 6,0KUI/kg. Sua administração pode ser feita a cada 2, 3, 4 ou 6 horas. Em geral, ao iniciar o tratamento, a administração do FVIIa-r deve ser a cada 2 horas, seguida de um espaçamento da dose para cada 3, 4 e 6

horas, na dependência da gravidade do evento hemorrágico e da resposta do paciente. A meia vida curta do FVIIa-r exige uma avaliação periódica do paciente (a cada 2–6 horas) para que se prescreva o intervalo das próximas doses. Os intervalos das doses podem ser maiores para adultos do que para crianças.

O FVIIa-r mostrou ter uma boa segurança, mas casos de infarto do miocárdio, AVC isquêmico, coagulação intravascular disseminada e outras trombozes foram associadas ao seu uso. Estes eventos são raros, ocorrendo numa frequência de 2,5 a 8,0 por 10^5 infusões. Fatores de risco concomitantes, como idade avançada, diabetes mellitus, obesidade, câncer, sedentarismo, doença cardiovascular aterosclerótica e uso simultâneo de CCPA, estavam presentes em 80% dos casos de trombose relatados. Portanto, não se pode afirmar que o uso do FVIIa-r está associado a um maior risco de desenvolvimento de trombose.

Ainda não há exames complementares que façam uma monitorização da eficácia terapêutica do FVIIa-r, o que requer avaliações periódicas da resposta clínica do paciente. Ao contrário do CCP e CCPA, acredita-se que é seguro o uso concomitante de FVIIa-r com agentes antifibrinolíticos (ácido tranexâmico ou ácido epsilon aminocapróico) e que isto poderia aumentar a sua eficácia no casos de cirurgias e sangramentos cutâneo mucosos. Entretanto, deve haver maior cautela nos casos descritos anteriormente nos quais há maior risco de ocorrência de trombose. Existem poucos trabalhos publicados do uso concomitante de agentes antifibrinolíticos com o FVIIa-r.

7 Tratamento dos Episódios Hemorrágicos em Pacientes com Hemofilia A com Inibidor

O tratamento de pacientes com hemofilia que desenvolvem inibidores contra os fatores VIII ou IX da coagulação constitui um dos maiores desafios no tratamento desta doença, tanto do ponto de vista médico quanto fármaco-econômico, devido aos altos custos sociais e econômicos relacionados ao controle desta condição.

Sangramentos em pacientes com hemofilia e inibidor podem evoluir com maior gravidade se não tratados prontamente. É recomendado que sejam tratados em centros capacitados para o seu atendimento, com médicos treinados e laboratórios especializados. Mediante dúvidas, os médicos que atendem a esses pacientes devem, sempre que possível, consultar colegas experientes, ainda que de outros estados. Esta iniciativa estimula a troca de experiências e evita condutas desastrosas em casos complicados e em situações de sangramentos graves ou cirurgias de emergência.

Na decisão do tratamento dos episódios hemorrágicos nos pacientes com hemofilia e inibidores devem ser avaliados:

- a gravidade do sangramento;
- o título de inibidor recente;
- a presença de resposta anamnésica;
- o conhecimento da resposta clínica do paciente aos diferentes produtos.

Para orientar o tratamento dos eventos hemorrágicos em pacientes com hemofilia e inibidor, é importante que se classifique a gravidade do sangramento (Tabela 1).

Tabela 3. Características dos sangramentos em hemofilia

Gravidade	Característica	Exemplos
Sangramento leve	sinais e sintomas evidentes de hemorragia, embora a presença desta não comprometa a realização das atividades rotineiras.	Epistaxes; sangramento de partes moles e cortes superficiais; gengivorragia e sangramento associado à extração dentária sem repercussão hemodinâmica;
Sangramento moderado	hemorragia que dificulta a realização de atividades rotineiras.	hemartroses agudas; hematúria com duração superior a 48 horas; e hematomas musculares*.
Sangramento grave	hemorragia que implica risco de morte, de perda de um membro ou órgão ou de uma função importante do corpo.	sangramento de sistema nervoso central, tóraco-abdominal, retroperitonal ou gastrointestinal; hemorragia intra-ocular; sangramento de região cervical e de assoalho de língua; trauma grave; hemartroses de grande porte; hematomas de grupos musculares extensos**; e qualquer outro sangramento com repercussão hemodinâmica.

*exceto de íleo-peesos ou de grupos musculares que podem evoluir com síndrome compartimental; **de íleo-peesos ou de grupos musculares associados à síndrome compartimental, tais como antebraço, panturrilha e em região cervical.

7.1 Tratamento dos episódios hemorrágicos de leve a moderada Intensidades na Hemofilia A

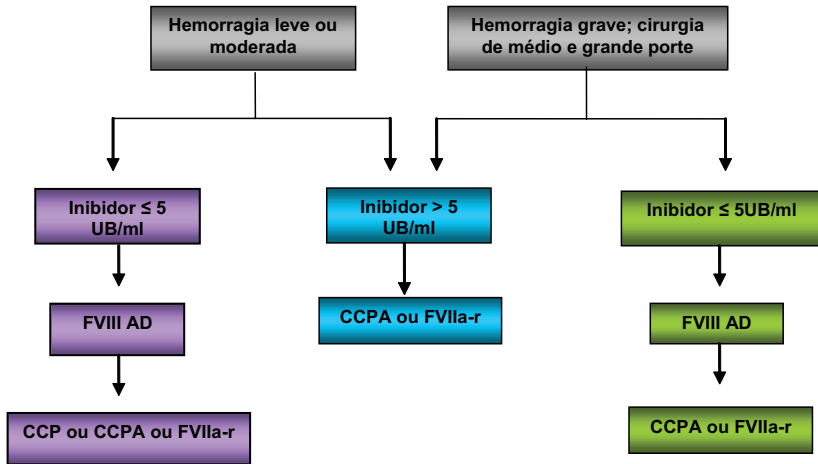
7.1.1 Em pacientes com inibidores de baixa resposta

A desmopressina pode ser empregada em pacientes com hemofilia A leve e inibidor de baixa resposta com título entre 0,6 – 2UB/ml, tal como descrito anteriormente.

Doses dobradas (2 vezes o incremento esperado) de concentrado de fator VIII podem ser eficazes, embora doses ainda mais altas possam ser necessárias. A resposta a este tratamento pode ser facilmente monitorada

com teste de atividade de fator VIII, 1 hora após a infusão. O tempo de tratamento é, em geral, de um a três dias. Se não há resposta clínica à infusão de altas doses de fator VIII, evidenciado por sangramento persistente, manutenção ou piora da dor/disfunção do órgão comprometido ou atividade de fator VIII inferior à desejada (30% a 40%), recomenda-se tratar o paciente com produtos *bypassing*, de acordo com o fluxograma 2.

Fluxograma 2. Tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores



Abreviações: **UB**, unidades Bethesda; **FVIII AD**, fator VIII em altas doses; **AR**, ausência de resposta; **CCP**, concentrado de complexo protrombínico; **CCPA**, concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado; **FVIIa-r**, fator VII ativado recombinante.

OBSERVAÇÃO:

1- Ausência de resposta é definida por persistência do sangramento ou dos sinais e sintomas relacionados ao mesmo e/ou elevação dos títulos de inibidores (ver sessão 9).

2- Naqueles centros onde não há condição de se avaliar a evolução do tratamento com atividade de fator VIII e titulação de inibidores, a orientação anterior de tratamento com fator VIII fica comprometida nos casos de sangramentos graves e infusão contínua.

3- Caso seja conhecida a resposta a algum dos referidos produtos, deve-se optar pela utilização do produto de melhor resposta como primeira opção de tratamento nas hemorragias graves.

7.1.2 Em pacientes com inibidores de alta resposta

As hemorragias de leve a moderada intensidade em pacientes com inibidor de alta resposta devem ser tratadas com CCPA ou FVIIa-r. Nos casos sabidamente não responsivos ao uso do CCPA ou em casos de reações alérgicas ao mesmo, o FVIIa-r poderá ser utilizado tal como descrito no Fluxograma 2. Vale ressaltar que a escolha de um produto deverá ser orientada pelo conhecimento da resposta clínica do paciente aos diferentes produtos. Ainda assim, esta resposta pode variar de tempos em tempos.

7.2 Tratamento dos episódios hemorrágicos de grave intensidade na Hemofilia A

7.2.1 Em pacientes com inibidores de baixa resposta

O tratamento com altas doses de concentrado de fator VIII deve ser inicialmente usado utilizando-se um dos seguintes esquemas:

a) dobrar a dose de concentrado de fator VIII utilizado.

b) utilizar dose inicial de 100UI/kg de concentrado de fator VIII ou dose inicial igual à dose neutralizante + incrementante com uma manutenção de 50 a 100UI/kg a cada 12 horas ou, mais raramente, a cada 8 horas. Reavaliar e mudar de esquema se necessário.

Dose neutralizante = título de inibidor (UB/ml) x volume plasmático (ml). Volume plasmático aproximado é de 40ml/kg.

Dose incrementante = 30 a 100UI/kg, dependendo da gravidade do sangramento.

c) outra opção é utilizar uma dose em bolo inicial de 50 a 100UI/kg, seguida de infusão contínua (consultar Manual de Tratamento das Coagulopatias Hereditárias, Ministério da Saúde, 2005), iniciando com 5UI/kg/hora, podendo chegar a 10UI/kg/hora de concentrado de fator VIII.

Recomenda-se manter níveis de atividade de fator VIII acima de 50% nos primeiros dias, e, após, 30% a 40%, quando a hemorragia estiver sob controle.

Se não houver resposta às altas doses de concentrado de fator VIII, evidenciado por sangramento persistente ou elevação dos títulos de inibidores, deve-se mudar o tratamento, tal como descrito no fluxograma 2 para hemorragia grave com inibidor > 5UB/ml.

7.2.2 Em pacientes com inibidores de alta resposta

O tratamento com agentes *bypassing* deve ser preferencialmente utilizado, sendo sua escolha guiada pelos itens discutidos na sessão 7. Deve-se lembrar que um paciente pode ter resposta variável ao CCPA e FVIIa-r, de tempos em tempos. Assim, não se deve afirmar que um paciente não é responsivo a um determinado produto indefinidamente. Os esquemas utilizados são:

- **CCPA:** máximo de 200UI/kg/dia, dividido em duas doses, pelo tempo necessário para o controle da hemorragia;
- **FVIIa-r:** 90µg/kg ou 4,5KUI/kg em bolo, a cada 2–3 horas, nas primeiras 24 horas. A seguir, deve-se prolongar os intervalos para cada 3, 4 ou 6 horas pelo tempo necessário para o controle da hemorragia.

Em pacientes com sangramentos que não respondem às medidas apresentadas anteriormente, é aconselhável discutir o caso com outros profissionais do centro de tratamento ou demais profissionais experientes dos vários centros de tratamento das coagulopatias no Brasil.

Não existem evidências científicas que tenham demonstrado que o CCPA ou o FVIIa-r seja mais efetivo clinicamente ou mais trombogênico que o outro. Um recente estudo prospectivo e comparativo entre CCPA e FVIIa-r demonstrou que ambos os produtos apresentaram eficácia similar no tratamento de hemartroses, embora tenha havido uma variabilidade na resposta aos produtos no mesmo indivíduo. A observação clínica mostra que pacientes que não respondem ao CCPA podem responder ao FVIIa-r, e vice-versa, e que a resposta pode variar de tempos em tempos.

7.3 Tratamento das diversas condições hemorrágicas em pacientes com Hemofilia A e inibidores de alta resposta

O tratamento do paciente com hemofilia congênita e inibidores é bastante complexo e individualizado. Uma tentativa de padronização mínima

é sugerida a seguir para as hemorragias mais comuns em pacientes com hemofilia. Lembrar que exames de ecografia e/ou tomografia ao diagnóstico, assim como a realização destes exames para acompanhamento da evolução do quadro, são de suma importância em casos de hematomas musculares, intra-cavitários e hemorragia de sistema nervoso central. Ainda há pacientes que se beneficiam mais com doses máximas iniciais do que outros, diante de hemorragias moderadas/graves.

a) Hemartrose de leve gravidade

CCPA 75UI/kg, 1 dose.

FVIIa-r 90µg/kg, 1 a 3 doses, com 2 a 4 horas de intervalo.

b) Hemartrose moderada ou de grave intensidades

CCPA 75 a 100UI/kg, a cada 12 ou 24 horas de intervalo, por 3 a 5 dias.

FVIIa-r 90µg/kg, a cada 2, 4 e após 6 horas de intervalo, por 3 a 5 dias; espaçamento das doses deve ocorrer o mais breve possível com a avaliação contínua do paciente, antes da próxima infusão.

c) Hematomas musculares de leve gravidade

CCPA 75UI/kg, 1 dose.

FVIIa-r 90µg/kg, 1 a 3 doses, com 2 a 4 horas de intervalo.

d) Hematomas musculares moderada ou grave de intensidade (exclui hematoma de íleo-psoas, panturrilha, pescoço e antebraço)

CCPA 75 a 100UI/kg, a cada 12 ou 24 horas de intervalo, por 3 a 7 dias.

FVIIa-r 90µg/kg, a cada 2 horas (3 doses), cada 3 horas (3 doses), cada 4 horas e após 6 horas de intervalo, por 3 a 7 dias; o espaçamento das doses deve ocorrer o mais breve possível com a avaliação contínua do paciente, antes da próxima infusão.

e) Hematoma de íleopsoas, panturrilha, região cervical e antebraço

CCPA 75 a 100UI/kg, a cada 12 horas por 3 dias e após a cada 24 horas até completar 7 a 14 dias de reposição.

FVIIa-r 90 µg/kg, a cada 2 horas (6 doses), 4 horas (6 a 12 doses) e após

a cada 6 horas de intervalo, por 7 a 14 dias de reposição; o espaçamento das doses deve ocorrer o mais breve possível com a avaliação contínua do paciente, antes da próxima infusão.

f) Hematoma de retroperitônio

CCPA 75-100UI/kg, a cada 12 horas por 3 a 5 dias e após a cada 24 horas até completar 10 a 14 dias de reposição.

FVIIa-r 90 µg/kg, a cada 2 horas (6 a 12 doses), 3 horas (4 a 8 doses), 4 horas (6 a 12 doses) e após a cada 6 horas de intervalo, por 10 a 14 dias de reposição; o espaçamento das doses deve ocorrer o mais breve possível com a avaliação contínua do paciente, antes da próxima infusão.

g) Hemorragia de Sistema Nervoso Central

Semelhante ao esquema de reposição de cirurgias de médio e grande porte.

CCPA 100UI/kg, a cada 12 horas por 3 a 5 dias, após 75 UI/kg a cada 12 horas por mais 3 dias e após 75 a 100UI/kg 1 vez por dia, até completar 10 a 14 dias de reposição.

FVIIa-r 90µg/kg a cada 2 horas (12 a 24 doses), 3 horas (8 doses), 4 horas (6 a 12 doses) e após a cada 6 horas de intervalo, por 10 a 14 dias de reposição; o espaçamento das doses deve ocorrer o mais breve possível com a avaliação contínua do paciente, antes da próxima infusão.

h) Hematúria

Deve ser **sempre** tratada com hidratação vigorosa em domicílio por 1 a 3 dias, medida que pode coibir a hemorragia em alguns casos. Quando é necessário reposição com concentrado de fator, deve-se, antes da dose de reposição, administrar soro fisiológico 0,9% endovenoso.

CCP 75UI/kg, 1 vez ao dia, por 1 a 5 dias.

CCPA 75 a 100UI/kg, 1 vez ao dia, por 1 a 5 dias.

FVIIa-r 90µg/kg, 1 a 3 doses, com 2 a 4 horas de intervalo.

7.4 Cirurgias

Em pequenas cirurgias, tal como extração dentária, em pacientes com inibidor de baixa resposta, pode-se utilizar concentrado de fator VIII em altas doses, conforme descrito anteriormente, ou CCP. Nos pacientes com inibidor de alta resposta, que utilizarão 1 a 2 doses de CCPA para tratamento de procedimentos dentários menores, pode-se utilizar antifibrinolíticos via oral, **após 12 horas da última infusão de CCPA. NÃO se deve usar CCPA concomitantemente com antifibrinolíticos.** O antifibrinolítico tóxico deve ser também utilizado em procedimentos cirúrgicos orais na forma de bochecho ou aplicação do comprimido triturado (pasta) na ferida. Alternativamente, pode-se utilizar o FVIIa-r, 1 a 2 doses, também associado ao uso de antifibrinolíticos orais e tópicos (vide Manual de Atendimento Odontológico a Pacientes com Coagulopatias Hereditárias, Ministério da Saúde 2005).

As cirurgias de médio e grande porte são tratadas de forma semelhante às hemorragias graves. Se o título de inibidor é de baixa resposta, o fator VIII em altas doses deve ser preferencialmente utilizado.

CCPA e FVIIa-r oferecem uma hemostasia efetiva em 80% a 90% dos pacientes com inibidor de alta resposta submetidos a cirurgia de médio e grande porte, quando utilizados de forma semelhante ao tratamento para hemorragias graves. A primeira dose de FVIIa-r em pacientes com inibidor submetidos a cirurgia deve ser de 120 μ g/kg.

Cirurgias eletivas de médio e grande porte devem ter uma justificativa importante nestes pacientes devido à falta de um agente suficientemente efetivo e totalmente confiável na manutenção da hemostasia. Particularmente naquelas cirurgias que exigem uma hemostasia prolongada, nenhum produto garante uma hemostasia duradoura. A indicação deste tipo de cirurgia nestes pacientes deve ser criteriosamente analisada por uma equipe multidisciplinar de uma instituição reconhecida no tratamento de hemofilia. A instituição deve, ainda, contar com suporte laboratorial adequado e equipe cirúrgica experiente. Um termo de consentimento informado deve ser assinado pelo paciente ou o responsável, previamente ao procedimento.

8 Tratamento de Episódios Hemorrágicos em Pacientes com Hemofilia B e Inibidores

A opção de tratamento nestes pacientes dependerá da gravidade do sangramento e da presença de resposta anamnésica progressa. Pacientes com hemofilia B e inibidores de fator IX podem exibir reações alérgicas após a administração de concentrado de fator IX. As reações alérgicas podem se apresentar como urticária, angioedema, broncoespasmo, hipotensão e anafilaxia. Estas reações podem aparecer no mesmo momento do aparecimento do inibidor ou após infusões de concentrado de fator IX.

8.1 Pacientes sem história de reações alérgicas

Pacientes com inibidores de baixo título podem responder à infusão de concentrado de fator IX. Nos sangramentos leves/moderados, a dose inicial recomendada é de 100-200UI/kg seguido de 50-100UI/kg, a cada 12 ou 24 horas, pelo tempo que julgar necessário, a fim de controlar a hemorragia (em geral, 1 a 3 dias). Se a resposta for inadequada, o tratamento deve ser trocado para CCPA ou FVIIa-r.

Sangramentos graves em pacientes com inibidor de alta resposta devem ser tratados com CCPA ou FVIIa-r, com doses semelhantes às citadas para tratamento de hemorragias na hemofilia A com inibidor de fator VIII (Fluxograma 3).

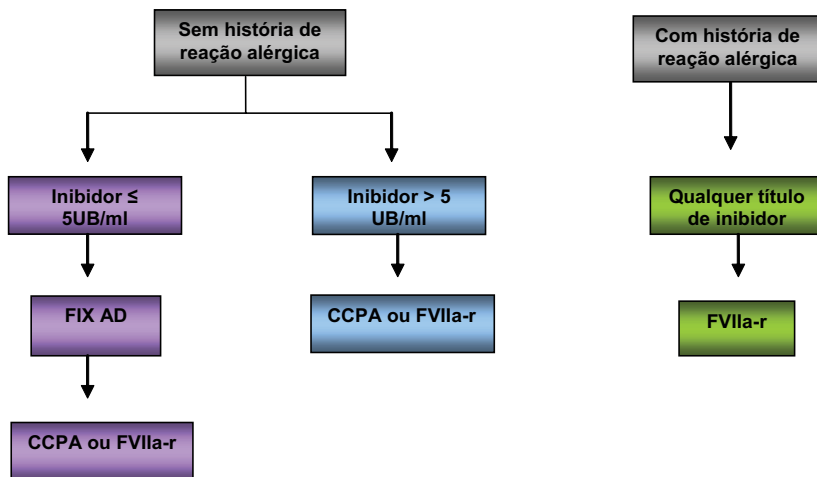
O risco de resposta anamnésica ou aumento dos títulos de inibidores e anafilaxia devem ser lembrados quando o CCPA for utilizado para o tratamento desses pacientes.

8.2 Pacientes com história de reações alérgicas

Devido à possibilidade de recorrência de reações alérgicas após a administração de concentrados contendo fator IX, o FVIIa-r é recomendado como tratamento de escolha nesse grupo de pacientes (Fluxograma 3). As doses de FVIIa-r são semelhantes às aquelas utilizadas para o tratamento de hemorragia em pacientes com hemofilia A e inibidores.

Na impossibilidade do uso do FVIIa-r, hemoderivados contendo fator IX podem ser utilizados com cuidado extremo, sob supervisão médica, em regime de internação. Pré-medicação com anti-histamínicos e corticóides é recomendada, juntamente com condições adequadas para tratamento em unidade de terapia intensiva de reações alérgicas agudas e anafilaxia.

Fluxograma 3. Tratamento de pacientes com hemofilia B e inibidores



Abreviações: **UB**, unidades Bethesda; **FIX AD**, fator IX em altas doses; **AR**, ausência de resposta; **CCP**, concentrado de complexo protrombínico; **CCPA**, concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado; **FVIIa-r**, fator VII ativado recombinante.

9 Avaliação da Resolução dos Episódios Hemorrágicos em Pacientes com Hemofilia Congênita e Inibidor

Sinais clínicos e sintomas, ou mudanças destes, devem ser utilizados pelos médicos como um referencial de opção terapêutica ou mudança na conduta, em qualquer estágio da evolução do episódio hemorrágico. O período de tempo para a tomada de decisão pode ser aumentado ou encurtado, dependendo da situação. A tabela 2 mostra alguns sinais e sintomas que devem ser levados em consideração ao avaliar a resposta em episódios hemorrágicos nos pacientes.

Tabela 4. Sinais clínicos e sintomas associados aos locais de sangramento em pacientes com hemofilia e inibidor

Tipo e local de sangramento	Sinais e sintomas
Hematomas musculares em geral	<ul style="list-style-type: none">• aumento agudo do volume do músculo;• diminuição da mobilidade;• neuropatia associada e/ou síndrome compartimental;• dor muscular à mobilização de articulações próximas;• queda da hemoglobina $>2\text{g/dL}^{-1}$.
Hematoma de íleo-psoas	<ul style="list-style-type: none">• dor na coxa, quadril e/ou região inguinal;• contratura em flexão do quadril;• diminuição da rotação do quadril;• parestesia de nervo femoral.

continua

Tipo e local de sangramento	Sinais e sintomas
Sangramento de sistema nervoso central	<ul style="list-style-type: none"> • sinais de pressão intracraniana aumentada ou sintomas neurológicos focais; • cefaléia persistente; • vômito; • letargia ou mudança de comportamento; • fraqueza de extremidades; • dor ou rigidez cervical; • diplopia; • pupilas dilatadas ou anisocóricas; • dificuldade na marcha; • convulsões; • em pacientes pediátricos, irritabilidade e choro persistente.
Sangramento oral	<ul style="list-style-type: none"> • sangramentos menores com duração de dias; • sangramento prolongado; • sangramento e aumento de volume da língua;
Sangramento gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • tosse ou vômito com sangue; • fezes com sangue, negras ou alcatroadas; • dor abdominal; • fraqueza e palidez.
Hematroses	<ul style="list-style-type: none"> • edema da articulação e/ou calor; • dor à flexão e/ou extensão da articulação; • perda do movimento da articulação; • dor intensa.
Sangramento geniturinário	<ul style="list-style-type: none"> • hematúria.

Fonte: modificado de Teitel et al. (2007).

O acompanhamento clínico de pacientes com hematoma de grupos musculares extensos ou que ocasionam risco de perda de membro deve ser realizado a cada 8–12 horas, nas primeiras 48 horas, e, após, a cada 24 horas. Para sangramentos graves que ameaçam a vida, tal como o de sistema nervoso central, o acompanhamento clínico deve ser realizado a cada 2–4 horas nos primeiros dias. Tomografia axial computadorizada deve ser realizada ao diagnóstico, assim como para o acompanhamento do quadro.

O acompanhamento objetiva avaliar o grau de resolução do evento hemorrágico, para que se tomem diferentes condutas:

- a) continuar com o regime de tratamento atual;
- b) continuar com o mesmo agente, mas aumentar a sua dose ou frequência;
- c) trocar o agente *bypassing*;
- d) transferir o paciente para um centro especializado;
- e) diminuir a dosagem ou a frequência do agente *bypassing*.

O tratamento de um episódio hemorrágico grave com CCPA deve ser iniciado com a dose máxima, enquanto que com o FVIIa-r se utiliza a dose padrão, podendo esta ser aumentada até 120µg/kg se houver a necessidade.

A recorrência ou a piora de um sangramento, que ocorre após um período de melhora, indica que o tratamento com o produto utilizado no momento deve ser recommençado com a maior dose ou frequência utilizada previamente.

Caso se obtenha melhora de um hematoma de um grupo muscular extenso em 24 horas, a redução da dose ou frequência pode ser considerada.

A dor pode ser verificada mais facilmente em adulto do que em crianças, uma vez que estas podem não verbalizá-la.

Para se alcançar uma ótima hemostasia do episódio hemorrágico, a reavaliação da estratégia de tratamento pode ser necessária nos primeiros sintomas de um insucesso terapêutico.

Referências

ABSHIRE, T.; KENET, G. Recombinant factor VIIa: a review of efficacy, dosing regime and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or factor IX inhibitor. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, [S.l.], v. 2, p. 899-909, 2004.

ASTERMARK, J. et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*, [S.l.], v. 109, n. 2, p. 546-51, 2007.

ASTERMARK, J. et al. Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*, [S.l.], v.13, p. 38-45, 2007.

BERNTORP, E. et al. Inhibitor treatment in haemophiliacs A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia*, [S.l.], v.12, p. 1-7, 2006. Suppl. 6.

EHRlich, H. J.; HENZL, M. J.; GOMPerts, E. D. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia*, [S.l.], v. 8, p. 83-90, 2002.

GIROLAMI, A. et al. Main clinical manifestations of a bleeding diathesis: an often disregarded aspect of medical and surgical history taking. *Haemophilia*, [S.l.], v. 11, p. 193-202, 2005.

GOUW, S. C. et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*, [S.l.], v. 109, p. 4693-97, 2007.

GOUW, S. C. et al. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*, [S.l.], v. 109, p. 4648-54, 2007.

GRINGERI, A. (Org.) *Normas para o tratamento dos pacientes com inibidores dos fatores de coagulação*. Tradução Élbio Antonio D'Amico. [S.l.]: Associação Italiana dos Centros de Hemofilia A.I.C.E., 2001.

GUIDELINES for the management of hemophilia. [S.l.]: World Federation of Hemophilia, 2005.

HAY, C. R. M. et al. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKCHDO). *British Journal of Haematology*, [S.l.], v. 111, p. 78-90, 2000.

HAY, C. R. M. et al. The Diagnosis and Management of Factor VIII and IX Inhibitors: A Guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation (UKHCDO). *British Journal of Haematology*, [S.l.], v. 133, n. 6, p. 591-605, 2006.

KASPER, C. K. et al. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thrombosis Diathesis Haemorrhagy*, [S.l.], v. 34, p. 869-72, 1975.

KASPER, C. K. *Diagnosis and management of inhibitors to factor VIII and IX: treatment of hemophilia*. [S.l.]: World Federation of Hemophilia, 2004.

KITCHEN, S.; MCCRAW, A. *Diagnosis of Haemophilia and other bleeding disorders: a laboratory manual*. Montreal: World Federation of Hemophilia Laboratory Sciences Committee, 2000.

LUSHER, J. M. et al. Efficacy of prothrombin complex concentrates in hemophiliacs with antibodies for factor VIII. A multicenter trial. *New England Journal of Medicine*, [S.l.], v. 303, p. 421-5, 1980.

LLOYD JONES, M. et al. Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia*, [S.l.], v. 9, p. 464-520, 2003.

NEGRIER, C. et al. Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis*, [S.l.], v. 77, p. 1113-19, 1999.

OLDENBURG, J.; EL-MAARRI, O.; SCHWAAB. Inhibitor development in correlation to factor VIII genotypes. *Haemophilia*, [S.l.], v. 8, p. 23-29, 2002. Suppl. 2.

RORIGUEZ-MERCHAN, E. C. et al. Consensus perspectives on surgery in haemophilia patients with inhibitors: summary statement. *Haemophilia*, [S.I.], v. 10, p. 50-2, 2004. Suppl 2.

ROBERTS, H. R.; MONROE, D. M.; WHITE, G. C. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood*, [S.I.], v. 104, v. 13, p. 3858-64, 2004.

SIDDIQUI, M. A. A.; SCOTT, L. J. Recombinant factor VIIa (Eptacog Alfa), A Review of its use in congenital or acquired haemophilia and other congenital bleeding disorders. *Drugs*, [S.I.], v. 65, n. 8, p. 1161-77, 2005.

TEITEL, J. et al. A systematic approach to controlling bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia*, [S.I.], v. 13, p. 256-63, 2007.

TJONNFJORD, G. E. Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) treatment during surgery in patients with inhibitors to FVIII/IX; the updated Norwegian experience. *Haemophilia*, [S.I.], v.10, p. 41-5, 41-5, 2004. Suppl. 2.

VERBRUGGEN, B. et al. The type of factor VIII deficient plasma used influences the performance of the Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII inhibitors. *Thromb. Haemost.*, [S.I.], v. 86, n. 6, p. 1435-9, dec. 2001.

VERBRUGGEN, B. et al. A 4% solution of bovine serum albumin may be used in place of factor VIII: C deficient plasma in the control sample in the Nijmegen modification of the Bethesda factor VIII: C inhibitor assay. *Tromb. Haemost.* [S.I.], v. 88, p. 362-4, 2002.

VERBRUGGEN, B. et al. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII: C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb. Haemost.*, [S.I.] v. 73, n. 2, p. 247-51, feb. 1995.

WHITE, G. C. et al. Scientific and standardization committee communication: definitions in hemophilia. On behalf of the subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, *Thromb. Haemost.*, [S.I.], 2000.

Anexos

Anexo A – Orientações para coleta e preparo de amostras para teste de inibidor

1 Orientações gerais para coleta de sangue para os testes de hemostasia

- O paciente deve estar em jejum de no mínimo 4 horas.
- As amostras deverão ser coletadas, utilizando-se seringa e/ou sistema a vácuo que permita uma coleta rápida, não devendo a coleta ser feita em tubo de vidro comum não siliconizado. As amostras provenientes de coletas que não tiveram punção imediata deverão ser descartadas.
- Quando realizada por seringa, antes da transferência do sangue para o tubo contendo o anticoagulante, a agulha deve ser retirada. Deve-se optar por um dos sistemas de coleta, isto é, coleta com seringa e sistema a vácuo **não** poderão ser utilizados conjuntamente.
- O tubo (tampa azul) utilizado para coleta deverá conter citrato de sódio (0,109 ou 0,105mol/L) 3,2% tamponado. A solução de citrato é tamponada para prevenir o aumento do pH, que pode interferir nos resultados.
- A solução de anticoagulante poderá ser estocada a 4°C por **até no máximo três meses**.
- Nesse período deve ser sempre inspecionada para que não contenha material particulado.
- A proporção sangue/anticoagulante deve ser **exatamente** de 9:1 (por exemplo, 4,5 ml de sangue para 0,5 ml de citrato).
- A coleta **não** pode ser traumática e **o garroteamento não deve ultrapassar um minuto**. Evitar a “procura” da veia (internamente).

- Utilizar a técnica do “duplo tubo”: colher o sangue em um primeiro tubo, desprezá-lo, e a seguir colher o material para os testes de hemostasia.
- Homogeneizar cuidadosamente o tubo por inversão cerca de cinco vezes para uma perfeita mistura do sangue com o anticoagulante.
Não agitar o tubo.
- É recomendado que o tempo entre a coleta e o processamento das amostras não ultrapasse uma hora.
- Caso haja dificuldade na coleta pediátrica o volume mínimo desejável para crianças com menos de 5Kg é de 1ml.

2 Processamento das amostras

- Centrifugar o tubo contendo o sangue total a 3.000rpm por 15 minutos.
- Fazer alíquotas (sugestão: 0,5ml) do plasma obtido na centrifugação em tubos de polipropileno com rosca (2ml). No envio de amostras para outros laboratórios, a utilização de tubos com rosca é indispensável, não devendo ser utilizados tubos tipo *ependorf*.
- Os tubos devem ser identificados com o nome do paciente e data da coleta com tinta resistente à água.

2.1 Congelamento das amostras

- As amostras devem ter um congelamento rápido. Sendo assim, após a separação do plasma, colocar as alíquotas preferencialmente em *freezer* -70°C .
- Na impossibilidade de utilizar um *freezer* -70°C , pode-se utilizar mistura de gelo seco e álcool: colocar o gelo em um béquer de plástico junto com o tubo contendo a amostra. Em seguida adicionar o álcool absoluto aos poucos, tomando cuidado para que não ocorra perda de identificação da amostra.
- A seguir, transportar a amostra em gelo seco ou estocar o material em *freezer*.

3 Conservação das amostras

- As amostras de plasma deverão ser conservadas **preferencialmente** em *freezer* -70°C , podendo ser estocadas nessas condições por até seis meses. Em *freezer* -30°C poderão ser estocadas por até três meses.

4 Envio de amostras a outros centros

- As amostras deverão ser enviadas em gelo seco e deverão chegar ao local de destino ainda congeladas.
- O procedimento de envio de amostra biológica por via aérea deverá respeitar as normas vigentes no país. **Vale lembrar que estas normas sofrem revisões anuais e os procedimentos devem ser checados antes do envio.**
- De acordo com o manual IATA (*International Air Transport Association*) – DGR (*Dangerous Goods Regulations*), as substâncias (amostras e gelo seco) são consideradas **produtos perigosos e seus embarques devem estar de acordo com as regulamentações federais.**
- O embarcador é o responsável legal e deve assegurar que as substâncias estão propriamente identificadas, classificadas, marcadas, etiquetadas, documentadas e em condições para o transporte, em conformidade com as regulamentações, e comprovar que os produtos perigosos estão embalados em conformidade com todos os requerimentos aplicáveis ao transporte aéreo.

5 Preparo da embalagem

- Forrar o fundo da caixa de isopor com uma camada de gelo seco de aproximadamente 5cm.
- Posicionar sobre esta camada de gelo seco os *containers* fechados contendo os tubos com as amostras congeladas, equidistantes entre si e das paredes da caixa do isopor.
- **IMPORTANTE: As condições de transporte aéreo (vibração, temperatura e pressão) podem provocar um efeito em substâncias e embalagens que alteram o seu estado normal. Desta maneira, não se deve adicionar gelo seco no *container* de amostra e lacrá-lo. Esta substância libera gases que são perigosos quando não houver local para ser extravasado, podendo provocar explosões.**

- Cobrir os *racks* com gelo seco, formando uma nova camada de gelo seco de aproximadamente 5cm.
- Preencher o restante do espaço da caixa com gelo seco de tal forma que não comprometa o fechamento da mesma.
- Encaixar a tampa da caixa de isopor e selar.
- Colocar na embalagem as informações do remetente e destinatário:
 - » REMETENTE: (Nome da instituição / Endereço completo / Nome da pessoa responsável pelo embarque e respectivo telefone);
 - » DESTINATÁRIO: (Nome da instituição / Endereço completo / Nome da pessoa responsável pelo recebimento e respectivo telefone);
- Aplicar uma tira de fita adesiva no centro da caixa de papelão e uma em cada lateral.
- Entregar a embalagem preparada com os formulários, para a empresa de transportes.

Anexo B – Preparação do *pool* de plasma normal

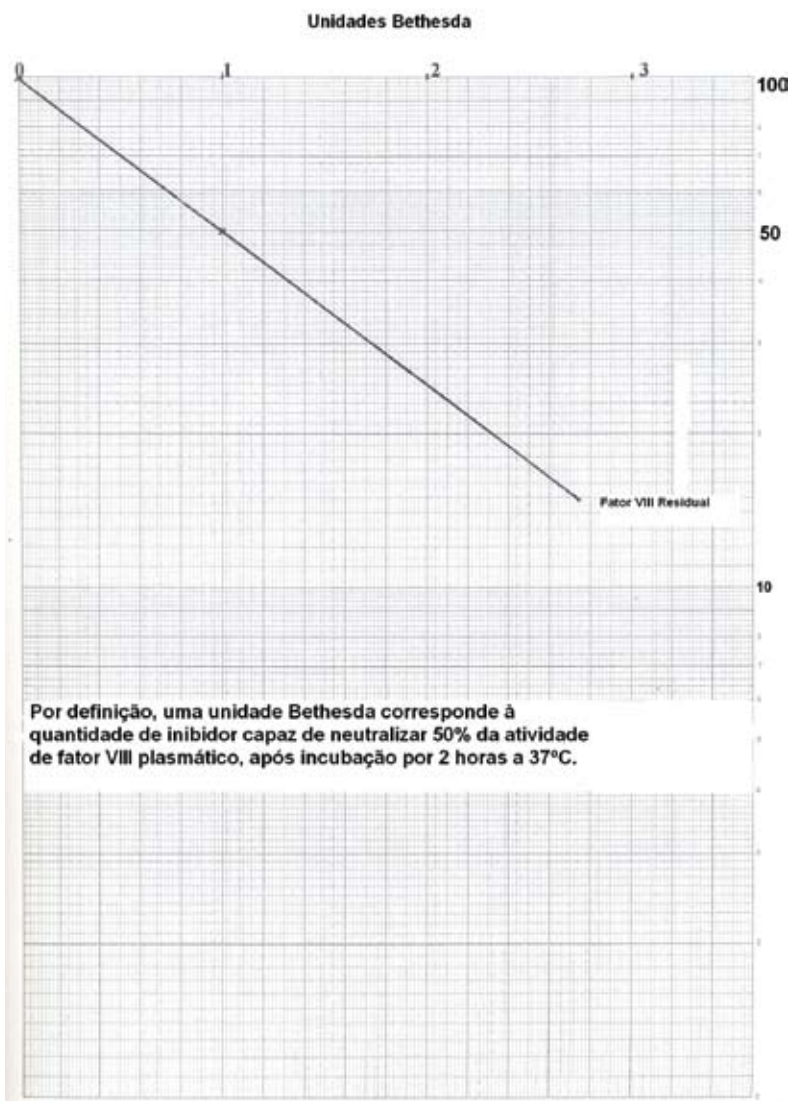
O preparo do *pool* de plasma normal deverá seguir as recomendações a seguir:

- Mínimo de 20 pessoas normais, isto é, indivíduos saudáveis que não estejam fazendo uso de medicações que possam interferir nas reações de coagulação. É importante salientar que, quanto maior o número de doadores para preparação do *pool* de plasma normal, mais representativa será a curva de distribuição normal obtida, tendo, portanto, melhor qualidade;
- O número de homens e mulheres deverá ser o mesmo para que se obtenha uma distribuição homogênea;
- O intervalo de idade deverá ser de 20 a 50 anos;
- O método de coleta (incluindo local, tubos e pessoal que efetua a coleta) deve ser o mais próximo possível das circunstâncias em que são coletadas as amostras dos pacientes.

Método

- Coletar as amostras (mínimo de 20 doadores).
- Centrifugar sob as mesmas condições de preparo do plasma para teste. Durante a preparação, manter as amostras em gelo.
- Separar a mesma quantidade de plasma de cada amostra coletada em um recipiente de plástico e homogeneizar.
- Preparar alíquotas em tubos plásticos para uma quantidade mínima de uso na rotina laboratorial. Uma vez descongelada, a alíquota de *pool* NÃO poderá ser congelada novamente.
- Congelar em *freezer* $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ou em gelo seco com álcool etílico absoluto (99%), caso necessite ser transportada.
- Estocar em *freezer* $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ por no **máximo seis meses**.
- Quando possível, fatores da coagulação deverão ser mensurados no *pool* de plasma normal para que seja certificado que há quantidade/atividade suficiente de proteína coagulante no *pool*.

Anexo C – Papel mono – log



Anexo D – Teste de Recuperação *in vivo*

Em casos de níveis muito baixos de inibidor, ou em caso de dúvida sobre a existência do inibidor, recomenda-se a execução do teste de recuperação *in vivo*. Este teste mede a atividade do fator após a administração em *bolus* do fator deficiente, na dose única de 50 a 100UI/kg.

Entende-se por recuperação *in vivo* o nível máximo (pico) de atividade procoagulante do fator “recuperável” no plasma do paciente após a infusão. Fazem-se dosagens do fator VIII ou IX nos seguintes tempos: 15, 30 e 60 minutos após o término da infusão.

O valor da recuperação *in vivo* é a relação entre a atividade circulante (UI/dL) e a dose administrada (UI/dL), sendo o normal de 2 para o fator VIII e de 1,5 para o fator IX. Na vigência de inibidores circulantes, a recuperação *in vivo* estará reduzida, sendo evidenciada pela atividade coagulante do fator VIII/IX significativamente inferior (<60% ao incremento esperado).

Anexo E – Lista de produtos adquiridos pelo Ministério da Saúde para o tratamento de pacientes com hemofilia e inibidor¹

Medicamento	Apresentação
Concentrado de fator VIII	Frascos de 250UI e 500UI
Concentrado de fator IX	Frascos de 250UI e 500UI
CCP	Frascos de 500UI
CCPA	Frascos de 500UI e 1.000UI
Concentrado de FVIIa-r	Frasco-ampola de 60KUI* (1,2mg), 120KUI (2,4mg) e 240KUI (4,8mg)
Desmopressina	Frasco-ampola de 4mcg/ml
Ácido tranexâmico	Comprimidos de 250mg

¹Referente ao ano de 2007. * 1 KUI equivale a 1.000UI.

Abreviações: **UI**, unidades internacionais; **CCP**, concentrado de complexo protrombínico; **CCPA**, concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado; **FVIIa-r**, fator VII ativado recombinante.

Anexo F – Formulário para solicitação de fator VII ativado (recombinante) para pacientes hemofílicos com inibidor

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

IDENTIFICAÇÃO	
Centro de Tratamento:	
Nome do Paciente:	
Data de Nascimento:	_____ Peso: _____
Tipo de Hemofilia	Tipo A <input type="checkbox"/>
Inibidor	Alta resposta <input type="checkbox"/>
Título de Inibidor	Data: _____
Reação Alérgica ao Concentrado de Fator	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Tipo B <input type="checkbox"/>	
Baixa resposta <input type="checkbox"/>	
Nível: _____ U.B	
Caso a resposta seja positiva, qual o concentrado de fator (tipo, nome comercial), está associado a reação alérgica?	
Descreva a manifestação clínica da reação alérgica:	
Descreva o quadro clínico que motivou a solicitação do concentrado de rFVIIa, citando os tratamentos instituídos:	
Qual a Dose, intervalo da medicação e a duração do tratamento previsto?	
em	horas por
	Dias
em	horas por
	Dias
em	horas por
	Dias
em	horas por
	Dias
Obs: a) Encaminhar posteriormente relato sobre a resposta ao tratamento com concentrado de rFVIIa	
b) O preenchimento de todos os campos agilizará a liberação do produto	
Médico Solicitante:	
_____	_____
Local e data	Assinatura e Carimbo do Profissional
Autorização de Liberação do Fator rVIIa	Quantidade:
	Autorizado por:
	Data:

Enviar por FAX (061 33152290) ou e-mail (sangue@saude.gov.br).



EDITORA MS

Coordenação-Geral de Documentação e Informação/SA/SE

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

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

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

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

Brasília – DF, maio de 2009

OS 0470/2009