

DIRETRIZES DA WFH

para **MANEJO**
da **HEMOFILIA**

3^a Edição



Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition

These guidelines were originally published in English by John Wiley & Sons Ltd in Haemophilia; Epub 3 AUG 2020.DOI: 10.1111/hae.14046. They are translated and reprinted with their permission.

© John Wiley and Sons Ltd., 2020

This publication was originally published in English by the World Federation of Hemophilia (WFH) and has been translated with permission.

The WFH is not responsible for the translation or for any errors or changes to content from the original English edition.

This publication was translated and printed by Federação Brasileira de Hemofilia (FBH), 2020.

Diretrizes para o Tratamento da Hemofilia, 3ª Edição

Essas diretrizes foram publicadas originalmente em inglês por John Wiley & Sons Ltd em Haemophilia; Epub 3 AGO 2020.DOI: 10.1111 / hae.14046. As diretrizes foram traduzidas e reimpressas com sua permissão.

© John Wiley and Sons Ltd., 2020

Esta edição foi publicada originalmente em inglês pela World Federation of Hemophilia (WFH) e foi traduzida com permissão. A WFH não é responsável pela tradução ou por quaisquer erros ou alterações no conteúdo da edição original em inglês.

Esta edição foi traduzida e publicada pela Federação Brasileira de Hemofilia (FBH), 2020.

World Federation of Hemophilia

1425, boul. René-Lévesque O., bureau 1200

Montréal, Québec

H3G 1T7 Canada

Tel.: (514) 875-7944

Fax: (514) 875-8916

E-mail: wfh@wfh.org

www.wfh.org

Federação Brasileira de Hemofilia

Av. Itália, 288 Sala 22 | Edifício Evolve

B. São Pelegrino | Caxias do Sul/RS

CEP: 95010-040

Telefone: 54 3538-1713

E-mail: comunicacao@hemofiliabrasil.org.br | secretaria@hemofiliabrasil.org.br

www.hemofiliabrasil.org.br

DOI: 10.1111/hae.14046

ARTIGO SUPLEMENTAR

Diretrizes da WFH para Manejo da Hemofilia, 3ª edição

Alok Srivastava¹ | Elena Santagostino² | Alison Dougall³ | Steve Kitchen⁴ | Megan Sutherland⁵ | Steven W. Pipe⁶ | Manuel Carcao⁷ | Johnny Mahlangu⁸ | Margaret V. Ragni⁹ | Jerzy Windyga¹⁰ | Adolfo Llinás¹¹ | Nicholas J. Goddard¹² | Richa Mohan¹³ | Pradeep M. Poonnoose¹⁴ | Brian M. Feldman¹⁵ | Sandra Zelman Lewis¹⁶ | H. Marijke van den Berg¹⁷ | Glenn F. Pierce¹⁸ | em nome dos participantes do painel de Diretrizes para Manejo da Hemofilia da WFH e coautores*

¹ Departamento de Hematologia, Christian Medical College, Vellore, Índia

² A. Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Centre, IRCCS Cà Granda Foundation, Maggiore Hospital Policlinico, Milão, Itália, e Sobi, Basileia, Suíça

³ Special Care Dentistry Division of Child and Public Dental Health, School of Dental Science, Trinity College Dublin, Dublin Dental University Hospital, Dublin, Irlanda

⁴ Departamento de Coagulação, Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, Reino Unido

⁵ Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester, Reino Unido

⁶ Departamentos de Pediatria e Patologia, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, EUA

⁷ Departamento de Pediatria, University of Toronto, Divisão de Hematologia/Oncologia, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canadá

⁸ Departamento de Medicina Molecular e Hematologia, University of the Witwatersrand, National Health Laboratory Service, Johannesburg, África do Sul

⁹ Divisão de Hematologia/Oncologia, Departamento de Medicina, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pensilvânia, EUA

¹⁰ Departamento de Distúrbios da Hemostasia e Medicina Interna, Laboratório de Hemostasia e Doenças Metabólicas, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Varsóvia, Polônia

¹¹ Fundacion Santa Fe de Bogota e Universidad de los Andes, Bogotá, Colômbia

¹² Departamento de Traumatologia e Ortopedia, Royal Free Hospital, Londres, Reino Unido

¹³ Empowering Minds Society for Research and Development, Nova Delhi, Índia

¹⁴ Departamento de Ortopedia, Christian Medical College, Vellore, Índia

¹⁵ Divisão de Reumatologia, Departamento de Pediatria, University of Toronto, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canadá

¹⁶ EBQ Consulting, LLC, Northbrook, Illinois, EUA

¹⁷ PedNet Haemophilia Research Foundation, Baarn, Países Baixos

¹⁸ Federação Mundial de Hemofilia, Montreal, QC, Canadá

Correspondência: Glenn F. Pierce, Federação Mundial de Hemofilia, 1425 boul. René-Lévesque Ouest, Suite 1200, Montreal, QC, H3G 1T7, Canadá.

E-mail: gpierce@wfh.org

* Abdelaziz Al Sharif (Amã, Jordânia), Manuel A. Baarslag (Bemmel, Países Baixos), Lisa Bagley (Londres, Reino Unido), Erik Berntorp (Malmö Centre for Thrombosis and Haemostasis, Lund University, Malmö, Suécia), Greig Blamey (Adult Bleeding Disorders Clinic, Winnipeg Health Sciences Centre, Winnipeg, MB, Canadá), Mark Brooker (anteriormente Federação Mundial de Hemofilia, Montreal, QC, Canadá), Francisco de Paula Careta (Departamento de Farmácia e Nutrição, Universidade Federal do Espírito Santo, campus de Alegre, ES, Brasil), Kim Chew (Kuala Lumpur, Malásia), Donna Coffin (Federação Mundial de Hemofilia, Montreal, QC, Canadá), Carlos D. De Brasi (Instituto de Investigaciones Hematológicas e Instituto de Medicina Experimental, CONICET – Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina), Piet de Kleijn (Van Creveldkliniek, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Países Baixos), Gerard Dolan (Guy's and St Thomas' Hospitals NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido), Vincent Dumez (Centre of Excellence on Partnership with Patients and the Public, Université de Montréal, Montreal, QC, Canadá), Gaetan Duport (Lyon, França), Carmen Escuriola Ettingshausen (Haemophilia Centre Rhein Main, Frankfurt-Mörfelden, Alemanha), Melanie M. Golob (EBQ Consulting, LLC, Olympia, WA, EUA), Emna Gouider (University of Tunis El Manar, Aziza Othmana Hospital, Tunis, Tunísia), Lucy T. Henry (Ottawa, ON, Canadá), Debbie Hum (Federação Mundial de Hemofilia, Montreal, QC, Canadá), Mathieu Jackson (Centre of Excellence on Partnership with Patients and the Public, Université de Montréal, Montreal, QC, Canadá), Radoslaw Kaczmarek (Departamento de Pediatria, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, EUA), Kate Khair (Great Ormond Street Hospital for Children, Londres, Reino Unido), Barbara A. Konkle (Bloodworks Northwest and Division of Hematology, University of Washington, Seattle, WA, EUA), Rolf C. R. Ljung (Departamento de Ciências Clínicas – Pediatria, Lund University, Lund, Suécia), Silmara A. de Lima Montalvão (INCT do Sangue Hemocentro, Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brasil), Augustas Nedzinskas (Ariogala, Lituânia), Sonia O' Hara (HCD Economics, Chester, Reino Unido), Margareth C. Ozelo (INCT do Sangue Hemocentro, Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brasil), Gianluigi Pasta (Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, Pavia, Itália), David Enrique Preza Hernández (Cidade do México, México), Bradley Rayner (Cidade do Cabo, África do Sul), Fiona Robinson (Federação Mundial de Hemofilia, Montreal, QC, Canadá), R. Sathyanarayanan (Chennai, Índia), Thomas J. Schofield (EBQ Consulting, LLC, Santa Monica, CA, EUA), Andrew Selvaggi (Melbourne, Austrália), Shrimati Shetty (ICMR – National Institute of Immunohaematology, KEM Hospital, Mumbai, Índia), Maura Sostack (EBQ Consulting, LLC, Filadélfia, PA, EUA), Alison Street (Monash University, Melbourne, Austrália), Ekawat Suwantaraj (Bangkok, Tailândia), Claude Tayou Tagny (Departamento de Hematologia, University of Yaounde I e University Teaching Hospital of Yaounde, Yaounde, Camarões), Pierre Toulon (Université Côte d'Azur and Hôpital Pasteur – CHU Nice, Nice, França).

RESUMO

Esta nova edição das diretrizes para manejo da hemofilia da Federação Mundial de Hemofilia (WFH) chega em um momento excitante na evolução do diagnóstico e tratamento dessa condição. Desde a publicação da segunda edição em 2012, houve tremendos avanços em vários aspectos do manejo da hemofilia. Estes incluem a avaliação genética e o tratamento com muitos produtos terapêuticos inovadores, incluindo produtos de fator VIII (FVIII) e fator IX (FIX) de meia-vida estendida, um anticorpo biespecífico, e medicamentos para reequilíbrio hemostático atualmente em desenvolvimento clínico. Todos eles permitem uma hemostasia mais efetiva do que era possível no passado. O monitoramento laboratorial dos tratamentos é mais bem definido e aceito como o único modo de alterar a história natural do sangramento. Há tratamentos muito eficazes para pacientes com inibidores. A avaliação dos resultados por meio de instrumentos clinimétricos validados é amplamente preconizada e praticada. Todos esses avanços estão refletidos nesta terceira edição das diretrizes da WFH, com novos capítulos dedicados a vários desses tópicos, além de um novo capítulo sobre os princípios do tratamento que pretende fornecer

uma estrutura para o desenvolvimento de um sistema de saúde abrangente para pessoas com hemofilia, incluindo a defesa e o empoderamento de hemofílicos (PWH). Todas as recomendações desta edição foram desenvolvidas usando uma metodologia orientada por evidências formais e baseada em consenso, envolvendo profissionais de saúde (HCPs) multidisciplinares e PWH bem informados. Apesar de serem dirigidas principalmente aos HCPs, estas diretrizes também devem ser muito úteis para PWH e organizações de defesa.

PALAVRAS-CHAVE

distúrbios hemorrágicos, hemofilia, diretrizes para manejo, novos produtos hemostáticos, resultados, tratamento

Esta terceira edição das Diretrizes para Manejo da Hemofilia da WFH foi endossada pela Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, European Haemophilia Consortium e National Hemophilia Foundation (EUA).

AVISO LEGAL SOBRE AS DIRETRIZES DA WFH

A Federação Mundial de Hemofilia (WFH) não endossa nenhum produto terapêutico ou fabricante em particular; qualquer referência ao nome de um produto não representa um endosso por parte da WFH. A WFH não se envolve na prática da medicina e em nenhuma circunstância recomenda tratamentos específicos para indivíduos específicos. As diretrizes destinam-se apenas a informações gerais e são baseadas em pesquisas no nível populacional, não para o atendimento ou tratamento de qualquer indivíduo em particular. As diretrizes não substituem o cuidado médico profissional e o aconselhamento médico e/ou as informações da bula do produto, mas devem ser usadas para educar e orientar a tomada de decisão conjunta entre pacientes, cuidadores e profissionais de saúde.

Além disso, as diretrizes podem não ser completas ou exatas porque novos estudos de pesquisa podem ter sido publicados ou novos tratamentos, dispositivos ou indicações podem ter sido aprovados após a data de corte para inclusão nestas diretrizes. Por meio de uma revisão abrangente e sistemática da literatura, as diretrizes de prática clínica orientadas por evidências da WFH incorporam dados da literatura existente revisada por pares. Embora essa literatura satisfaça os critérios

de inclusão pré-especificados para a diretriz e a WFH considere que esse conteúdo científico representava a melhor evidência disponível para fins de informação clínica geral no momento em que as diretrizes foram desenvolvidas, essas evidências apresentam variações na qualidade e no rigor metodológico.

A WFH e seus diretores, comitês, membros, funcionários e autores e revisores das diretrizes ("Partes da WFH") repudiam toda a responsabilidade pela exatidão ou integridade e repudiam todas as garantias, explícitas ou implícitas. As Partes da WFH também repudiam toda a responsabilidade por danos de qualquer natureza (incluindo, entre outros, danos diretos, indiretos, incidentes, punitivos ou consequentes) originados do uso, impossibilidade de uso ou resultados do uso de uma diretriz, quaisquer referências usadas em uma diretriz ou materiais, informações ou procedimentos contidos em uma diretriz, com base em qualquer teoria legal e independentemente da existência ou não de uma advertência sobre a possibilidade desses danos.

ÍNDICE

Introdução.....9

Capítulo 1: Princípio dos Cuidados..... 11

1.1 Princípio 1: Coordenação nacional e fornecimento dos cuidados para hemofilia.....	11
Cuidados abrangentes para hemofilia	12
Rede de centros para tratamento de hemofilia.....	12
Registro nacional de pacientes	12
Aquisição nacional ou regional de tratamentos para hemofilia	12
1.2 Princípio 2: Acesso a CFCs seguros, outros produtos hemostáticos e tratamentos curativos	13
CFCs seguros e efetivos	13
Tratamentos emergentes e possíveis curas.....	14
1.3 Princípio 3: Serviços laboratoriais e diagnóstico genético da hemofilia.....	14
Diagnóstico e exames laboratoriais.....	14
Avaliação genética da hemofilia	14
1.4 Princípio 4: Educação e treinamento em cuidados para hemofilia.....	15
Recrutamento de especialistas médicos	15
1.5 Princípio 5: Pesquisa clínica e epidemiológica.....	15
1.6 Princípio 6: Tratamento agudo e de emergência para sangramentos	16
1.7 Princípio 7: Cuidados Multidisciplinares para Hemofilia.....	16
Automanejo e empoderamento dos pacientes.....	16
Transição de cuidados pediátricos para adultos.....	17
1.8 Princípio 8: Terapia de reposição regular (profilaxia)	17
1.9 Princípio 9: Manejo de pacientes com inibidores.....	17
1.10 Princípio 10: Manejo de complicações musculoesqueléticas18	18
1.11 Princípio 11: Manejo de condições específicas e comorbidades.....	18
Portadoras de hemofilia.....	18
Cirurgias e outros procedimentos invasivos	18
Manejo de comorbidades.....	18
Questões médicas com o envelhecimento	19
Manejo de infecções transmitidas por transfusão	19
1.12 Princípio 12: Avaliação da evolução.....	19

Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia..... 23

2.1 Introdução.....	23
Hemofilia A e B.....	23
Diagnóstico clínico.....	24
Manifestações hemorrágicas.....	24
Educação de pacientes/cuidadores	24
2.2 Cuidados abrangentes.....	25
Principais componentes dos cuidados abrangentes	25
Equipe de cuidados abrangentes.....	25
Funções de um programa de cuidados abrangentes.....	27
2.3 Aptidão e atividade física	28
2.4 Tratamento adjunto.....	29

2.5 Tratamento domiciliar	30
Terapia de reposição de fatores de coagulação	31
Novos tratamentos para coagulação	31
Automanejo	31
Cateteres venosos centrais.....	33
2.6 Manejo da dor	33
Dor causada pelo acesso venoso.....	33
Dor causada por sangramento articular ou muscular	34
Dor pós-operatória	34
Dor decorrente de artropatia hemofílica crônica.....	34
Dor odontológica.....	35
2.7 Cuidado e manejo odontológico.....	35
Cuidados orais.....	36
Cirurgia odontológica e procedimentos invasivos	36
2.8 Transição de cuidados pediátricos para adultos	37

Capítulo 3: Diagnóstico e Monitoramento Laboratorial 43

3. 1 Introdução.....	43
Princípios do diagnóstico.....	43
Aspectos Técnicos	43
3. 2 Testes laboratoriais de coagulação	43
Monitoramento pós-infusão de FVIII/FIX.....	48
Pessoal treinado.....	54
3. 3 Uso do equipamento e reagentes corretos.....	54
Equipamento.....	54
Reagentes.....	54
3. 4 Garantia de qualidade	55
Controle de qualidade interno.....	55
Avaliação de qualidade externa.....	55

Capítulo 4: Avaliação genética 62

4.1 Introdução.....	62
4.2 Indicações para avaliação genética.....	63
4.3 Estratégia para teste genético de probandos.....	65
4.4 Técnicas para avaliação genética	66
4.5 Classificação e descrição das variantes.....	68
4.6 Laudos para interpretação.....	68
4.7 Estratégias se uma variante causadora não for detectada....	68
4.8 Garantia de Qualidade.....	70

Capítulo 5: Agentes hemostáticos..... 75

5.1 Introdução.....	75
5.2 Seleção do produto	76
Segurança e qualidade.....	76
Eficácia.....	77
5.3 Concentrados de fatores de coagulação (CFCs)	77
CFCs de FVIII.....	77
CFCs de FIX.....	79
Produtos com meia-vida estendida.....	80
5.4 Agentes de bypass	82
Fator VIIa recombinante ativado (rFVIIa).....	82
Concentrado de complexo de protrombina ativado (aPCC).....	82
5.5 Outros produtos derivados de plasma	83
Plasma fresco congelado (PFC).....	83
Crioprecipitado	83
5.6 Outras opções farmacológicas	84
Desmopressina (DDAVP)	84
Ácido tranexâmico.....	86
Ácido épsilon-aminocaproico.....	86
5.7 Terapias de reposição não relacionadas a fatores	87
Justificativa e mecanismos de ação.....	87
Terapia de substituição.....	87
Agentes de reequilíbrio hemostático.....	87

Capítulo 6: Profilaxia na Hemofilia..... 92

6.1 Introdução.....	92
Terapia de reposição de fator com meia-vida padrão.....	93
Terapia de reposição de fator de meia-vida estendida.....	93
Terapia de reposição não relacionada a fatores.....	93
Definições e conceitos básicos em profilaxia com CFCs.....	93
Início da profilaxia: momento e abordagem	93
Intensidade da profilaxia.....	95
6.2 Benefícios da profilaxia	95
Profilaxia usando concentrados de fatores de coagulação.....	95
Profilaxia usando terapias de reposição não relacionadas a fatores.....	95
6.3 Profilaxia com fator de meia-vida padrão.....	96
Horário do dia para administração de CFCs SHL.....	96
6.4 Profilaxia com fatores de meia-vida estendida.....	97
Meia-vida/clearance.....	97
Dose	97
Frequência de administração.....	97
Horário do dia para administração de CFCs EHL.....	98
6.5 Profilaxia com terapia de reposição não relacionada a fatores.....	98
6.6 Regimes profiláticos com fator fixos/não individualizados... 99	99
Regimes profiláticos com fator SHL não individualizados.....	99
6.7 Regimes profiláticos com fator individualizados	101
Variáveis que afetam o fenótipo hemorrágico.....	101
6.8 Aderência e educação do paciente/cuidador	101
6.9 Economia de saúde da profilaxia.....	104
6.10 Profilaxia em baixa dose para pacientes com acesso limitado a CFCs	104
6.11 Novas definições de profilaxia.....	105
6.12 Questões que devem ser abordadas em pesquisas futuras	105

Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas..... 108

7.1 Introdução	108
Educação do paciente/cuidador	109
7.2 Hemorragia articular	109
Terapia de reposição de fatores de coagulação	109
Manejo da dor.....	110
Tratamento adjunto.....	111
Fisioterapia e reabilitação	112
Artrocentese.....	112
7.3 Hemorragia no sistema nervoso central e intracraniana.....	113
7.4 Hemorragia em garganta e pescoço	113
7.5 Hemorragia gastrointestinal/abdominal	114
7.6 Hemorragia renal	114
7.7 Hemorragia ocular	115
7.8 Hemorragia oral.....	115
7.9 Epistaxe.....	116
7.10 Lacerações e escoriações.....	117
7.11 Hemorragia em tecidos moles.....	117
7.12 Padrões de prática em reposição de CFC.....	118

Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação..... 121

8.1 Introdução.....	121
Educação do paciente/cuidador	121
8.2 Triagem de Inibidores	122
8.3 Hemofilia A e inibidores de FVIII.....	123
Fatores de risco genéticos e ambientais	123
Incidência de inibidores.....	124
Ônus da doença.....	124
Manejo de sangramento	124
Opções terapêuticas para pacientes com inibidores de FVIII.....	124
Cirurgia e procedimentos invasivos.....	127
Indução de tolerância imunológica.....	129
Profilaxia com FVIII após indução de tolerância imunológica	130
Troca de produto	130
8.4 Hemofilia B e inibidores de FIX.....	130
Fatores de risco genéticos e ambientais	130
Incidência de inibidores.....	130
Ônus da doença.....	131
Manejo de sangramentos	131
Opções terapêuticas para pacientes com inibidores de FIX.....	131
Indução de tolerância imunológica.....	132
Profilaxia com FIX após indução de tolerância imunológica.....	133
Cirurgia e procedimentos invasivos.....	133
Troca de produto	134

Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo..... 138

9.1 Introdução.....	138
9.2 Portadoras.....	138
Herança da hemofilia.....	138
Níveis de fator em portadoras.....	139
Teste do nível de fator em portadoras.....	139
Sintomas hemorrágicos.....	139
Aconselhamento genético.....	139
Suporte psicossocial.....	140
Teste genético.....	140
Diagnóstico pré-natal.....	140
Gravidez e planejamento pré-natal.....	140
Trabalho de parto.....	141
Cuidados pós-parto.....	141
Teste do recém-nascido.....	141
Manejo do aborto espontâneo.....	142
9.3 Circuncisão.....	142
9.4 Vacinação.....	143
9.5 Cirurgias e procedimentos invasivos.....	144
9.6 Sexualidade.....	146
9.7 Aspectos psicossociais.....	147
9.8 Comorbidades.....	148
Câncer/malignidade.....	148
Acidente vascular cerebral/AVC.....	149
Fibrilação atrial.....	149
Tromboembolismo venoso/trombose.....	150
Síndrome metabólica.....	151
Diabetes mellitus.....	152
Doença renal.....	152
Osteoporose.....	152
Doença articular degenerativa.....	153
9.9 Questões médicas com o envelhecimento.....	153
Hipertensão.....	153
Doença arterial coronariana.....	154
Aspectos psicossociais com o envelhecimento.....	155

Capítulo 10: Complicações Musculoesqueléticas..... 160

10.1 Introdução.....	160
Educação do paciente/cuidador.....	160
10.2 Sinovite.....	161
Tratamento da sinovite crônica.....	161
10.3 Artropatia hemofílica.....	163
Tratamento da artropatia hemofílica crônica.....	163
10.4 Hemorragia muscular.....	164
Terapia de reposição de fatores de coagulação.....	165
Monitoramento e manejo clínico.....	165
Síndrome compartimental.....	166
Fisioterapia e reabilitação para sangramentos musculares.....	166
Hemorragia no iliopsoas.....	166
10.5 Pseudotumores.....	167
10.6 Fraturas.....	168
10.7 Cirurgia ortopédica em hemofilia.....	169
10.8 Substituição da articulação.....	169
Hemostasia durante o período perioperatório.....	169
Considerações cirúrgicas.....	170

Fisioterapia pós-operatória.....	170
Complicações e considerações em longo prazo.....	170
10.9 Impacto psicossocial das complicações musculoesqueléticas.....	171

Capítulo 11: Avaliação dos Resultados..... 176

11.1 Introdução.....	176
Objetivos da avaliação de resultados.....	176
11.2 Avaliação de resultados em hemofilia.....	176
Frequência de sangramento.....	177
Avaliação da dor em hemofilia.....	177
Domínios para avaliação do impacto de sangramentos sobre o sistema musculoesquelético e outros sistemas.....	178
11.3 Estrutura e função corporal.....	179
Medidas de estrutura e função corporal recomendadas na hemofilia.....	179
11.4 Atividades e participação.....	179
Instrumentos recomendados para medir as atividades e a participação.....	179
11.5 Fatores ambientais e pessoais.....	181
Fatores ambientais.....	181
Fatores pessoais.....	181
11.6 Fatores econômicos.....	181
Custos diretos.....	181
Custos indiretos.....	181
11.7 Qualidade de vida relacionada à saúde.....	182
Instrumentos mais usados para medir a qualidade de vida relacionada à saúde.....	182
11.8 Resultados relatados pelos pacientes.....	184
11.9 Conjunto central de medidas para uso no contexto clínico ou de pesquisa.....	184

Capítulo 12: Metodologia..... 189

12.1 Fundamentação.....	189
12.2 Metodologia.....	189
Composição dos painéis: estrutura e revisão.....	190
Processo para o fluxo de trabalho e supervisão do painel.....	190
Financiamento.....	191
12.3 Geração de evidências.....	191
Crítérios para elegibilidade do estudo.....	191
Extração dos dados e desenvolvimento das tabelas de evidências.....	192
12.4 Obtenção de consenso formal pelas técnicas Delphi.....	192
Regras e processos <i>a priori</i>	192
Pesquisas Delphi.....	193
Desvios do processo.....	193
12.5 Finalização das recomendações e desenvolvimento do manuscrito.....	194
Revisão e finalização.....	194
12.6 Limitações da metodologia.....	194
12.7 Planos futuros para atualização.....	195
12.8 Conclusão.....	195

Agradecimentos..... 197

Acrônimos e abreviações..... 200

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

TABELA 1-1 Funções dos centros de cuidados abrangentes para hemofilia e centros para tratamento de hemofilia ⁶	13	TABELA 7-2 Padrões de prática: níveis plasmáticos máximos de fatores e duração da administração	118
TABELA 2-1 Relação entre a gravidade do sangramento e o nível do fator de coagulação ⁸	24	TABELA 8-1 Indicações para o teste de inibidores	122
TABELA 2-2 Locais de sangramento na hemofilia ⁹	25	TABELA 8-2 Possíveis fatores de risco para inibidores.....	124
TABELA 2-3 Frequência aproximada de sangramento em diferentes locais.....	25	TABELA 8-3 Tratamento de sangramentos agudos em pacientes com hemofilia A e inibidores.....	125
TABELA 2-4 Estratégias para manejo da dor em hemofílicos	34	TABELA 8-4 Tratamento sequencial com agentes de bypass, alternando rFVIIa e aPCC ³⁷	126
TABELA 3-1 Interpretação dos testes de triagem.....	46	TABELA 8-5 Tratamento de sangramentos agudos em pacientes com hemofilia B com inibidores.....	133
TABELA 3-2 Publicações com dados relacionados ao uso de diferentes ensaios de FVIII na presença de concentrados de fator VIII recombinante e modificado.....	50	TABELA 9-1 Definição da adequação da hemostasia para procedimentos cirúrgicos ³³	145
TABELA 3-3 Publicações com dados relacionados ao uso de diferentes ensaios de FIX na presença de concentrados de fator IX recombinante e modificado.....	50	FIGURA 11-1 Modelo de Classificação Internacional de Funcionalidade e Saúde (ICF), com os instrumentos de avaliação dos resultados relacionados aos domínios.....	178
TABELA 6-1 Profilaxia convencional com fator para hemofilia A e B, definida de acordo com o momento de início da profilaxia ¹	94	FIGURA 11-2 Escore de Saúde Articular em Hemofilia 2.1 – Folha de Resumo da Pontuação. 42 Disponível em: http://www1.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment_Tools/HJHS_Summary_Score.pdf	180
TABELA 6-2 Profilaxia convencional com fator usando fator de coagulação com meia-vida padrão, definida de acordo com sua intensidade.....	94	TABELA 11-1 Escore Radiológico de Pettersson ²⁹	181
TABELA 6-3 Variáveis que afetam os níveis de fator (aplicáveis a fatores de coagulação SHL e EHL) em hemofílicos	97	TABELA 11-2 Escala de RM do IPSPG para avaliação de artropatia hemofílica ⁴³	182
TABELA 6-4 Benefícios documentados dos CFCs EHL	98	TABELA 11-3 Método de pontuação do HEAD-US ³²	183
TABELA 6-5 Vantagens e desvantagens de regimes profiláticos com fator SHL fixos, não individualizados	100	TABELA 11-4 Lista de Atividades para Hemofilia (HAL) 2005 ¹⁵	183
TABELA 6-6 Individualização da profilaxia às necessidades do paciente.....	102	TABELA 11-5 Lista de Atividades para Hemofilia – Pediátrica (PedHAL) v.11 ⁴⁷	183
TABELA 6-7 Fatores que afetam o fenótipo hemorrágico e contribuem para a variabilidade fenotípica entre os pacientes	103	TABELA 11-6 Escore de Independência Funcional em Hemofilia (FISH) ⁴⁸	183
TABELA 6-8 Requisitos básicos para uma profilaxia efetiva.....	103	TABELA 11-7 Instrumento EQ-5D ⁶⁸	183
TABELA 7-1 Definições de resposta ao tratamento.....	110	TABELA 11-8 Instrumento de Pesquisa de 36 Itens, Formulário Breve (SF-36) ⁶⁹	184

INTRODUÇÃO

Alok Srivastava¹ | Alain Weill² | Glenn F. Pierce²

¹ Departamento de Hematologia, Christian Medical College, Vellore, Índia

² Federação Mundial de Hemofilia, Montreal, QC, Canadá

Com mais de um milhão de distribuições impressas e online em seis idiomas e mais de 1.000 citações em artigos revisados por pares desde sua publicação em 2012, o recurso de prática clínica da Federação Mundial de Hemofilia (WFH), Diretrizes para Manejo da Hemofilia, 2ª edição, tem atendido amplamente a comunidade de profissionais que tratam a hemofilia e hemofílicos. Endossadas pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH), as diretrizes da WFH também foram as primeiras diretrizes para manejo de hemofilia aceitas pela National Guideline Clearinghouse (NGC), anteriormente dirigida pela Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA (<https://www.ahrq.gov/gam/index.html>).

Nos últimos cinco anos, não só houve um progresso sem precedentes no desenvolvimento de novos produtos terapêuticos para hemofilia, mas também ocorreram importantes mudanças de paradigma em muitos dos princípios que governam o planejamento e a filosofia do tratamento da hemofilia. Devido ao progresso nas tecnologias de análise genética, além de um acesso muito mais amplo, suas aplicações em hemofilia passaram da área de pesquisa para um papel cada vez maior no manejo de pacientes e suas famílias. O advento dos novos concentrados de fatores de coagulação (CFCs) com meia-vida estendida não só promoveu uma redução do ônus do tratamento aos pacientes, mas — o mais importante — os CFCs de meia-vida estendida possibilitaram a manutenção de níveis mínimos de fatores no tratamento de reposição regular significativamente mais altos do que seria possível com os CFCs de meia-vida padrão. O padrão de segurança hemostática tornou-se ainda mais elevado com a introdução de agentes hemostáticos não relacionados a CFC, como o novo anticorpo monoclonal biespecífico. Este agente obtém uma hemostasia equivalente a níveis de aproximadamente 15% de FVIII, com administração subcutânea e uma administração substancialmente menos frequente em comparação aos CFCs. Hemofílicos tratados com essas terapias mais recentes agora são capazes de participar em muito mais atividades que no passado, sem o medo de sangramentos. Além disso, a avaliação estruturada de resultados tem sido um aspecto onde relativamente não houve progresso no manejo da hemofilia. Com a

maior ênfase nos últimos anos em sua importância para o manejo de rotina da hemofilia, vários instrumentos clinimétricos estão sendo usados na atualidade para uma avaliação padronizada e documentação de resultados hemostáticos e musculoesqueléticos.

Para reconhecer esses avanços e estabelecê-los com maior solidez na prática clínica, várias modificações foram efetuadas na terceira edição destas diretrizes. Novos capítulos foram acrescentados para fornecer os detalhes necessários nos seguintes tópicos: avaliação genética, profilaxia com agentes hemostáticos para prevenção de sangramento, manejo de inibidores e avaliação dos resultados. Um capítulo adicional define os princípios do manejo da hemofilia para fornecer referências inspiradoras durante a evolução desses serviços, nos contextos locais de países ao redor do mundo.

Algumas mudanças semânticas introduzidas nesta edição devem ser mencionadas. O termo “episódico” foi usado em vez de “por demanda” para descrever qualquer tratamento hemostático após um sangramento, pois este termo reflete melhor o conceito dessa prática. Coerentemente com a definição fornecida pelo Comitê de Padronização Científica da ISTH, o termo “dia de exposição” foi substituído por “exposição” para englobar todas as doses de reposição de CFC administradas dentro de 24 horas.

Para garantir que um viés fosse evitado ao máximo possível, uma metodologia rigorosa baseada em consenso foi adotada para a formulação das recomendações finais nestas diretrizes. Um especialista em métodos e processos independente, sem relação com o setor, foi indicado juntamente com o líder de conteúdo. Todas as recomendações foram orientadas por uma revisão abrangente e sistemática da literatura científica relevante e desenvolvidas usando um processo Delphi modificado e anônimo, resultando em recomendações orientadas por evidências e baseadas em consenso. Notavelmente, além dos especialistas em tratamento de hemofilia e disciplinas clínicas relacionadas, os painéis Delphi incluíram pacientes bem informados que também tiveram a oportunidade de examinar os manuscritos e a literatura e votar sobre as recomendações. Todas essas etapas são descritas com detalhes no capítulo de Metodologia.

Também é importante observar que as minutas finais dos capítulos foram revisadas internamente, tanto pelo painel completo quanto dentro da WFH, e também por especialistas externos antes do encaminhamento para publicação. Todos esses revisores estão indicados no fim das diretrizes, além de muitas outras pessoas cujas contribuições foram inestimáveis para o seu desenvolvimento. Uma rodada final de revisão por pares independente também foi conduzida pelo periódico antes da publicação. Também é importante observar que estas diretrizes foram endossadas pela Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, European Haemophilia Consortium e National Hemophilia Foundation (EUA).

Como resultado de todas essas modificações, as diretrizes passaram a ser mais abrangentes que na edição anterior. Contudo, para preservar a facilidade de leitura, o texto continua estruturado usando sentenças curtas em tópicos com marcadores. Foram evitadas explicações mecanicistas detalhadas ou descrições dos dados originais subjacentes às recomendações. Contudo, todas as referências relevantes são citadas e estão relacionadas no fim de cada capítulo.

Esperamos que a comunidade clínica, à qual estas diretrizes foram destinadas desde o início, considere-as ainda mais úteis que nas edições anteriores. Estas diretrizes também podem servir como um recurso para auxiliar a educação, a defesa e a tomada de decisões relativas ao tratamento da hemofilia e ao fornecimento dos cuidados. Além disso, devem ajudar a identificar lacunas nas evidências que serviram de base para a formulação das recomendações, ajudando a direcionar as pesquisas clínicas apropriadas nessas áreas. Como no passado, a versão eletrônica destas diretrizes está disponível no site da WFH (<http://www.wfh.org>). Estas diretrizes serão atualizadas, ampliadas ou modificadas conforme forem disponibilizados novos dados significativos ou evidências que justifiquem uma alteração. Isto manterá o conteúdo da diretriz atualizado e sintonizado com os avanços esperados nos próximos anos, em particular na área de terapia gênica para hemofilia, que deverá ser incluída com mais detalhes quando os estudos clínicos em andamento estiverem concluídos e os produtos forem registrados.

1 PRINCÍPIOS DOS CUIDADOS

Alok Srivastava¹ | Gerard Dolan² | Lisa Bagley³ | Margareth C. Ozelo⁴ | Emna Gouider⁵ | Debbie Hum⁶ | Steven W. Pipe⁷ | Bradley Rayner⁸ | Alison Street⁹ | Glenn F. Pierce⁶

¹ Departamento de Hematologia, Christian Medical College, Vellore, Índia

² Guy's and St. Thomas' Hospitals NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

³ Londres, Reino Unido

⁴ INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brasil

⁵ Medical School, University of Tunis El Manar, Hemophilia Centre, Aziza Othmana Hospital, Tunis, Tunísia

⁶ Federação Mundial de Hemofilia, Montreal, QC, Canadá

⁷ Departamentos de Pediatria e Patologia, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, EUA

⁸ Cidade do Cabo, África do Sul

⁹ Monash University, Melbourne, Victoria, Austrália

Introdução

- Estes princípios de cuidados têm o objetivo de fornecer uma orientação globalmente relevante, baseada na ciência atual e nas melhores práticas em diagnóstico e tratamento de hemofilia, identificadas pelo painel de diretrizes da Federação Mundial de Hemofilia (WFH). Eles incluem os conceitos essenciais, as exigências e as prioridades para o fornecimento e manejo dos cuidados em hemofilia, que constituem uma estrutura para implementar e promover os programas terapêuticos para hemofilia.
- Os princípios foram desenvolvidos a partir dos fundamentos originais estabelecidos pela WFH e pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1990¹ e as diretrizes e recomendações atualizadas desenvolvidas com a colaboração da WFH, OMS e Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) em 2002².
- Os princípios integram os componentes centrais dos princípios de cuidados integrados³ e atenção primária à saúde, incluindo: atender às necessidades de saúde das pessoas durante a vida por meio de cuidados preventivos, curativos e de reabilitação abrangentes, assim como cuidados paliativos; abordar os determinantes mais gerais da saúde por meio de políticas e ações multissetoriais que envolvam as partes interessadas relevantes e permitam que as comunidades locais fortaleçam a atenção primária à saúde; dar aos indivíduos, famílias e comunidades o poder para assumirem o controle da própria saúde⁴.
- Além disso, estão alinhados à ênfase do modelo de cuidados crônicos sobre a necessidade de mudança de um cuidado agudo, episódico e reativo para um cuidado que inclua abordagens longitudinais, preventivas, comunitárias e integradas⁵.
- Além de orientar a prática clínica, os princípios de cuidados também podem servir como uma base de conhecimento comum para organizações de pacientes, profissionais de saúde, administradores de serviços de saúde e desenvolvedores de políticas; por sua vez, isto permite uma melhor discussão e colaboração sobre decisões referentes à alocação de recursos para programas de hemofilia e prioridades para a obtenção dos melhores padrões possíveis com os recursos disponíveis.
- Os princípios de cuidados visam ao manejo ideal da hemofilia para garantir que os pacientes tenham acesso a serviços médicos apropriados, sustentáveis e de alta qualidade e cuidados abrangentes; contudo, também devemos reconhecer que as prioridades e capacidades em cada país determinam o que é prático a qualquer momento.

1.1 Princípio 1: Coordenação nacional e fornecimento dos cuidados para hemofilia

- Um programa coordenado de cuidados para hemofilia, administrado por uma agência designada e integrado ao sistema de saúde existente, melhora os resultados para hemofílicos.^{2,6-8}
- Os cuidados para hemofilia ideais em um programa desse tipo requerem os seguintes componentes principais²:

- cuidados abrangentes para hemofilia fornecidos por uma equipe multidisciplinar de especialistas;
- uma rede nacional ou regional de centros para tratamento de hemofilia (HTCs);
- um registro nacional de pacientes hemofílicos;
- processos robustos para a aquisição e distribuição de tratamentos seguros e eficazes, especialmente concentrados de fatores de coagulação (CFCs) e outros tipos de produtos hemostáticos usados no tratamento da hemofilia;
- acesso igualitário a esses serviços e produtos terapêuticos⁹; e
- reconhecimento das diversidades socioeconômicas e culturais presentes em uma determinada comunidade, região ou país.

Cuidados abrangentes para hemofilia

- Centros de tratamento baseados no modelo de cuidados multidisciplinares abrangentes devem ser estabelecidos para garantir que os hemofílicos tenham acesso a uma gama completa de especialidades clínicas e serviços laboratoriais apropriados.⁶
- Ver o Princípio 7: Cuidados multidisciplinares para hemofilia e o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia.

Rede de centros para tratamento de hemofilia

- Os cuidados para hemofilia são fornecidos de modo mais adequado por centros de diagnóstico e tratamento designados com protocolos terapêuticos claramente definidos, tratamentos padrão e atividades de qualidade e auditoria.²
- Hospitais que ofereçam cuidados clínicos para pacientes com hemofilia e distúrbios relacionados são fortemente encorajados a buscar uma designação formal como centro para tratamento de hemofilia (HTC) ou centro de cuidados abrangentes para hemofilia (HCCC), quando aplicável, pelas autoridades sanitárias locais 6,9 (ver a Tabela 1-1).
- Esses centros também podem atender às necessidades de pacientes com outros distúrbios hemorrágicos congênitos.

Registro nacional de pacientes

- Cada país deve ter um registro nacional de pacientes com hemofilia, com coleta de dados padronizada em todos os centros de hemofilia e administração centralizada por uma autoridade oficial em nível nacional, ou participar de um registro multinacional ou internacional.¹⁰⁻¹³
- O Registro Mundial de Distúrbios Hemorrágicos (WBDR) da WFH fornece uma plataforma on-line para uma rede de HTCs no mundo todo para colher dados uniformes e padronizados com o objetivo de

rastrear o tratamento e o manejo dos pacientes, monitorar as evoluções dos pacientes e orientar a prática clínica.¹³ O WBDR pode ser usado como um registro de pacientes para alguns ou todos os HTCs em um país.

- Os registros de pacientes são usados para colher dados exatos sobre indivíduos hemofílicos em termos de tratamento e evolução, incluindo a gravidade da doença, o tipo de tratamento, episódios hemorrágicos, eventos adversos, estado das articulações, estado de inibidores, comorbidades e qualidade de vida.
- Os dados do registro permitem a análise de tratamentos padrão e podem ser usados como uma ferramenta para auditoria de serviços clínicos e laboratoriais; por sua vez, isso pode favorecer o desenvolvimento de uma melhor qualidade no atendimento e facilitar o planejamento e a alocação de recursos.⁶
- Os registros de pacientes podem ajudar a promover a compreensão das variações no tratamento da hemofilia, descrever tratamentos padrão, incluindo a adequação e disparidades no fornecimento e na qualidade dos cuidados, indicar fatores que influenciem o prognóstico e a qualidade de vida e fornecer evidências sobre a utilização de recursos.¹⁴
- Devem ser estabelecidas provisões adequadas sobre privacidade dos dados, confidencialidade e respeito pelos direitos humanos¹⁰, em conformidade com os regulamentos nacionais e as melhores práticas éticas.⁶
- É importante garantir que os pacientes e/ou os pais ou guardiões legais (no caso de menores) compreendam o objetivo e os usos de um registro e forneçam seu consentimento livre e esclarecido por escrito para a coleta e o compartilhamento dos dados relacionados aos cuidados do paciente.^{10,15}
- Ver o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia e o Capítulo 11: Avaliação dos Resultados.

Aquisição nacional ou regional de tratamentos para hemofilia

- A disponibilidade contínua de CFCs em quantidades suficientes apresenta uma forte correlação com melhores evoluções para os hemofílicos.¹⁶ Para garantir que os hemofílicos tenham um acesso confiável à CFCs e outros produtos hemostáticos seguros e eficazes, os países devem estabelecer um rigoroso sistema nacional ou regional para aquisição e distribuição de tratamentos para hemofilia.²
- O tratamento da hemofilia depende de medicamentos essenciais capazes de salvar vidas, que são relativamente caros em comparação a medicamentos para outras condições.

- A criação de um sistema nacional de licitações ou a colaboração em um sistema multinacional para compra de CFCs pode ajudar a garantir que os produtos ideais sejam selecionados com o melhor preço.¹⁷
- O processo de tomada de decisão nessas licitações conforme a autoridade contratante (tipicamente o Ministério da Saúde ou outra autoridade sanitária) deve incluir médicos bem informados sobre hemofilia e representantes dos pacientes.⁹
- O Guia de Licitações Nacionais para Compra de Concentrados de Fatores de Coagulação da WFH descreve os sistemas de licitação e aquisição no mundo todo e explica como montar um sistema de aquisição nacional e realizar licitações.¹⁷
- Ver o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia e o Capítulo 5: Agentes hemostáticos.

1.2 | Princípio 2: Acesso a CFCs seguros, outros produtos hemostáticos e tratamentos curativos

CFCs seguros e efetivos

- Os hemofílicos devem ter acesso a um tratamento seguro e efetivo com eficácia ideal na prevenção de sangramentos e tratamento de qualquer hemorragia espontânea, aguda ou relacionada a trauma. Para muitos pacientes, isto envolve o tratamento com CFCs específicos ou outros produtos hemostáticos.
- Tanto CFCs derivados de plasma com inativação viral quanto os recombinantes, assim como outros produtos hemostáticos, quando apropriados, podem ser usados para o tratamento de hemorragias e profilaxia em hemofílicos.¹⁶
- A profilaxia constitui o tratamento padrão para indivíduos com hemofilia grave e para algumas pessoas com hemofilia moderada, ou aqueles com outro distúrbio hemorrágico congênito que esteja associado a um fenótipo de hemorragias graves e/ou um alto risco de hemorragia espontânea com risco à vida.

TABELA 1-1 Funções dos centros de cuidados abrangentes para hemofilia e centros para tratamento de hemofilia⁶

Centro de cuidados abrangentes para hemofilia (HCCC)	Centro para tratamento de hemofilia (HTC)
<ul style="list-style-type: none"> • Fornecer atendimento 24 horas com uma equipe experiente 	<ul style="list-style-type: none"> • Fornecer cobertura hematológica apropriada 24 horas
<ul style="list-style-type: none"> • Fornecer cuidados para inibidores e serviços de tolerância imunológica 	<ul style="list-style-type: none"> • Operar cuidados para inibidores e serviços de tolerância imunológica em cooperação com um HCCC
<ul style="list-style-type: none"> • Fornecer CFCs e outros produtos hemostáticos seguros e efetivos 	<ul style="list-style-type: none"> • Fornecer CFCs e outros produtos hemostáticos seguros e efetivos
<ul style="list-style-type: none"> • Fornecer um vínculo com a comunidade, incluindo visitas a escolas e domiciliares 	<ul style="list-style-type: none"> • Fornecer acesso a equipe de enfermagem, serviços de fisioterapia, assistentes sociais, e atendimento obstétrico e ginecológico
<ul style="list-style-type: none"> • Oferecer serviços laboratoriais com cobertura de exames de 24 horas 	<ul style="list-style-type: none"> • Fornecer aconselhamento genético preliminar, seguido por encaminhamento a um HCCC para análise completa
<ul style="list-style-type: none"> • Fornecer acesso a equipe de enfermagem de base hospitalar, serviços de fisioterapia, assistentes sociais, atendimento odontológico, atendimento obstétrico e ginecológico e suporte psicossocial 	<ul style="list-style-type: none"> • Fornecer acesso a cuidados para HIV e hepatite C, por meio de um HCCC, se necessário
<ul style="list-style-type: none"> • Fornecer cuidados para HIV e hepatite C 	<ul style="list-style-type: none"> • Oferecer acompanhamento regular e tratamento domiciliar em cooperação com um HCCC
<ul style="list-style-type: none"> • Fornecer acesso a um laboratório de genética e aconselhamento genético 	<ul style="list-style-type: none"> • Fornecer profilaxia em cooperação com um HCCC
<ul style="list-style-type: none"> • Fornecer tratamento domiciliar 	<ul style="list-style-type: none"> • Manter registros confiáveis
<ul style="list-style-type: none"> • Manter registros confiáveis 	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar educação médica
<ul style="list-style-type: none"> • Realizar educação médica 	<ul style="list-style-type: none"> • Colaborar com outros HTCs para pesquisa e intercâmbio de melhores práticas
<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar e participar de pesquisas 	

Abreviações: CFC: concentrado de fatores de coagulação; HCCC: centro de cuidados abrangentes para hemofilia; HIV: vírus da imunodeficiência humana; HTC: centro para tratamento de hemofilia.

- A reposição episódica de CFC não deve ser considerada como opção em longo prazo para o manejo da hemofilia, já que não altera sua história natural de sangramentos espontâneos e complicações relacionadas.^{18,19}
- O Guia para Avaliação de Concentrados de Fatores de Coagulação da WFH deve ser examinado atentamente no contexto do sistema de saúde em cada país e incorporado aos processos de licitação para aquisição de tratamentos para hemofilia.¹⁶
- O Registro On-line de Concentrados de Fatores de Coagulação da WFH relaciona todos os CFCs derivados de plasma e recombinantes disponíveis atualmente e os detalhes dos produtos.²⁰
- Ver o Capítulo 5: Agentes Hemostáticos e o Capítulo 6: Profilaxia na Hemofilia.

Tratamentos emergentes e possíveis curas

- Os tratamentos emergentes em desenvolvimento com modos de administração alternativos (por ex., injeção subcutânea) e novos alvos podem superar as limitações da terapia de reposição de CFC padrão (ou seja, necessidade de administração intravenosa, meia-vida curta, risco de formação de inibidores). Esses tratamentos emergentes oferecem perfis farmacocinéticos (PK) muito melhores com um ônus de administração muito baixo (por ex., administração mensal); portanto, podem ajudar a reduzir o ônus do tratamento e aumentar a aderência. Esses tratamentos são discutidos no Capítulo 5: Agentes Hemostáticos, no Capítulo 6: Profilaxia na Hemofilia e no Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação.
- O desenvolvimento de terapias gênicas para hemofilia progrediu de modo considerável, com o provável registro de produto em um futuro próximo. Vários estudos clínicos em indivíduos com hemofilia A e B demonstraram sucesso, com um perfil de segurança favorável até o momento.^{21,22}
- A terapia gênica deve permitir que alguns hemofílicos almejem e obtenham resultados de saúde e qualidade de vida muito melhores em comparação àqueles que podem ser obtidos com os tratamentos para hemofilia atualmente disponíveis. Isso exigirá a avaliação por meio de um acompanhamento em longo prazo como parte de estudos clínicos e registros.
- Devido aos avanços contínuos que estão transformando o panorama terapêutico da hemofilia, é importante estabelecer sistemas para monitorar constantemente os desenvolvimentos em terapias gênicas e emergentes para hemofilia e disponibilizá-los assim que possível após a aprovação pelas autoridades regulatórias.
- Ver o Capítulo 5: Agentes Hemostáticos, o Capítulo 6: Profilaxia na Hemofilia e o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação.

1.3 | Princípio 3: Serviços laboratoriais e diagnóstico genético da hemofilia

Diagnóstico e exames laboratoriais

- O diagnóstico e o tratamento da hemofilia requerem o acesso a unidades laboratoriais equipadas com os recursos apropriados e a competência para realizar com exatidão os ensaios de fatores e outros testes de coagulação.
- A pesquisa e os testes de desenvolvimento de inibidores, no momento a complicação mais séria da hemofilia, são cruciais em qualquer programa de tratamento abrangente de hemofilia para permitir o fornecimento de tratamento médico e a erradicação de inibidores²³; contudo, a maioria dos centros no mundo não teria capacidade para teste de inibidores.
- Em muitos países com recursos limitados, os centros e hospitais não dispõem de tecnologias e capacidades apropriadas para o diagnóstico de hemofilia. Portanto, o desenvolvimento ou a otimização dos laboratórios existentes com capacidade de realizar testes de coagulação com garantia de qualidade constitui uma prioridade importante nesses países.⁸
- Os laboratórios de coagulação devem contar com uma equipe laboratorial bem treinada e recursos apropriados, incluindo reagentes adequados e facilmente disponíveis.
- Idealmente, os laboratórios de coagulação devem ser capazes de oferecer serviços 24 horas para testes de coagulação e ensaios de fatores e ser capazes de realizar ensaios de inibidores de modo oportuno.⁶
- É essencial manter uma boa comunicação entre o laboratório e a equipe clínica que solicitar os exames para garantir que os ensaios apropriados sejam realizados e que os resultados relatados sejam avaliados do modo correto e bem compreendidos.²⁴
- Todos os laboratórios de coagulação devem incluir programas de garantia de qualidade e ser submetidos a uma avaliação externa da qualidade.
- Ver o Capítulo 3: Diagnóstico e Monitoramento Laboratorial — Garantia de Qualidade.

Avaliação genética da hemofilia

- A avaliação genética da hemofilia é importante para definir a biologia da doença, estabelecer o diagnóstico em casos difíceis, prever o risco de desenvolvimento de inibidores e fornecer um diagnóstico pré-natal, se desejado. Sempre que possível, uma análise do genótipo deve ser oferecida a todos os pacientes com hemofilia.⁹ (Ver o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia e o Capítulo 3: Diagnóstico e Monitoramento Laboratorial.)
- Nem sempre os testes genéticos identificam a variante subjacente associada ao fenótipo. O

aconselhamento genético de um indivíduo com hemofilia encaminhado para teste genético deve destacar essa possibilidade.

- A oportunidade de discussão dos resultados da análise genética entre as equipes clínicas e laboratoriais envolvidas constitui um aspecto essencial do serviço de diagnóstico genético.
- Os avanços nas tecnologias de genética molecular estão sendo rotineiramente integrados a muitos laboratórios de diagnóstico genético. A triagem completa do gene F8 ou F9 é realizada por reação em cadeia da polimerase (PCR) e sequenciamento de Sanger, ou por sequenciamento de última geração.²⁵⁻²⁹ O uso dessas técnicas está evoluindo e aumentando em nível internacional. A abordagem e o uso de uma técnica específica dependem da competência técnica e dos recursos disponíveis. O aconselhamento genético deve incluir uma discussão abrangente sobre a possibilidade de achados incidentais em outros genes além de F8 ou F9, dependendo dos métodos usados para a avaliação.
- Ver o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia, o Capítulo 3: Diagnóstico e Monitoramento Laboratorial, o Capítulo 4: Avaliação Genética, o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação e o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo.

1.4 | Princípio 4: Educação e treinamento em cuidados para hemofilia

Recrutamento de especialistas médicos

- Uma vez que a hemofilia é um distúrbio raro, no qual a disponibilidade de cuidados especializados representa um determinante crucial do ônus da doença³⁰, o recrutamento e o treinamento de médicos especialistas no manejo da hemofilia são essenciais para estabelecer, manter e promover cuidados padrão para reduzir a morbidade e a mortalidade entre os hemofílicos, tanto em países com recursos adequados quanto naqueles com limitações de recursos.
- O recrutamento de médicos, hematologistas e cientistas na área de trombose e hemostasia para o campo da hemofilia é essencial para garantir um atendimento médico sustentado, de alta qualidade, juntamente com o recrutamento de especialistas médicos laboratoriais, enfermeiros, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e outros especialistas musculoesqueléticos (por ex., cirurgiões ortopédicos, reumatologistas e fisiatras), dentistas e conselheiros psicossociais. Todos representam uma parte integral dos cuidados abrangentes multidisciplinares para hemofilia e requerem uma educação especializada

e desenvolvimento constantes para a prática nesse campo.

- Também é importante a educação sobre hemofilia para especialistas colaboradores, necessária para ajudar a abordar questões médicas e de saúde específicas que possam surgir em alguns pacientes.
- Oportunidades de mentoria e bolsas de pesquisa constituem meios valiosos e efetivos para atrair e reter novos profissionais de saúde para o campo da hemofilia.
- Uma abordagem coordenada para promover a competência clínica em hemofilia (ou seja, programas de educação continuada, treinamento e bolsas) com base nas necessidades e prioridades locais, regionais e/ou nacionais fornecerá as bases para sustentar e melhorar os cuidados padrão.
- A colaboração entre os centros de hemofilia em países com recursos limitados e recursos adequados e o suporte de órgãos especializados estabelecidos constituem caminhos efetivos para promover os conhecimentos, a competência e os padrões de cuidados em hemofilia.⁸
- A WFH atua em muitos países do mundo para ajudar a desenvolver e expandir as capacidades locais, regionais e nacionais de diagnóstico laboratorial e tratamento da hemofilia por meio de seu programa de compartilhamento de recursos médicos, programa de auxílio humanitário³¹ e seminários de educação multidisciplinar e treinamento para profissionais de saúde.³²
- Ver o Princípio 7: Cuidados Multidisciplinares para Hemofilia e o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia.

1.5 | Princípio 5: Pesquisa clínica e epidemiológica

- Pesquisas baseadas em evidências sobre hemofilia são extremamente necessárias, mas são prejudicadas por dificuldades significativas decorrentes do pequeno tamanho da população de pacientes.
- Uma vez que a maioria dos aspectos do manejo clínico da hemofilia é empírica e desprovida de evidências de alto nível, são necessários estudos bem desenhados para gerar as evidências necessárias para a avaliação da prática atual.⁸ Um programa básico mútuo, como a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (ICF) da OMS, garante que as disciplinas sejam conectadas pelo mesmo modelo.
- Devido às diferenças de prioridades na prática ao redor do mundo, é importante promover pesquisas clínicas localmente relevantes.
- A padronização da avaliação de resultados permitirá comparações significativas entre estudos.³³

- As áreas prioritárias para pesquisa clínica em hemofilia incluem otimização da terapia de reposição de fatores de coagulação, melhor compreensão e prevenção da formação de inibidores e coleta de dados clínicos sobre os tratamentos existentes para hemofilia e práticas clínicas, tratamentos mais recentes como CFCs de meia-vida estendida e produtos hemostáticos não relacionados a fatores e possíveis terapias gênicas.
- Os registros de pacientes, com colaboração nacional e internacional entre centros e países, representam um modo efetivo para agrupar os dados e obter o tamanho da amostra necessário para a condução de pesquisas clínicas sobre distúrbios raros como a hemofilia.
- O Registro Mundial de Distúrbios Hemorrágicos da WFH permite que os pesquisadores abordem questões importantes sobre o tratamento dos pacientes, comparem os níveis de cuidados específicos do país e utilizem as evidências para lutar por melhores cuidados para hemofilia.¹³
- Ver o Capítulo 5: Agentes Hemostáticos, o Capítulo 6: Profilaxia na Hemofilia, o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação e o Capítulo 11: Avaliação dos Resultados.

1.6 | Princípio 6: Tratamento agudo e de emergência para sangramentos

- Em situações críticas, os hemofílicos precisam ter acesso imediato a medicamentos e tratamentos de emergência, assim como cuidado especializado nos prontos-socorros de hospitais.⁶ A falta de experiência e conhecimento sobre o manejo da hemofilia entre os profissionais médicos, em particular nos prontos-socorros, pode provocar complicações relacionadas ao tratamento sérias.^{8,34}
- Portanto, é essencial estabelecer sistemas que permaneçam acessíveis em tempo integral para o manejo das complicações agudas da hemofilia que podem ocasionar perda da vida ou de um membro.⁸
- Os centros de tratamento devem desenvolver protocolos para cuidados de emergência de hemofílicos, incluindo aqueles com inibidores, que incluam o manejo de complicações agudas sérias como hemorragia intracraniana (HIC) e outros tipos de hemorragia interna importante e trauma.⁸ (Ver o Princípio 9: Manejo de Pacientes com Inibidores.)
- Os hemofílicos não devem ficar esperando no pronto-socorro e devem ser avaliados imediatamente, mesmo no caso de complicações menos sérias, que podem apresentar uma deterioração durante a espera. A intervenção imediata é mandatória.⁸
- Os médicos de atenção primária e a equipe do HTC devem estar preparados para o atendimento

de situações de emergência e para fornecer aconselhamento e suporte especializado sem demora.⁶

- O uso de bancos de dados on-line nacionais ou do WBDR para capturar dados relacionados ao tratamento e à saúde dos pacientes permite um melhor manejo agudo e em longo prazo dos hemofílicos e o uso de dispositivos móveis digitais permite que os pacientes registrem seus sangramentos e transmitam as informações a seu HTC em tempo real.⁸
- Ver o Princípio 7: Cuidados Multidisciplinares para Hemofilia e o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia.

1.7 | Princípio 7: Cuidados Multidisciplinares para Hemofilia

- O cuidado ideal para hemofílicos, especialmente aqueles com formas graves do distúrbio, requer tratamento e cuidados abrangentes fornecidos por uma equipe multidisciplinar de especialistas.
- As prioridades no tratamento e nos cuidados para garantir os melhores resultados em termos de saúde e qualidade de vida para os hemofílicos incluem ^{6,8}:
 - prevenção de sangramento e lesão articular;
 - manejo imediato de episódios hemorrágicos, incluindo fisioterapia e reabilitação no acompanhamento;
 - cuidados emergenciais apropriados;
 - manejo adequado da dor;
 - manejo de complicações musculoesqueléticas e desenvolvimento de inibidores;
 - manejo de comorbidades;
 - avaliação e suporte psicossocial regular, quando necessário; e
 - educação contínua sobre o tratamento e autocuidados para pessoas e famílias que convivem com a hemofilia.

Automanejo e empoderamento dos pacientes

- O automanejo, ou seja, a capacidade de os pacientes assumirem o manejo diário de sua saúde e seus cuidados de saúde,⁵ é essencial na hemofilia. Os hemofílicos devem ser competentes no controle de sintomas hemorrágicos para preservarem sua saúde, integridade articular e independência funcional.² O automanejo permite que minimizem as consequências do distúrbio em curto e longo prazo e pode ajudar a proporcionar uma sensação de normalidade e controle.³⁵
- Os principais componentes do automanejo na hemofilia incluem ³⁵:
 - reconhecimento de sangramentos;

- manutenção de um registro de sangramentos e tratamento;
 - autoadministração de CFCs ou outros produtos hemostáticos;
 - autocuidados (ou seja, nutrição e aptidão física) e controle de medicamentos (ou seja, manutenção de registros, rotinas de tratamento, manutenção de suprimento terapêutico adequado, armazenamento adequado, reconstituição e administração dos produtos para tratamento);
 - manejo da dor;
 - manejo do risco; e
 - participação no relato e documentação da evolução.
- As organizações de defesa dos pacientes têm um papel importante na promoção dos cuidados para hemofilia ao redor do globo. Portanto, essas organizações devem ser encorajadas e apoiadas para abordar os aspectos dos cuidados que não são cobertos pelo sistema de saúde, incluindo a ênfase no empoderamento dos pacientes e o trabalho com outras agências para promover os cuidados.
 - Ver o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia, Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas, Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação, Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo e o Capítulo 10: Complicações Musculoesqueléticas.

Transição de cuidados pediátricos para adultos

- A transição dos cuidados pediátricos para adultos, durante a qual adolescentes e adultos jovens com hemofilia assumem gradualmente a responsabilidade por sua própria saúde e pelo manejo da hemofilia, pode ser um desafio para os pacientes e suas famílias.³⁶
- A aderência ao tratamento é um desafio importante em dois pontos de transição: quando jovens hemofílicos passam para a auto-infusão e, novamente, quando saem de casa e assumem a total responsabilidade pelo autocuidado.³⁷
- Portanto, os cuidados abrangentes para hemofilia devem incluir uma abordagem escrupulosa para a transição dos cuidados, que começa no início da adolescência³⁸ e favorece o desenvolvimento das habilidades de autoeficácia e automanejo dos jovens, incluindo a tolerância psicossocial.³⁷
- Profissionais de saúde voltados a pacientes pediátricos e adultos devem estar comprometidos em considerar as necessidades individuais dos pacientes e suas famílias para garantir uma transição suave e garantir o melhor cuidado possível durante esse período.³⁶
- O envolvimento de adolescentes e seus cuidadores no início do processo de transição permite que haja

tempo para a aceitação e melhor compreensão da transição do modelo de cuidado pediátrico para o adulto, assim como a realocação associada das responsabilidades pelo manejo da saúde e tomada de decisão médica.³⁹

- Ver o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia — Transição de Cuidados Pediátricos para Adultos e o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo — Aspectos Psicossociais.

1.8 | Princípio 8: Terapia de reposição regular (profilaxia)

- Os cuidados padrão para todos os pacientes com hemofilia grave consiste na terapia de reposição regular (profilaxia) com CFCs ou outros produtos hemostáticos para prevenir sangramentos, introduzida no início da vida (antes dos 3 anos de idade) para prevenir complicações musculoesqueléticas provocadas por sangramentos articulares e musculares recorrentes.⁴⁰
- A terapia de reposição de fatores de coagulação episódica (“por demanda”) já não deve ser considerada como uma opção terapêutica em longo prazo.
- A implementação de programas de profilaxia domiciliares aumenta a aderência e permite que os hemofílicos tenham vidas relativamente normais. Esses programas devem ser acompanhados pela educação de pacientes, famílias e profissionais de saúde sobre os benefícios da profilaxia e a importância da aderência aos regimes terapêuticos.^{35,37,41}
- A profilaxia em crianças pequenas pode ser a melhor maneira de um país começar a implementar a profilaxia universal para hemofílicos.⁸
- Ver o Capítulo 6: Profilaxia na Hemofilia e o Capítulo 10: Complicações Musculoesqueléticas.

1.9 | Princípio 9: Manejo de pacientes com inibidores

- A vigilância sistemática para inibidores e o manejo abrangente de inibidores devem ser implementados para indivíduos com hemofilia A,²³ em particular quando os pacientes apresentam o maior risco durante suas primeiras 20 exposições a CFCs (com uma exposição definida como todos os CFCs administrados em um período de 24 horas 8,42) e em seguida até 75 exposições.⁴³
- Atualmente, a erradicação de inibidores é obtida de modo mais adequado pela terapia de indução de tolerância imunológica (ITI).
- Os pacientes que desenvolverem inibidores devem ter acesso a ITI e a agentes hemostáticos adequados

para controle de sangramentos, assim como intervenções cirúrgicas, se necessário, em centros especializados com experiência relevante.^{9,23}

- Agentes de bypass e outros produtos terapêuticos adequados devem estar disponíveis para pacientes que não responderem a doses otimizadas de fatores ou ITI.^{23,40,44}
- Devido aos custos e outras limitações das modalidades terapêuticas atuais, são necessárias pesquisas e inovações na prevenção e tratamento de inibidores.⁸
- Ver o Capítulo 5: Agentes Hemostáticos e o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação.

1. 10 | Princípio 10: Manejo de complicações musculoesqueléticas

- A prevenção e o tratamento de complicações musculoesqueléticas em hemofílicos são importantes para sua saúde, autonomia e qualidade de vida.
- Em todos os casos de sangramento musculoesquelético, o tratamento adequado em geral exige uma combinação de terapia de reposição de fatores de coagulação e fisioterapia com um fisioterapeuta experiente para obter uma recuperação funcional completa.⁴⁵
- Os hemofílicos também devem ter acesso a especialistas musculoesqueléticos (ou seja, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, fisiatra, especialista em medicina física/reabilitação, reumatologista, ortopedista, cirurgião ortopédico) com experiência em hemofilia, com avaliações musculoesqueléticas anuais e monitoramento longitudinal de suas evoluções musculoesqueléticas e medidas preventivas ou corretivas quando houver necessidade.
- Intervenções cirúrgicas podem ser necessárias para complicações musculoesqueléticas se as medidas não cirúrgicas não fornecerem um alívio satisfatório da dor e melhora da função. Os cirurgiões ortopédicos devem ter um treinamento específico no manejo cirúrgico de pacientes com hemofilia.
- Ver o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia e o Capítulo 10: Complicações Musculoesqueléticas.

1. 11 | Princípio 11: Manejo de condições específicas e comorbidades

- Complicações específicas e aspectos do manejo podem afetar os hemofílicos e suas famílias em diferentes estágios da vida. O tratamento e o cuidado dessas condições devem ser estabelecidos como parte dos programas nacionais de hemofilia.

Portadoras de hemofilia

- Algumas portadoras de hemofilia apresentam problemas hemorrágicos, incluindo hemorragias articulares, de modo semelhante aos homens; além disso, podem apresentar problemas específicos para mulheres, como sangramento menstrual prolongado ou intenso⁴⁶⁻⁴⁹. Considera-se que as portadoras sintomáticas tenham hemofilia leve ou moderada. Portanto, é importante incluir um ginecologista na equipe de cuidados abrangentes para o manejo das portadoras.
- As portadoras podem sofrer um impacto significativo em vários aspectos de suas vidas e, como consequência, necessitam de cuidados especializados específicos para questões reprodutivas, incluindo aconselhamento genético, teste genético, diagnóstico e planejamento pré-natal, teste do recém-nascido e aconselhamento psicossocial.
- Ver o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo — Portadoras.

Cirurgias e outros procedimentos invasivos

- Cirurgias e outros procedimentos invasivos acarretam riscos específicos para pacientes com hemofilia; contudo, esses procedimentos podem ser realizados com segurança se um suporte laboratorial adequado, planejamento pré-operatório cuidadoso e hemostasia apropriada com quantidades suficientes de CFCs e outros produtos hemostáticos forem fornecidos durante e após a cirurgia, assim como uma recuperação pós-operatória e reabilitação ideais.
- Portanto, os centros de tratamento e os hospitais devem estabelecer protocolos para garantir que hemofílicos, com ou sem inibidores, tenham acesso rápido a esses serviços, tanto em situações de cirurgia aguda quanto eletiva.
- Ver o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo — Cirurgia e Procedimentos Invasivos.

Manejo de comorbidades

- A melhor expectativa de vida na hemofilia levou a um maior interesse em distúrbios relacionados à idade, com doença cardiovascular, hipertensão e outros fatores de risco cardiovascular relatados cada vez mais em adultos com hemofilia.⁵⁰⁻⁵⁴
- O tratamento das comorbidades, em especial as doenças cardiovasculares, é um dos desafios mais importantes.⁵⁰
- Embora a maior parte das evidências sugira que a hemofilia, no mínimo em sua forma grave, oferece uma proteção parcial contra o infarto do miocárdio,

AVC e tromboembolismo venoso, os fatores de risco cardiovascular típicos ainda podem estar presentes e causar doença apesar do defeito de coagulação.^{50,55}

- Os hemofílicos têm uma propensão igual ou até maior à obesidade, hipertensão e diabetes que a população geral.⁵⁰
- São necessárias estratégias preventivas para identificar hemofílicos que apresentem um maior risco de desenvolvimento de doença cardiovascular na vida adulta.⁵⁶
- Ver o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo — Comorbidades.

Questões médicas com o envelhecimento

- Conforme envelhecem, os hemofílicos necessitam de educação e estratégias preventivas para reduzir os riscos e o impacto das morbidades relacionadas à idade.
- A equipe de hemofilia deve estar intimamente envolvida no planejamento e manejo dos cuidados especializados para hemofílicos com comorbidades e quaisquer complicações relacionadas à idade para facilitar uma consultoria próxima e a combinação dos planos de tratamento.
- Hemofílicos idosos devem ser tratados do mesmo modo que seus pares na população geral, com exceção da correção adicional necessária da hemostasia comprometida com CFCs.⁵⁰
- Os serviços especializados devem conhecer bem o manejo de sangramentos e as exigências terapêuticas específicas dos hemofílicos.⁸
- Ver o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo — Questões médicas com o envelhecimento.

Manejo de infecções transmitidas por transfusão

- As infecções transmitidas por transfusão, em particular aquelas associadas aos vírus da imunodeficiência humana e da hepatite C, representavam complicações importantes no tratamento da hemofilia no passado.
- É absolutamente imperativo garantir que os produtos da terapia de reposição atual sejam bem testados e submetidos à inativação viral para evitar qualquer possibilidade de transmissão dessas infecções.
- Embora o manejo dessas condições não seja abordado subsequentemente nessas diretrizes, em vista da efetividade dos tratamentos antivirais atuais para essas duas condições, é importante que os serviços relevantes estejam universalmente acessíveis a todos os pacientes hemofílicos que precisarem deles.⁵⁷

1.12 | Princípio 12: Avaliação da evolução

- No manejo de hemofilia, a avaliação da evolução refere-se ao uso de ferramentas específicas projetadas para monitorar o curso da doença em um indivíduo e medir as consequências da doença e seu tratamento (ou seja, efetividade do tratamento hemostático e complicações associadas).³³
- Para garantir que todas as consequências do distúrbio sejam avaliadas, a avaliação da evolução deve seguir o modelo ICF da OMS.^{58,59}
- Uma avaliação padronizada e validada da evolução é necessária para o manejo clínico de pacientes individuais, para avaliar a qualidade dos cuidados fornecidos e para fins de pesquisa ou defesa.³³
- O indicador mais importante da eficácia do tratamento hemostático é a frequência de sangramentos, em particular sangramentos articulares e musculares. A frequência de sangramentos é o principal parâmetro para decisões terapêuticas e também é usada como um indicador da evolução musculoesquelética em longo prazo.⁶
- Nos cuidados para hemofilia, o impacto dos sangramentos sobre o sistema musculoesquelético e outros sistemas é medido em vários domínios, incluindo a estrutura e função do corpo e atividades e participação. Todos esses domínios podem ser afetados por fatores contextuais, incluindo fatores ambientais, pessoais e econômicos.³³
- Múltiplas ferramentas clínicas e radiológicas são usadas para avaliar o estado das articulações e grupos musculares específicos. As mensurações de atividades e participação são relatadas pelos próprios pacientes ou observadas.^{6,60}
- O desenvolvimento contínuo de ferramentas de mensuração e avaliação específicas para hemofilia oferece oportunidades para que médicos e pacientes entendam e avaliem melhor a natureza dos comprometimentos e limitações funcionais associadas à condição.^{8,60}
- Nos últimos anos, as autoridades sanitárias, incluindo os órgãos de avaliação de tecnologia de saúde, estão dependendo cada vez mais de dados de resultados relatados pelos pacientes para avaliar os benefícios das intervenções de saúde.⁶¹
- Apesar da disponibilidade de diversas opções de avaliação, um conjunto central de medidas para avaliação da evolução na hemofilia ainda precisa ser definido. Idealmente, esse conjunto central seria aplicável às realidades clínicas e culturais do manejo da hemofilia no mundo todo.^{12,13}
- Ver o Capítulo 11: Avaliação dos Resultados.

REFERÊNCIAS

1. WHO Hereditary Diseases Programme. Report of a Joint WHO/ WFH Meeting on the Possibilities for the Prevention and Control of Haemophilia, Geneva, 26-28 March 1990. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1990. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/60986>. Accessed January 14, 2020.
2. WHO Human Genetics Programme. Delivery of Treatment for Haemophilia: Report of a Joint WHO/ WFH/ISTH Meeting, London, United Kingdom, 11–13 February 2002. London, UK: World Health Organization; 2002. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67792>. Accessed January 14, 2020.
3. World Health Organization. The World Health Report 2003: Shaping the Future. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003. https://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf?ua=1. Accessed January 14, 2020.
4. Global Conference on Primary Health Care. Global Conference on Primary Health Care: Declaration of Astana. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. <https://www.who.int/docs/default-source/primary-health/declaration/gcphc-declaration.pdf>. Accessed January 14, 2020.
5. WHO Regional Office for Europe, Health Services Delivery Programme. Integrated Care Models: An Overview (Working Document). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016. <https://web-prod.who.int/primary-health/conference-phc/declaration>. Accessed January 14, 2020.
6. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14(2):361-374.
7. Evatt BL, Robillard L. Establishing haemophilia care in developing countries: using data to overcome the barrier of pessimism. *Haemophilia*. 2000;6(3):131-134.
8. Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia*. 2018;24(3):366-375.
9. Council of Europe, Committee of Ministers. Resolution CM/ Res(2017)43 on Principles Concerning Haemophilia Therapies (Replacing Resolution CM/Res(2015)3). Council of Europe, Committee of Ministers: Strasbourg, France; 2017. https://www.edqm.eu/sites/default/files/resolution_cm_res_2017_43_on_principles_concerning_haemophilia_therapies.pdf. Accessed November 14, 2019.
10. Evatt B. Guide to Developing a National Patient Registry. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2005. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1288.pdf>. Accessed November 14, 2019.
11. Keipert C, Hesse J, Haschberger B, et al. The growing number of hemophilia registries: quantity vs. quality. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(5):492-501.
12. Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018;24(3):e113-e116.
13. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia website; 2019. <https://www.wfh.org/en/or-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry>. Accessed October 22, 2019.
14. Stoffman J, Andersson NG, Branchford B, et al. Common themes and challenges in hemophilia care: a multinational perspective. *Hematology*. 2019;24(1):39-48.
15. European Medicines Agency, Pharmacovigilance and Epidemiology and Regulatory and Science Management Departments. Report on Haemophilia Registries—Workshop 8 June 2018. London, UK: European Medicines Agency; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/report-haemophilia-registries-workshop_en.pdf. Accessed April 18, 2020.
16. Farrugia A. Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2017. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1271.pdf>. Accessed November 14, 2019.
17. O'Mahony B. Guide to National Tenders for the Purchase of Clotting Factor Concentrates. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2015. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1294.pdf>. Accessed October 24, 2019.
18. Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, et al. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage—the MUSFIH study. *Haemophilia*. 2017;23(4):538-546.
19. van den Berg HM. From treatment to prevention of bleeds: what more evidence do we need? *Haemophilia*. 2017;23(4):494-496.
20. World Federation of Hemophilia. WFH Online Registry of Clotting Factor Concentrates. Montreal: World Federation of Hemophilia; 2019. <https://elearning.wfh.org/resource/online-cfc-registry/>. Accessed September 25, 2019.
21. Pasi KJ, Rangarajan S, Mitchell N, et al. Multiyear follow-up of AAV5-hF VIII-SQ gene therapy for hemophilia A. *N Engl J Med*. 2020;382(1):29-40.
22. George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2215-2227.
23. Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, et al. European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):66.

24. Van den Bossche D, Peerlinck K, Jacquemin M. New challenges and best practices for the laboratory monitoring of factor VIII and factor IX replacement. *Int J Lab Hematol*. 2018;40 (Suppl 1):21-29.
25. Al-Allaf FA, Abduljaleel Z, Bogari NM, et al. Identification of six novel factor VIII gene variants using next generation sequencing and molecular dynamics simulation. *Acta Biochim Pol*. 2019;66(1):23-31.
26. Al-Allaf FA, Taher MM, Abduljaleel Z, et al. Molecular analysis of factor VIII and factor IX genes in hemophilia patients: identification of novel mutations and molecular dynamics studies. *J Clin Med Res*. 2017;9(4):317-331.
27. Li T, Miller CH, Driggers J, Payne AB, Ellingsen D, Hooper WC. Mutation analysis of a cohort of US patients with hemophilia B. *Am J Hematol*. 2014;89(4):375-379.
28. Lyu C, Xue F, Liu X, et al. Identification of mutations in the F8 and F9 gene in families with haemophilia using targeted high-throughput sequencing. *Haemophilia*. 2016;22(5):e427-e434.
29. Manderstedt E, Nilsson R, Lind-Hallden C, Ljung R, Astermark J, Hallden C. Targeted re-sequencing of F8, F9 and VWF: characterization of Ion Torrent data and clinical implications for mutation screening. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0216179.
30. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med*. 2019;171(8):540-546.
31. Pierce GF, Haffar A, Ampartzidis G, et al. First-year results of an expanded humanitarian aid programme for haemophilia in resource-constrained countries. *Haemophilia*. 2018;24(2):229-235.
32. Giangrande PL, Black C. World Federation of Haemophilia programs in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):555-560.
33. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*. 2017;23(1):11-24.
34. Fowler H, Lacey R, Keaney J, Kay-Jones C, Martlew V, Thachil J. Emergency and out of hours care of patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(3):e126-e131.
35. Khair K, Meerabeau L, Gibson F. Self-management and skills acquisition in boys with haemophilia. *Health Expect*. 2015;18(5):1105-1113.
36. Breakey VR, Ignas DM, Warias AV, White M, Blanchette VS, Stinson JN. A pilot randomized control trial to evaluate the feasibility of an Internet-based self-management and transitional care program for youth with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(6):784-793.
37. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
38. Breakey VR, Blanchette VS, Bolton-Maggs PH. Towards comprehensive care in transition for young people with haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(6):848-857.
39. Croteau SE, Padula M, Quint K, D'Angelo L, Neufeld EJ. Center-based quality initiative targets youth preparedness for medical independence: HEMO-Milestones tool in a comprehensive hemophilia clinic setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63 (3):499-503.
40. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood*. 2019;133(5):389-398.
41. Schrijvers LH, Schuurmans MJ, Fischer K. Promoting self-management and adherence during prophylaxis: evidence-based recommendations for haemophilia professionals. *Haemophilia*. 2016;22(4):499-506.
42. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
43. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134(3):317-320.
44. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
45. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):136-145.
46. Paroskie A, Gailani D, DeBaun MR, Sidonio RF Jr. A cross-sectional study of bleeding phenotype in haemophilia A carriers. *Br J Haematol*. 2015;170(2):223-228.
47. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):29-36.
48. Osooli M, Donfield SM, Carlsson KS, et al. Joint comorbidities among Swedish carriers of haemophilia: a register-based cohort study over 22 years. *Haemophilia*. 2019;25(5):845-850.
49. Radic CP, Rossetti LC, Abelleiro MM, et al. Phenotype-genotype correlations in hemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(4):530-539.
50. Zimmermann R, Staritz P, Huth-Kuhne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: a focus on cardiology. *Thromb Res*. 2014;134(Suppl 1):S48-S52.

51. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114(26):5256-5263.
52. Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. *Semin Hematol*. 2016;53(1):35-39.
53. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:41-47.
54. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(5):402-406.
55. Sood SL, Cheng D, Ragni M, et al. A cross-sectional analysis of cardiovascular disease in the hemophilia population. *Blood Adv*. 2018;2(11):1325-1333.
56. Alperstein W, Corrales-Medina FF, Tamariz L, Palacio AM, Davis JA. Prevalence of hypertension (HTN) and cardiovascular risk factors in a hospitalized pediatric hemophilia population. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(3):196-199.
57. Makris M, Konkle BA. Hepatitis C in hemophilia: time for treatment for all. *Haemophilia*. 2017;23(2):180-181.
58. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). World Health Organization; 2001. <https://www.who.int/classifications/icf/en/>. Accessed November 5, 2019.
59. Poonnoose PM, Srivastava A. Outcome assessment in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*. 3rd ed. New York, United States: Blackwell Publishing Ltd; 2019:253-261.
60. Konkle BA, Skinner M, Lorio A. Hemophilia trials in the twenty-first century: defining patient important outcomes. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(2):184-192.
61. Porter I, Goncalves-Bradley D, Ricci-Cabello I, et al. Framework and guidance for implementing patient-reported outcomes in clinical practice: evidence, challenges and opportunities. *J Comp Eff Res*. 2016;5(5):507-519.

INFORMAÇÕES DE SUPORTE

Outras informações de suporte podem ser encontradas on-line na seção Informações de Suporte.

2 CUIDADOS ABRANGENTES PARA HEMOFILIA

Elena Santagostino¹ | Alison Dougall² | Mathieu Jackson³ | Kate Khair⁴ | Richa Mohan⁵ | Kim Chew⁶ | Augustas Nedzinskas⁷ | Margareth C. Ozelo⁸ | H. Marijke van den Berg⁹ | Glenn F. Pierce¹⁰ | Alok Srivastava¹¹

1. Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Centre, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Cà Granda Foundation, Maggiore Hospital Policlinico, Milão, Itália, e Sobi, Basileia, Suíça
2. Special Care Dentistry Division of Child and Public Dental Health, School of Dental Science, Trinity College Dublin, Dublin Dental University Hospital, Dublin, Irlanda
3. Centre of Excellence on Partnership with Patients and the Public, Université de Montréal, Montreal, QC, Canadá
4. Centre for Outcomes and Experience Research in Child Health, Illness and Disability Research Unit (ORCHID) e Great Ormond Street Hospital for Children, Londres, Reino Unido
5. Empowering Minds Society for Research and Development, Nova Delhi, Índia
6. Kuala Lumpur, Malásia
7. Ariogala, Lituânia
8. INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brasil
9. PedNet Haemophilia Research Foundation, Baarn, Países Baixos
10. Federação Mundial de Hemofilia, Montreal, QC, Canadá
11. Departamento de Hematologia, Christian Medical College, Vellore, Índia

Todas as declarações identificadas como recomendações são baseadas em consenso, o que é indicado por CB.

2.1 | Introdução

- A hemofilia é um distúrbio hemorrágico congênito raro ligado ao cromossomo X, caracterizado por uma deficiência do fator de coagulação VIII (FVIII), chamada de hemofilia A, ou do fator IX (FIX), chamada de hemofilia B. As deficiências de fatores são o resultado de variantes patogênicas nos genes de fatores de coagulação F8 e F9.
- As melhores estimativas de prevalência da hemofilia, com base nos dados disponíveis do registro nacional de pacientes mais confiável e nos recentes levantamentos anuais globais da Federação Mundial de Hemofilia (WFH), indicam que o número esperado de homens com hemofilia no mundo todo corresponde a 1.125.000, cuja maioria permanece sem um diagnóstico, incluindo uma estimativa de 418.000 homens com hemofilia grave.¹

Hemofilia A e B

- A hemofilia A é muito mais comum que a hemofilia B. Estima-se que a hemofilia A represente 80%-85% de todos os casos de hemofilia; estima-se que a hemofilia B represente 15%-20% de todos os casos de hemofilia. A prevalência estimada no nascimento corresponde a 24,6 casos por 100.000 indivíduos do sexo masculino para todas as gravidades de hemofilia A (9,5 casos para hemofilia A grave) e 5,0

casos por 100.000 indivíduos do sexo masculino para todas as gravidades de hemofilia B (1,5 casos para hemofilia B grave).¹

- A hemofilia geralmente é herdada por um cromossomo X com uma mutação no gene F8 ou F9. Contudo, os genes F8 e F9 são propensos a novas mutações e cerca de 30% de todos os casos são resultantes de variantes genéticas espontâneas. Estudos prospectivos relatam que mais de 50% das pessoas com hemofilia grave recém-diagnosticada não têm uma história familiar prévia de hemofilia.^{2,3}
- A hemofilia geralmente afeta apenas os homens, que herdam um cromossomo X materno afetado. Mulheres hemofílicas (FVIII ou FIX < 40 UI/dL) são raras; nesses casos, os dois cromossomos X são afetados ou um é afetado e o outro é inativo. Uma mulher com um cromossomo X afetado é chamada de portadora de hemofilia.⁴
- Hemorragias, complicações musculoesqueléticas e outras sequelas da hemofilia normalmente ocorrem em homens hemofílicos, mas também podem ocorrer em uma proporção de mulheres portadoras. Uma vez que os níveis basais de fatores em portadoras podem estar normais ou reduzidos de modos variáveis, os sintomas e as complicações da hemofilia são menos comuns em mulheres e muitas vezes são ignorados e pouco diagnosticados; sangramentos articulares em portadoras com frequência não são reconhecidos, levando a evoluções mais desfavoráveis em decorrência de problemas articulares não diagnosticados. É necessário

um melhor diagnóstico e manejo dos problemas hemorrágicos em portadoras. (Ver o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo — Portadoras.)

Diagnóstico clínico

- Deve-se suspeitar de hemofilia em indivíduos que apresentem uma história de qualquer um desses sintomas:
 - contusão fácil;
 - sangramento “espontâneo” (ouseja, sangramento sem um motivo aparente/conhecido), em particular nas articulações, músculos e tecidos moles;
 - sangramento excessivo após trauma ou cirurgia.
- Os sintomas iniciais de sangramento articular em crianças muito novas constituem um indicador fundamental de hemofilia grave.⁵ (Ver também “Manifestações hemorrágicas” a seguir.)
- Se houver suspeita de hemofilia, o médico deve obter a história de sangramentos do paciente e uma história familiar de sangramentos anormais ou inexplicados apresentados por qualquer irmão ou parentes do sexo masculino pelo lado materno (ou seja, primo, tio ou avô do lado materno) para determinar os padrões de herança e auxiliar no diagnóstico.
- O diagnóstico correto de hemofilia é essencial para orientar o manejo adequado. Um diagnóstico definitivo de hemofilia é baseado em um ensaio de fator que demonstre a deficiência de FVIII ou FIX.
- Ver o Capítulo 3: Diagnóstico e Monitoramento Laboratorial e o Capítulo 4: Avaliação Genética.

Manifestações hemorrágicas

- O fenótipo característico da hemofilia consiste na tendência a sangramentos. A gravidade das

manifestações hemorrágicas na hemofilia em geral está correlacionada ao grau de deficiência do fator de coagulação (ver a Tabela 2-1).

- Indivíduos com hemofilia leve podem não apresentar necessariamente problemas hemorrágicos anormais ou prolongados até sofrerem um trauma sério ou passarem por uma cirurgia.
- Indivíduos com hemofilia grave na maioria das vezes apresentam sangramento em articulações, músculos e órgãos internos (ver as Tabelas 2-2 e 2-3).
- Em recém-nascidos e crianças menores de 2 anos de idade com hemofilia grave, os tipos comuns de sangramento incluem^{6,7}:
 - sangramento em tecidos moles e intramuscular;
 - sangramento associado a um procedimento médico (por ex., punção venosa, colocação de cateter central, circuncisão, teste neonatal de punção do calcanhar);
 - sangramento mucocutâneo (por ex., oral, nasal);
 - sangramento extracraniano.
- Alguns tipos de sangramento podem acarretar um risco à vida e exigir tratamento e atendimento médico imediato.
- Ver a Tabela 2-2 e o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas.

Educação de pacientes/cuidadores

- Hemofílicos e familiares/cuidadores primários devem receber uma educação abrangente sobre os cuidados para hemofilia, em especial a prevenção e o tratamento de hemorragias e o manejo de complicações musculoesqueléticas, e treinamento sobre as habilidades essenciais para automanejo, incluindo o reconhecimento do sangramento, autotratamento, manutenção de registros, cuidado odontológico e gerenciamento de risco.^{10,11} (Ver 2.5 Tratamento domiciliar — Automanejo, a seguir.)

TABELA 2-1 Relação entre a gravidade do sangramento e o nível do fator de coagulação⁸

Gravidade	Nível de fator de coagulação	Episódios hemorrágicos
Grave	< 1 UI/dL (< 0,01 UI/mL) ou < 1% do normal	<ul style="list-style-type: none"> • Sangramento espontâneo nas articulações ou músculos, predominantemente na ausência de uma provocação hemostática identificável
Moderada	1–5 UI/dL (0,01–0,05 UI/mL) ou 1–5% do normal	<ul style="list-style-type: none"> • Sangramento espontâneo ocasional; sangramento prolongado com trauma menor ou cirurgia de pequeno porte
Leve	5–40 UI/dL (0,05–0,40 UI/mL) ou 5–< 40% do normal	<ul style="list-style-type: none"> • Sangramento grave com trauma ou cirurgia de grande porte; sangramento espontâneo raro

2.2 | Cuidados abrangentes

- Os cuidados abrangentes para hemofilia envolvem os serviços médicos multidisciplinares necessários para o diagnóstico, tratamento e manejo da condição e suas complicações. Esses serviços normalmente são fornecidos por um centro para tratamento de hemofilia ou um centro de cuidados abrangentes para hemofilia, como descrito no Capítulo 1: Princípios dos Cuidados — Princípio 1: Coordenação nacional e fornecimento dos cuidados para hemofilia. Os cuidados abrangentes promovem a saúde física, o bem-estar psicossocial e a qualidade de vida de hemofílicos e reduzem a morbidade e a mortalidade.¹¹⁻¹³ Devem incluir cuidados centrados na família, particularmente o diagnóstico e o manejo de portadoras.^{11,14}

Principais componentes dos cuidados abrangentes

- A hemofilia é um distúrbio hereditário raro de diagnóstico e manejo complexos. O cuidado ideal, especialmente em indivíduos com as formas graves do distúrbio, requer mais que o tratamento de hemorragias agudas.
- As prioridades no tratamento e cuidado da hemofilia incluem ^{10,11}:
 - prevenção de sangramento e lesão articular;
 - manejo imediato de episódios hemorrágicos, incluindo fisioterapia e reabilitação após hemorragias articulares;
 - manejo da dor;
 - manejo de complicações musculoesqueléticas;
 - prevenção e manejo de inibidores;
 - manejo de comorbidades;
 - cuidados odontológicos;
 - avaliações de qualidade de vida e suporte psicossocial;
 - aconselhamento e diagnóstico genético;
 - educação e suporte contínuos ao paciente/cuidador familiar.
- O atendimento de emergência deve estar disponível em todos os momentos, com os seguintes serviços e recursos essenciais ^{10,11}:
 - serviços de laboratório de coagulação com capacidade para a realização de ensaios de fator de coagulação e testes de inibidores exatos e precisos;
 - fornecimento de concentrados de fatores de coagulação (CFCs), tanto derivados de plasma com inativação viral quanto recombinantes, assim como outros agentes hemostáticos como desmopressina (DDAVP) e agentes antifibrinolíticos (ácido tranexâmico ou ácido épsilon-aminocaproico [EACA]), quando disponíveis;

- fornecimento de componentes hemoderivados seguros como plasma fresco congelado (PFC) e crioprecipitado adequadamente selecionados, testados e/ou com inativação viral, quando CFCs não estiverem disponíveis;
 - imobilização com gesso e/ou talas e auxílios para mobilidade/suporte, quando necessário.
- Ver o Capítulo 5: Agentes Hemostáticos.

Equipe de cuidados abrangentes

- As necessidades variáveis dos hemofílicos e suas famílias são atendidas de modo mais apropriado por uma equipe multidisciplinar de profissionais de saúde com competência e experiência em hemofilia, de acordo com os protocolos e práticas aceitos e os cuidados padrão nacionais, se disponíveis.^{10,15,16}

Parceria entre paciente/profissional de saúde e tomada de decisão

- Os hemofílicos são considerados membros centrais diferenciados da equipe de cuidados abrangentes que, por meio do automanejo de rotina, tornam-se especialistas e parceiros em seus próprios cuidados para hemofilia.

TABELA 2-2 Locais de sangramento na hemofilia ⁹

Sérios	<ul style="list-style-type: none"> Articulações (hemartrose) Músculos, especialmente nos compartimentos profundos (iliopsoas, panturrilha, antebraço) Membranas mucosas da boca, nariz e trato genitourinário
Risco à vida	<ul style="list-style-type: none"> Intracraniano Pescoço/garganta Gastrointestinal

TABELA 2-3 Frequência aproximada de sangramento em diferentes locais

Local do sangramento	Frequência aproximada
Articulações	70–80%
<ul style="list-style-type: none"> Mais comum em articulações de tipo gínglimo: tornozelos, joelhos, cotovelos Menos comum em articulações multiaxiais: ombros, punhos, quadris 	
Músculos	10–20%
Outros locais (sangramentos maiores)	5–10%
Sistema nervoso central	< 5%

- É importante envolver os pacientes (e seus pais/cuidadores) na tomada de decisão, incorporar suas preferências específicas, valores e experiências pessoais¹⁷ e obter sua anuência com os planos de tratamento e manejo em curto e longo prazo. Todas as partes devem estar envolvidas na tomada de decisão verdadeiramente compartilhada por meio de discussões informadas sobre as opções de cuidados de saúde disponíveis e os resultados previstos, incluindo recomendações de diretrizes orientadas por evidências, os benefícios e riscos das diversas opções e as preocupações e valores expressos pelos pacientes e cuidadores.¹⁸ Devem trabalhar juntos no desenvolvimento e atualização periódica de diretrizes terapêuticas individualizadas que os pacientes/cuidadores possam consultar à vontade e compartilhar com outras pessoas envolvidas nos cuidados.
- Cada vez mais, os pacientes não apenas são membros ativos de sua própria equipe de cuidados, mas estão se tornando parceiros integrais na equipe de saúde envolvida em pesquisa, educação médica e treinamento de estudantes, em reconhecimento ao valor de seus conhecimentos e competências específicos.¹⁷

Equipe multidisciplinar

- A equipe central normalmente consiste em diretor médico, coordenador de enfermagem, fisioterapeuta, especialista de laboratório e conselheiro psicossocial; todos devem contar com um treinamento específico no campo.
 - O diretor médico (geralmente um hematologista pediátrico e/ou adulto ou um médico com treinamento e experiência no tratamento de hemofilia e outros distúrbios hemorrágicos) supervisiona o manejo do paciente, incluindo a solicitação de exames laboratoriais para diagnóstico, prescrição do tratamento e monitoramento da saúde e necessidades médicas do paciente.
 - O coordenador de enfermagem, que deve ter recebido treinamento no manejo de pacientes com distúrbios hemorrágicos, coordena o fornecimento dos cuidados pela equipe multidisciplinar, educa os pacientes e suas famílias, fornece treinamento para tratamento domiciliar e outros aspectos dos cuidados, avalia os pacientes e institui os cuidados iniciais, quando apropriado.
 - O fisioterapeuta desempenha um papel importante na educação de hemofílicos e seus cuidadores sobre medidas preventivas, facilitando a recuperação funcional completa após cada sangramento e aconselhando os indivíduos sobre a preservação da saúde musculoesquelética.¹⁹ Outros especialistas musculoesqueléticos (ou seja, terapeuta ocupacional, fisiatra, especialista em medicina física/reabilitação, reumatologista, ortopedista, cirurgião ortopédico) fornecem tratamento para condições musculoesqueléticas específicas.
- O especialista de laboratório realiza exames de sangue especializados para estabelecer o diagnóstico e monitorar o tratamento, incluindo testes de coagulação sanguínea, ensaios de fatores e ensaios de inibidores.
- O conselheiro psicossocial (de preferência um assistente social ou um psicólogo) conduz avaliações psicossociais e oferece aconselhamento e/ou encaminhamentos a recursos da comunidade.
- As funções assumidas pelos principais membros da equipe podem variar nos diferentes centros, dependendo da disponibilidade e das competências da equipe treinada e da organização dos serviços no centro.
- A equipe de cuidados abrangentes também deve incluir ou ter acesso a dentistas com experiência em hemofilia e outros especialistas necessários para abordar questões médicas e relacionadas à saúde específicas com as quais alguns hemofílicos e portadoras podem se deparar, incluindo:
 - especialista em dor crônica;
 - farmacêutico;
 - geneticista;
 - hepatologista;
 - especialista em doenças infecciosas;
 - imunologista;
 - ginecologista/obstetra;
 - conselheiro vocacional.
- Outros especialistas médicos podem ser necessários para abordar condições comórbidas relacionadas à idade, estilo de vida ou outras circunstâncias. (Ver o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo — Comorbidades.)
- Protocolos de manejo clínico detalhados são essenciais para garantir a continuidade dos cuidados no caso de mudanças de pessoal dentro da equipe de cuidados abrangentes.^{10,15,16}
- Para incentivar a competência e a experiência necessárias em hemofilia, mentorias e bolsas podem oferecer oportunidades para o recrutamento de profissionais médicos para a área e promoção do conhecimento clínico.

Recomendação 2.2.1:

- **Para hemofílicos, a WFH recomenda o fornecimento coordenado de cuidados abrangentes por uma equipe multidisciplinar**

de profissionais de saúde com competência e experiência em hemofilia.

- **OBSERVAÇÃO:** Os membros centrais da equipe de cuidados abrangentes devem consistir em um diretor médico, um coordenador de enfermagem, especialistas musculoesqueléticos, especialista de laboratório clínico, especialista psicossocial, o paciente e cuidadores da família. As funções assumidas pelos principais membros da equipe podem variar nos diferentes centros, dependendo da disponibilidade e das competências da equipe treinada e da organização dos serviços no centro. CB.

Recomendação 2.2.2:

- Para hemofílicos, a WFH recomenda a disponibilidade e o acesso a:
 - cuidados de emergência apropriados em todos os momentos;
 - um laboratório de coagulação capaz de realizar ensaios de fatores de coagulação e teste de inibidores;
 - concentrados de fatores de coagulação (CFCs) apropriados, tanto derivados de plasma quanto recombinantes, assim como outros agentes hemostáticos como desmopressina (DDAVP), emicizumabe e antifibrinolíticos;
 - componentes hemoderivados seguros como plasma fresco congelado (PFC) e crioprecipitado adequadamente selecionados, testados e/ou com inativação viral se CFCs não estiverem disponíveis;
 - uso de moldes gessados e/ou talas para imobilização e auxílios para mobilidade/apoio, quando necessário;
 - outros especialistas para abordar questões médicas e relacionadas à saúde específicas que alguns indivíduos possam encontrar, quando necessário. CB

Recomendação 2.2.3:

- Para todos os pacientes com hemofilia, a WFH sugere a preparação de protocolos de manejo clínico escritos para garantir a continuidade dos cuidados no caso de mudanças na equipe clínica. CB

Funções de um programa de cuidados abrangentes

- Um programa de cuidados abrangentes ajuda a colocar os princípios fundamentais de cuidados abrangentes para hemofilia em operação. As funções centrais são descritas aqui

Coordenação e fornecimento de cuidados

- Um programa de cuidados abrangentes permite a coordenação centralizada dos cuidados entre especialidades, serviços e unidades multidisciplinares e o fornecimento de cuidados em um contexto de internação (hospitalizações) e ambulatorial (check-ups e outras visitas clínicas) aos pacientes e suas famílias.
- Os hemofílicos exigem monitoramento e avaliação periódicos de sua condição e circunstâncias. Devem ser avaliados no mínimo uma vez por ano; pacientes com hemofilia leve ou moderada podem exigir um monitoramento menos frequente.²⁰
- Encaminhamentos a outros serviços (por ex., odontologia, cirurgia, ginecologia/obstetrícia), incluindo a comunicação do plano de manejo de cuidados a todos os responsáveis pelos tratamento e unidades de cuidados, são providenciados pelo programa, ajudando a garantir que os pacientes recebam cuidados ideais de especialistas com competência apropriada em hemofilia. O planejamento e a coordenação dos procedimentos devem envolver os pacientes/cuidadores da família em consulta a todos os especialistas necessários (por ex., no caso de uma cirurgia, o anestesista, o cirurgião e a equipe cirúrgica, incluindo a enfermagem).²⁰⁻²²
- A colaboração contínua com pacientes e cuidadores da família é essencial para desenvolver, monitorar e refinar o plano de manejo de cuidados abrangentes.

Recomendação 2.2.4:

- Para hemofílicos, a WFH recomenda um check-up multidisciplinar, incluindo avaliações hematológicas, musculoesqueléticas e da qualidade de vida pelos membros centrais da equipe de cuidados abrangentes, no mínimo anualmente (a cada 6 meses para crianças).
- **OBSERVAÇÃO:** Centros menores e médicos de família podem fornecer os cuidados primários e o manejo de algumas complicações da hemofilia, em consulta frequente ao centro de cuidados abrangentes para hemofilia, especialmente para pacientes que morem a uma grande distância do centro para tratamento de hemofilia mais próximo.

Registro de pacientes e coleta de dados

- O programa de cuidados abrangentes facilita a coleta de dados centralizada de pacientes sobre locais de sangramento, tipos e doses do tratamento administrado, complicações do tratamento e avaliação da evolução musculoesquelética em longo prazo e outros resultados de saúde e resultados relatados pelos pacientes (por ex., atividades relacionadas a sangramento, dor aguda e crônica,

dias de estudo ou trabalho perdidos, impacto da hemofilia sobre as atividades da vida diária). O Registro Mundial de Distúrbios Hemorrágicos (WBDR) da WFH é uma plataforma on-line para utilização por centros para tratamento de hemofilia ao redor de globo, destinada a colher esses dados para monitorar as evoluções dos pacientes e orientar a prática clínica.²³

- Os registros dos pacientes devem ser mantidos em conformidade com as leis de confidencialidade e outros regulamentos nacionais, idealmente em um registro de pacientes computadorizado que seja atualizado com regularidade pela equipe clínica designada, com contribuições diretas ou indiretas dos pacientes.
- A coleta de dados sistemática também serve para facilitar a auditoria dos serviços fornecidos pelo centro para tratamento de hemofilia, com o objetivo de melhorar o fornecimento dos cuidados e ajudar o paciente a lidar melhor com sua condição de saúde.
- Ver o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo, o Capítulo 10: Complicações Musculoesqueléticas e o Capítulo 11: Avaliação dos Resultados.

Recomendação 2.2.5:

- **Para todos os pacientes com hemofilia, a WFH recomenda a coleta de dados sistemática em registros de pacientes, quando possível, para orientar a alocação de recursos, favorecer a melhoria dos serviços de fornecimento dos cuidados e promover a colaboração entre os centros em termos de compartilhamento de dados e condução de pesquisas. CB**

Pesquisa clínica

- Pesquisas básicas e clínicas sobre hemofilia devem ser conduzidas, quando possível. Uma vez que o número de pacientes hemofílicos em centros individuais pode ser limitado, as pesquisas clínicas são conduzidas de modo mais adequado em colaboração com outros centros de hemofilia e grupos nacionais de pacientes com hemofilia, como as organizações de membros nacionais (NMOs) da WFH.

Educação e suporte aos pacientes/cuidadores

- Educação e treinamento sobre o tratamento domiciliar devem ser fornecidos, quando disponíveis, e idealmente devem incluir a supervisão da aderência ao tratamento.
- Suporte contínuo deve ser fornecido às famílias e aos cuidadores, incluindo a identificação de recursos e/ou o desenvolvimento de estratégias para permitir a adaptação à vida com hemofilia.
- Os possíveis desafios que os pacientes e familiares

podem encontrar na vida diária, em particular aqueles relacionados ao manejo de hemorragias, incluem:

- alterações associadas aos diferentes estágios de crescimento e desenvolvimento (especialmente adolescência e envelhecimento);
- aderência a um regime médico complexo que requer infusões IV frequentes em meio a outras necessidades familiares simultâneas²⁴;
- questões relativas ao estudo e/ou emprego;
- questões psicossociais e de saúde mental;
- problemas hemorrágicos e questões reprodutivas em portadoras.
- Em colaboração com organizações de pacientes hemofílicos, um programa de cuidados abrangentes ajuda a promover e/ou facilitar grupos de apoio para hemofilia, seminários educacionais e atividades recreativas como acampamentos de hemofílicos.
- Ver 2.5 Tratamento domiciliar e 2.8 Transição de cuidados pediátricos para adultos, a seguir, e o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo.

Recomendação 2.2.6:

- **A WFH recomenda que uma educação adequada seja fornecida aos hemofílicos, seus familiares e outros cuidadores para permitir o automanejo e compreensão suficiente da doença para prevenção de sangramentos e complicações relacionadas e para o planejamento da vida. CB**

Recomendação 2.2.7:

- **Para hemofílicos e suas famílias, a WFH recomenda a promoção e/ou facilitação de atividades educacionais e recreativas em colaboração com organizações de pacientes, para proporcionar oportunidades de descobrir novos interesses e capacidades e estabelecer uma rede de suporte com diversos membros da comunidade de hemofilia. CB**

2.3 | Aptidão e atividade física

- A atividade física é importante para promover o desenvolvimento neuromuscular normal e a boa forma física¹⁹.
- Os hemofílicos podem apresentar um maior risco de baixa densidade mineral óssea em comparação à população geral em decorrência de fatores de risco, incluindo a gravidade da hemofilia e a artropatia hemofílica com imobilidade resultante.²⁵ Os modos de promoção da saúde óssea incluem a prevenção de hemartrose, exercício regular e ingestão adequada de vitamina D e cálcio.^{26,27}
- Para indivíduos com uma disfunção musculoesquelética significativa, atividades sem

carga que promovam o desenvolvimento e a manutenção de uma boa densidade óssea devem ser encorajadas, na medida permitida por sua saúde articular.²⁶

- As atividades escolhidas devem refletir as preferências/interesses do indivíduo, sua condição e capacidade física, contextos locais e os recursos disponíveis.
- Esportes sem contato, como natação, caminhada, corrida, golfe, badminton, arco-e-flecha, ciclismo, remo, iatismo e tênis de mesa devem ser encorajados.
- Esportes de alto contato e colisão, como futebol, hóquei, rúgbi, boxe e luta livre, e atividades de alta velocidade como motocross e esqui não são aconselháveis devido ao possível risco de lesões com risco à vida, a não ser que o indivíduo esteja recebendo profilaxia adequada para cobertura dessas atividades e seja bem informado sobre os possíveis riscos.
- Protetores dentários personalizados podem ser usados por indivíduos com hemofilia em todos os esportes de contato para prevenir o trauma e lesão dos dentes e tecidos moles orais.²⁸
- Um programa esportivo organizado deve ser encorajado, preferencialmente a atividades esportivas não estruturadas, onde pode não haver equipamentos de proteção e supervisão.
- Idealmente, indivíduos com hemofilia (ou seus cuidadores na família) devem consultar um fisioterapeuta antes de iniciar novos esportes e atividades físicas para discutir sua adequação, equipamento de proteção necessário, profilaxia (cobertura de fatores e outras medidas) e habilidades físicas necessárias antes do início da atividade. Isto é particularmente importante se o indivíduo apresentar qualquer articulação com sangramento recorrente (ou seja, uma articulação-alvo).²⁹
- A educação contínua do paciente/cuidador sobre as implicações físicas de uma determinada atividade em relação à hemofilia (ou seja, flexão articular, trauma articular ou muscular) é importante para que possam tomar decisões informadas, adaptar seu automanejo adequadamente e gerenciar com responsabilidade o modo como participam de esportes e atividades físicas.
- As articulações-alvo podem ser protegidas com órteses ou talas durante a atividade física, especialmente na ausência de cobertura de fator.^{30,31}
- Ver o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas e o Capítulo 10: Complicações Musculoesqueléticas.

Recomendação 2.3.1:

- **Para hemofílicos, a WFH recomenda a promoção de atividade física regular e aptidão física, com**

especial atenção à manutenção da saúde óssea, fortalecimento da musculatura, coordenação, funcionamento físico, peso corporal saudável e autoestima positiva. CB

•

Recomendação 2.3.2:

- **Para hemofílicos, a WFH recomenda a promoção de esportes sem contato físico. Esportes de alto contato e colisão e atividades de alta velocidade devem ser evitados, a não ser que o indivíduo esteja recebendo um regime profilático adequado para cobertura dessas atividades e esteja bem informado sobre os possíveis riscos e outras medidas de proteção necessárias.**
- **OBSERVAÇÃO: A escolha de atividades esportivas deve levar em conta a condição e a capacidade física do indivíduo, suas preferências e interesses, os costumes locais e os recursos disponíveis. CB**

Recomendação 2.3.3:

- **Para hemofílicos, a WFH recomenda uma consulta a um fisioterapeuta ou outro especialista musculoesquelético antes de iniciar esportes e atividades físicas para discutir sua adequação específica à condição do indivíduo e a necessidade de habilidades físicas específicas e/ou equipamentos de proteção. CB**

2.4 | Tratamento adjunto

- As terapias adjuntas são importantes no tratamento de hemorragias, em particular quando as terapias de coagulação e agentes hemostáticos forem limitados (ou não estiverem disponíveis), e podem reduzir a quantidade do produto terapêutico necessária.
- As medidas de primeiros socorros constituem um componente essencial do tratamento adjunto. Além de CFCs para elevar os níveis de fatores (ou DDAVP na hemofilia A leve), os princípios PRICE — proteção, repouso, gelo, compressão, elevação — baseados nos protocolos convencionais para lesões de repouso, compressão, gelo, elevação (RICE) podem ser usados para sangramentos articulares e musculares. Outra abordagem, POLICE (proteção, carga ótima, gelo, compressão, elevação), substitui o “repouso” com “carga ótima” para focar a necessidade de equilibrar o repouso com a mobilização precoce e carga gradual com o objetivo de prevenir complicações associadas à imobilização.³² É importante considerar a adequação de cada uma dessas medidas para a situação específica.
- Nos últimos anos, houve debates sobre a aplicação de gelo, que, segundo se acredita, ajuda a controlar

a dor aguda decorrente do sangramento articular e reduzir o fluxo sanguíneo para o tecido lesado.³³ Um estudo sugeriu que o efeito de resfriamento do gelo pode interferir com a coagulação e retardar o processo de hemostasia.³⁴ Contudo, as opiniões contrárias observam que muitos hemofílicos apreciam o gelo para alívio da dor e que, para indivíduos sem acesso a produtos terapêuticos, o gelo para dor aguda e crônica pode representar sua única opção “terapêutica”.³⁵⁻³⁷

- Ver o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Hemorragia articular — Tratamento adjunto.
- Fisioterapia e reabilitação são particularmente importantes para a melhora funcional e a recuperação após hemorragias musculoesqueléticas e em indivíduos com artropatia hemofílica estabelecida.^{38,39}
- Ver o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Hemorragia articular — Fisioterapia e reabilitação e o Capítulo 10: Complicações Musculoesqueléticas — Artropatia hemofílica e contraturas articulares — Fisioterapia para artropatia hemofílica.
- Medicamentos antifibrinolíticos são eficazes como tratamento adjunto para sangramentos de mucosa e procedimentos odontológicos invasivos. (Ver 2.7 Cuidado e manejo odontológico, a seguir, e o Capítulo 5: Agentes Hemostáticos — Outras opções farmacológicas.)
- Alguns inibidores seletivos da COX-2 podem ser usados para a inflamação articular após um sangramento agudo e para artrite crônica.⁴⁰ (Ver 2.6 Manejo da dor, a seguir.)
- Técnicas complementares para manejo da dor (por ex., meditação, distração, mindfulness (consciência plena) ou musicoterapia) também podem ser úteis em indivíduos com artropatia hemofílica crônica. (Ver 2.6 Manejo da dor, a seguir.)

Recomendação 2.4.1:

- **Para hemofílicos com um sangramento muscular ou articular, a WFH recomenda que os princípios PRICE (proteção, repouso, gelo, compressão e elevação) sejam seguidos, além do aumento do nível de fator. CB**

Recomendação 2.4.2:

- **Para hemofílicos em recuperação de um sangramento articular ou muscular, a WFH recomenda a reintrodução gradual das atividades físicas sob a supervisão de um fisioterapeuta com experiência em hemofilia para avaliar a retomada do desenvolvimento motor normal e da coordenação.**

- **OBSERVAÇÃO: Para crianças com hemofilia em recuperação de um sangramento articular ou muscular, o fisioterapeuta e o cuidador na família devem permanecer em contato próximo para discutir e decidir sobre os esportes e atividades apropriados para a reabilitação progressiva da criança. CB**

Recomendação 2.4.3:

- **Para hemofílicos com artropatia hemofílica estabelecida ou após a recuperação de uma hemorragia musculoesquelética, a WFH recomenda fisioterapia e atividades de reabilitação. CB**

Recomendação 2.4.4:

- **Para hemofílicos, a WFH recomenda o uso de medicamentos antifibrinolíticos (por ex., ácido tranexâmico, ácido épsilon-aminocaproico [EACA]) isoladamente ou como tratamento adjuvante, em particular para controle de sangramentos de mucosa e para procedimentos odontológicos invasivos. CB**

2.5 | Tratamento domiciliar

- O tratamento domiciliar proporciona aos hemofílicos o acesso imediato a CFCs ou outros tratamentos para coagulação e agentes hemostáticos (por ex., emicizumabe, DDAVP, antifibrinolíticos) e, desse modo, permite um tratamento inicial ideal, resultando em menos dor, disfunção e incapacidade em longo prazo e uma redução significativa das taxas de hospitalização por complicações hemorrágicas hemofílicas, em especial para indivíduos em tratamento profilático em comparação a episódico.⁴¹⁻⁴³
- O tratamento domiciliar também oferece aos hemofílicos uma qualidade de vida substancialmente melhor, incluindo menor absenteísmo na escola/trabalho, a capacidade de participar com segurança em uma maior variedade de esportes e atividades físicas, maior estabilidade no emprego e maior liberdade para viajar.⁴⁴
- O tratamento domiciliar deve ser supervisionado atentamente pela equipe de cuidados abrangentes e só deve ser iniciado após a educação e treinamento abrangentes do paciente/cuidador.^{41,42}
- A educação deve focar a instilação de conhecimentos essenciais sobre a hemofilia e os conceitos básicos do tratamento domiciliar, incluindo:
 - reconhecimento de sangramentos e complicações comuns;
 - medidas de primeiros socorros;

- cálculo da dose;
- armazenamento, preparação e administração de CFCs e/ou outros produtos terapêuticos;
- técnicas assépticas;
- punção venosa (ou acesso por um cateter venoso central) e autoinfusão/autoinjeção;
- manutenção de registros;
- armazenamento e descarte adequado de agulhas/objetos cortantes;
- manuseio de derramamentos de sangue.
- Um programa de certificação em tratamento domiciliar para o paciente/cuidador é útil para reconhecer e garantir a aptidão para iniciar o tratamento domiciliar.
- A aderência ao tratamento, o nível de educação e a compreensão do tratamento episódico e profilático, técnicas de infusão/injeção e registros de sangramentos devem ser examinados e avaliados com pacientes e cuidadores da família no momento das avaliações na clínica.
- Ver também “Automanejo” a seguir.

Terapia de reposição de fatores de coagulação

- Idealmente, o tratamento domiciliar com CFCs deve ser realizado com produtos seguros e de fácil reconstituição. Os CFCs podem ser armazenados à temperatura ambiente ou em um refrigerador doméstico, dependendo do produto. Os hemofílicos devem ter habilidades de autoinfusão para minimizar o tempo até o tratamento e melhorar seus resultados de saúde articular.⁴⁵
- O tratamento domiciliar com CFCs pode ser iniciado em crianças pequenas com um acesso venoso adequado e cuidadores motivados na família que tenham recebido um treinamento abrangente. Crianças mais velhas e adolescentes podem aprender a técnica de autoinfusão com educação e treinamento do coordenador de enfermagem para hemofilia (ou enfermeiro de infusão domiciliar, quando disponível) e apoio da família.
- Ver “Automanejo” a seguir e o Capítulo 6: Profilaxia na Hemofilia.

Novos tratamentos para coagulação

- O uso de novos tratamentos inovadores, administrados por diferentes vias, exige educação, treinamento e supervisão dos pacientes/cuidadores com um planejamento cuidadoso, incluindo treinamento específico para indivíduos que estejam mudando para outro tipo de tratamento (por ex., de uma terapia de reposição de fator intravenosa para terapia de substituição de fator subcutânea com emicizumabe).

- Os pacientes e seus cuidadores devem entender as diferenças, os benefícios e quaisquer riscos associados a um tratamento em particular. É importante que aprendam como monitorar o tratamento e a resposta e em quais circunstâncias devem entrar em contato com seu profissional de saúde e/ou centro para tratamento de hemofilia (por ex., sangramento agudo, cirurgia futura).

Emicizumabe

- Pacientes com hemofilia A em profilaxia com emicizumabe podem iniciar o tratamento domiciliar após o treinamento adequado sobre a técnica de injeção subcutânea.⁴⁶
- Emicizumabe e os agentes não relacionados a fatores em desenvolvimento diferem dos tipos convencionais de profilaxia porque não repõem o fator de coagulação ausente, são administrados por via subcutânea e, em alguns casos, podem ser administrados com uma frequência reduzida, de uma ou duas vezes ao mês.⁴⁷ Além disso, esses agentes não estão associados às curvas de níveis máximos e mínimos de proteção atualmente observadas nos regimes de profilaxia com fatores.
- A via de administração subcutânea de emicizumabe já está facilitando o início da profilaxia em pacientes pediátricos de idades muito jovens, sem a necessidade de um cateter venoso central (CVC). Emicizumabe viabiliza o início da profilaxia ao nascimento para fornecer proteção a recém-nascidos e lactentes recém-diagnosticados com hemofilia A grave; contudo, são necessárias mais pesquisas em lactentes com menos de 1 ano de idade.⁴⁸
- Emicizumabe não é destinado ao tratamento de episódios hemorrágicos agudos. Um sangramento agudo é tratado com doses de CFCs (ou agentes de bypass no caso de pacientes com inibidores) suficientes para obter a hemostasia. É necessária cautela ao tratar episódios hemorrágicos agudos durante o uso de emicizumabe, uma vez que vários pacientes desenvolveram tromboembolismo venoso ou microangiopatia trombótica com a administração concomitante de concentrado de complexo de protrombina ativado (aPCC).⁴⁹ Consultar as bulas dos produtos individuais para precauções e orientações para gerenciamento de risco.
- Ver o Capítulo 5: Agentes Hemostáticos, Capítulo 6: Profilaxia na Hemofilia e o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação.

Automanejo

- O automanejo enfoca o empoderamento do paciente e refere-se à capacidade de um paciente adquirir as habilidades e os conhecimentos necessários para a

competência em seus próprios cuidados e aplicação em sua vida diária para manter sua condição sob controle e minimizar o impacto sobre sua saúde física e psicológica.⁴⁵ Para hemofílicos, o automanejo requer um conhecimento concreto dos mecanismos dos sangramentos e estratégias terapêuticas (quando e como tratar e que dose administrar).⁴⁵

- As principais habilidades de automanejo necessárias para hemofílicos incluem⁴⁵:
 - reconhecimento do sangramento;
 - habilidade para autoinfusão/autotratamento;
 - autocuidados (ou seja, nutrição e aptidão física) e manejo de medicamentos (ou seja, manutenção de registros, rotinas de tratamento, manutenção de um suprimento adequado do tratamento, habilidades para armazenamento, reconstituição e administração de produtos terapêuticos);
 - manejo da dor; e
 - gerenciamento de risco e terapia preventiva conceitualizada.
- Um conhecimento dos tratamentos adjuntos apropriados (por ex., antifibrinolíticos, analgésicos) e conduta adjunta (por ex., os princípios PRICE) também é importante para o automanejo.
- Ver 2.3 Aptidão e atividade física, 2.4 Tratamento adjunto e 2.5 Tratamento domiciliar, anteriormente, e 2.6 Manejo da dor, a seguir.

Reconhecimento do sangramento

- O reconhecimento do sangramento, especialmente sangramentos articulares e musculares, é uma parte essencial do automanejo para que o tratamento imediato possa ser iniciado com o objetivo de minimizar o impacto dos sangramentos em curto e longo prazo. Na hemofilia, uma conduta expectante para possíveis sangramentos ou omissões de doses pode resultar no início e progressão de sintomas hemorrágicos que não são apenas dolorosos, mas em última análise, provocam uma lesão articular.
- É importante que os familiares/cuidadores sejam capazes de reconhecer sinais sutis de sangramentos em crianças pequenas com hemofilia; em lactentes e crianças pequenas, a relutância em usar um membro pode ser indicativa de uma hemorragia articular/muscular.⁵⁰ Os sinais e sintomas dos tipos comuns de hemorragia na hemofilia⁵⁰ estão descritos no Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas e no Capítulo 11: Avaliação dos Resultados.
- Para pacientes em profilaxia com novos tipos de tratamento para coagulação, é importante monitorar e avaliar a capacidade de pacientes/cuidadores reconhecerem sangramentos agudos e iniciar um tratamento episódico imediato com CFCs ou agentes hemostáticos apropriados.

Autoinfusão/autotratamento

- Em crianças pequenas, as injeções ou infusões normalmente são administradas pelos pais e/ou cuidadores até que a criança tenha idade suficiente para passar para o autotratamento.⁵¹
- Crianças hemofílicas normalmente aprendem a realizar a autoinfusão ou autoinjeção no fim da infância ou início da adolescência. A autoinfusão requer habilidade e competências desenvolvidas por tentativa e erro, assim como educação e suporte.⁴⁵ A obtenção de autossuficiência para a autoinfusão é complexa porque exige uma técnica unimanual para a execução de todas as etapas; contudo, a maioria das crianças realiza a autoinfusão pelo menos em uma parte do tempo por volta dos 12 anos de idade.⁴⁵
- O estabelecimento de rotinas, como a realização da autoinfusão no mesmo horário todos os dias, pode ajudar muito na aderência ao tratamento.⁴⁵

Recomendação 2.5.1:

- **Os pacientes (ou cuidadores de crianças) com hemofilia devem aprender como gerenciar seus cuidados em casa e devem ser capazes de demonstrar uma compreensão de como reconhecer sangramentos e a capacidade de infusão ou autoinfusão, com monitoramento das habilidades para acesso venoso durante toda a vida do paciente. CB**

Autocuidados e manejo de medicamentos

- Uma vez que os hemofílicos basicamente realizam o automanejo em casa, os profissionais de saúde dependem do paciente/cuidador para obter informações sobre o tipo de episódios hemorrágicos, a frequência de sangramentos e o uso de produtos terapêuticos.⁵²
- Portanto, é importante que os pacientes/cuidadores mantenham registros exatos do tratamento de sangramentos (em papel ou eletrônicos) que incluam a data e o local do sangramento, a dose e o número de lote do produto usado, quaisquer efeitos adversos, atividades relacionadas ao sangramento e outros resultados que precisem ser relatados, quando necessário.
- Atualmente, os centros para tratamento de hemofilia têm a opção de utilizar diários eletrônicos (e-diários) na forma de aplicativos para smartphones, sistemas de monitoramento portátil sem fio e plataformas on-line que permitem inserções em tempo real e análise direta dos dados. Com essas ferramentas, os profissionais de saúde já não precisam depender das visitas dos pacientes ao centro para tratamento de hemofilia para examinar diários em papel.⁵³⁻⁵⁶
- Estudos sobre diários eletrônicos demonstraram que seu uso aumenta a quantidade de informações

fornecidas, assim como a integridade do relato de dados.⁵³ O gerenciamento remoto dos registros dos pacientes também pode melhorar a aderência ao tratamento, aumentar a qualidade de vida dos pacientes, auxiliar os profissionais de saúde na modificação de regimes terapêuticos e melhorar a comunicação com a equipe de saúde.⁵⁴⁻⁵⁶

Recomendação 2.5.2:

- **Para pacientes com hemofilia, um registro detalhado de todos os tratamentos administrados (motivo, número de lotes, número de unidades, etc.) deve ser documentado e usado para personalizar os planos de tratamento. CB**

Gerenciamento de risco e terapia preventiva conceitualizada

- O gerenciamento de risco exige a capacidade de julgar e equilibrar as possibilidades e os riscos encontrados na vida diária, incluindo o controle e a negociação dos riscos que surgirem e a diferenciação entre um comportamento de risco negativo e o gerenciamento de risco positivo.⁴⁵ Além disso, requer a capacidade de atuar na defesa dos próprios cuidados apropriados para hemofilia, com o suporte do centro para tratamento de hemofilia como cuidados de emergência, conduta cirúrgica ou tratamento odontológico. (Ver 2.3 Aptidão e atividade física, anteriormente, 2.7 Cuidado e manejo odontológico, a seguir, e o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo.)
- Além disso, os profissionais de saúde podem educar e orientar os hemofílicos no planejamento de suas vidas diárias para reduzir o risco de sangramento. As estratégias podem incluir a adaptação do regime terapêutico para que ele se adeque a outras prioridades (por ex., escola e esportes), rotinas, atividades e eventos em suas vidas.⁴⁵

Cateteres venosos centrais

- A implantação de um cateter venoso central pode permitir um acesso venoso estável e de longa duração para facilitar as infusões e pode ser necessária para a administração de profilaxia ou terapia de indução de tolerância imunológica (ITI) em crianças pequenas com um acesso venoso problemático.^{57,58}
- As complicações e os riscos associados à implantação cirúrgica de CVCs (ou seja, hospitalização, sangramento, infecção, trombose, ruptura e/ou mau funcionamento do cateter) devem ser ponderadas contra as vantagens do início precoce da profilaxia intensiva.⁵⁹⁻⁶¹ Muitos pediatras e médicos que tratam hemofilia estão passando do uso de CVCs para o acesso venoso periférico no início da

profilaxia, começando com a profilaxia semanal e então aumentando gradualmente a frequência das infusões⁶², junto com um treinamento mais intensivo do cuidador.

- Como alternativa, o uso de emicizumabe elimina a necessidade de CVCs e cada vez mais é incluído entre as opções de tratamento para pacientes com hemofilia A em muitos países. (Ver o Capítulo 6: Profilaxia na Hemofilia.)
- O protocolo usado para os cuidados com o cateter (usando precauções assépticas), a qualidade da educação do paciente/cuidador e a aderência do usuário podem afetar a frequência de infecções; portanto, diretrizes cuidadosas e protocolos de vigilância são importantes para reduzir o risco de complicações.⁵⁹
- Os pais e cuidadores devem aprender a manter os CVCs meticulosamente limpos e a enxaguar o cateter adequadamente após cada administração do tratamento para prevenir uma infecção do CVC e formação de coágulos.⁵⁹ Agentes fibrinolíticos podem ser úteis para prevenir a formação de coágulos e infecções.⁶⁰
- É essencial garantir que os pais e cuidadores tenham um conhecimento detalhado de todos os aspectos do tratamento domiciliar e estejam preparados e sejam capazes de lidar com os problemas e os desafios que costumam surgir em crianças com hemofilia em cada estágio do desenvolvimento. (Ver 2.8 Transição de cuidados pediátricos para adultos, a seguir.)
- Para pacientes com um acesso venoso problemático, deve-se considerar uma terapia de reposição não relacionada a fatores que possa ser administrada por via subcutânea (ou seja, emicizumabe). (Ver o Capítulo 6: Profilaxia na Hemofilia — Terapia de reposição não relacionada a fatores.)

Recomendação 2.5.3:

- **Em crianças com hemofilia, cateteres venosos centrais podem ser considerados para facilitar o acesso precoce ao tratamento e profilaxia de sangramentos. CB**

2.6 | Manejo da dor

- Dores agudas e crônicas são comuns em hemofílicos. Uma avaliação adequada da causa da dor é essencial.⁶³
- Ver também o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas.

Recomendação 2.6.1:

- **Para hemofílicos com dor aguda ou crônica, a WFH recomenda o uso de ferramentas de avaliação da dor apropriadas para a idade para determinar a**

causa e orientar o tratamento apropriado. CB**Dor causada pelo acesso venoso**

- Em geral, nenhuma medicação analgésica é administrada. Se necessário, a aplicação de um anestésico local em aerossol ou creme no local do acesso venoso pode ser útil.⁶⁴⁻⁶⁶

Recomendação 2.6.2:

- **Para hemofílicos com dor, desconforto ou ansiedade causados pelo acesso venoso, a WFH recomenda a aplicação de um anestésico local em aerossol ou creme no local do acesso venoso. CB**

Dor causada por sangramento articular ou muscular

- Embora o tratamento hemostático deva ser administrado assim que possível para deter o sangramento, muitas vezes outros medicamentos são necessários para controle da dor (ver a Tabela 2-4).
- Outras medidas associadas podem ser necessárias.⁴⁰
- Ver também o Capítulo 10: Complicações Musculoesqueléticas.

Recomendação 2.6.3:

- **Para hemofílicos com dor aguda em decorrência de um sangramento articular ou muscular, a WFH recomenda a administração imediata de concentrados de fatores de coagulação para deter**

TABELA 2-4 Estratégias para manejo da dor em hemofílicos

1	Paracetamol Se não for efetivo ↓
2	Inibidor da COX-2a (por ex., celecoxibe, meloxicam, nimesulida e outros) ou paracetamol mais codeína (3–4 vezes/dia) ou paracetamol mais tramadol (3–4 vezes/dia)
3	Morfina: Usar um produto de liberação lenta com um produto de liberação rápida como analgésico de escape. Aumentar o uso do produto de liberação lenta se o produto de liberação rápida for usado mais de 4 vezes/dia.

Observação: Se, por qualquer motivo, os medicamentos forem interrompidos por algum período, os indivíduos que estiverem recebendo e tolerando medicamentos narcóticos em alta dose devem reiniciar o medicamento em uma dose mais baixa ou usar um analgésico menos potente, sob a supervisão de um médico.
a Inibidores de COX-2 devem ser usados com cautela por pacientes hemofílicos com hipertensão e disfunção renal.

o sangramento, medicação analgésica e medidas associadas como imobilização, compressão e aplicação de talas para minimizar a dor, se apropriado. CB

Dor pós-operatória

- Injeções intramusculares de analgésicos devem ser evitadas.
- O manejo da dor pós-operatória deve ser coordenado com o anestesista ou o especialista em dor.
- Inicialmente, podem ser administrados analgésicos narcóticos, seguidos por um opioide oral.
- Quando a dor diminuir, paracetamol pode ser usado

Recomendação 2.6.4:

- **Para pacientes com hemofilia e dor pós-operatória, a WFH aconselha o manejo proporcional da dor pós-operatória em coordenação com o anestesista ou o especialista em dor.**

Recomendação 2.6.5:

- **Para pacientes com hemofilia e dor pós-operatória, a WFH recomenda analgesia semelhante à usada em pacientes sem hemofilia, incluindo, quando apropriado, o uso de morfina intravenosa ou outros analgésicos narcóticos, seguidos por um opioide oral (por ex., tramadol, codeína, hidrocodona, etc.) e paracetamol quando a dor diminuir.**
- **OBSERVAÇÃO:** Com exceção dos inibidores seletivos de COX-2, AINEs não devem ser usados em pacientes com hemofilia.
- **OBSERVAÇÃO:** A via de administração intramuscular para analgesia não é aconselhada.

Dor decorrente de artropatia hemofílica crônica

- A artropatia hemofílica crônica se desenvolve em indivíduos que não receberam tratamento adequado e fisioterapia e reabilitação de acompanhamento para sangramentos articulares e musculares.
- O manejo da dor na artropatia hemofílica crônica deve incluir o treinamento e adaptação funcional e analgésicos adequados, como detalhado na Tabela 2-4.^{19,67-69}
- Os analgésicos que podem ser usados por hemofílicos em caso de artropatia hemofílica crônica incluem paracetamol, inibidores seletivos de COX-2, tramadol e analgésicos opioides.^{70,71} Outros AINEs devem ser evitados em hemofílicos.⁷² Codeína não deve ser administrada a crianças com menos de 12 anos de idade.
- Para indivíduos com dor crônica incapacitante decorrente de artropatia hemofílica, pode haver indicação de cirurgia ortopédica.⁷³

- Ver o Capítulo 10: Complicações Musculoesqueléticas — Artropatia hemofílica.

Recomendação 2.6.6:

- **Para pacientes com hemofilia e artropatia hemofílica crônica que necessitem de manejo da dor, a WFH recomenda o treinamento e adaptações funcionais, além dos analgésicos apropriados.**

Recomendação 2.6.7:

- **Para pacientes com hemofilia e artropatia hemofílica crônica, a WFH recomenda educação sobre o manejo da dor, incluindo o uso de técnicas de manejo da dor complementares (por ex., meditação, distração, mindfulness ou musicoterapia).**

Recomendação 2.6.8:

- **Para crianças e adultos hemofílicos com dor decorrente de uma artropatia hemofílica crônica, a WFH recomenda o uso de paracetamol, inibidores seletivos de COX-2, tramadol ou morfina, evitando-se outros AINEs. Codeína pode ser usada em crianças acima de 12 anos de idade, mas está contraindicada em crianças mais jovens.**
- **OBSERVAÇÃO:** O uso prolongado desses medicamentos pode acarretar riscos de dependência ou adição, assim como lesão de órgãos, e deve ser monitorado com atenção.
- **OBSERVAÇÃO:** Indivíduos com dor persistente devem ser encaminhados a uma equipe especializada em manejo da dor.

Recomendação 2.6.9:

- **Para pacientes com hemofilia e dor incapacitante decorrente de uma artropatia hemofílica crônica, a WFH recomenda o encaminhamento a um especialista em ortopedia para consideração de cirurgia ortopédica.**

Dor odontológica

- Hemofílicos que apresentarem dor odontológica devem ser sempre encaminhados para uma consulta odontológica profissional. Medidas proporcionais para manejo da dor devem ser aplicadas (ver a Tabela 2-4).

Recomendação 2.6.10:

- **Para crianças e adultos com hemofilia, a WFH recomenda o manejo interino de dor odontológica ou orofacial de acordo com uma abordagem proporcional para alívio da dor e encaminhamento a um profissional de cuidados odontológicos para avaliação.**

2.7 | Cuidado e manejo odontológico

- A manutenção de uma boa saúde oral e a prevenção de problemas odontológicos são muito importantes em hemofílicos para prevenir doenças e condições orais como gengivite, cáries dentárias e doenças periodontais que podem causar sangramento sério nas gengivas, especialmente em indivíduos com hemofilia grave/moderada,⁷⁴ e evitar a necessidade de cirurgia odontológica de grande porte.⁷⁵
- Uma vez que o sangramento prolongado após o tratamento odontológico pode causar complicações graves ou até mesmo de risco à vida, os hemofílicos constituem um grupo prioritário para cuidados odontológicos preventivos e de saúde oral.⁷⁴
- É importante garantir que os hemofílicos tenham acesso ao tratamento odontológico e cuidados odontológicos preventivos regulares em um centro de cuidado odontológico designado com experiência no manejo de hemofílicos de acordo com protocolos odontológicos baseados em evidências.⁷⁵⁻⁷⁷
- Ver também o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Hemorragia oral.

Recomendação 2.7.1:

- **Para crianças e adultos com hemofilia, a WFH recomenda que o acesso a cuidados odontológicos preventivos e de saúde oral regulares seja fornecido como parte dos cuidados abrangentes para hemofilia.**

Recomendação 2.7.2:

- **Para crianças com hemofilia, a WFH recomenda o encaminhamento a um centro de cuidados odontológicos designado no momento da erupção do primeiro dente (por volta de 6 meses de idade) ou na idade de 1 ano para reduzir as complicações, a morbidade, os custos e os impactos de saúde e psicossociais associados a doenças orais em hemofílicos.**

Recomendação 2.7.3:

- **Para adultos com hemofilia, a WFH recomenda a facilitação do acesso a serviços e procedimentos odontológicos apropriados para adultos, com avaliações odontológicas regulares durante toda a vida para monitorar e resguardar a saúde oral, usando protocolos odontológicos preventivos personalizados e baseados em evidências.**

Recomendação 2.7.4:

- **Para hemofílicos, a WFH recomenda o cuidado odontológico e oral preventivo como prioridade para garantir saúde e higiene oral ideais com o intuito de prevenir doença periodontal e cáries**

dentárias, que predisõem a sangramento gengival, dor odontológica, perda de dentes, dificuldades na mastigação e impactos sociais.

Cuidados orais

- Uma higiene oral ideal é essencial para prevenir a doença periodontal e cáries dentárias, que predisõem a sangramento gengival, dor odontológica, perda de dentes, dificuldades na mastigação e impactos sociais (por ex., halitose e baixa autoestima).^{76,78} Isto envolve o uso de produtos para higiene oral e escovas de dentes que possam ser adaptados com base nas necessidades individuais.⁷⁹
- Uma dor odontológica que ocorra espontaneamente ou com tumefação facial em geral indica a presença de estágios avançados de doença e/ou infecção oral e deve desencadear uma consulta odontológica profissional. O controle da dor em curto prazo deve ser obtido do modo descrito (Ver 2.6 Manejo da dor, anteriormente), com paracetamol como medicamento de escolha para tratar a dor de dente em crianças.⁷⁷

Recomendação 2.7.5:

- **Para todos os hemofílicos, a WFH recomenda a educação sobre a importância de uma boa higiene oral para prevenir problemas e complicações odontológicos, incluindo instruções para escovação dos dentes duas vezes ao dia usando uma escova de dentes de cerdas macias ou médias e um creme dental com flúor para remover depósitos de placas; o creme dental não deve ser enxaguado, e sim retido (“cuspir, mas não enxaguar”) após a escovação para maximizar o benefício do flúor.**
- **OBSERVAÇÃO: O uso de fio dental ou escovas interdentais deve ser encorajado para garantir a remoção completa da placa.**
- **OBSERVAÇÃO: Indivíduos com restrições no cotovelo ou no ombro podem se beneficiar de escovas de dente modificadas ou elétricas e auxílios para uso do fio dental.**

Recomendação 2.7.6:

- **Para crianças hemofílicas de 6 anos de idade ou menos, a WFH recomenda a supervisão da escovação dos dentes pelos pais/cuidadores.**

Cirurgia odontológica e procedimentos invasivos

- Antes de qualquer cirurgia odontológica ou outro procedimento invasivo na cavidade oral, o manejo da hemostasia deve ser planejado em nível individual, com a orientação de um hematologista.⁸⁰

- Os antifibrinolíticos sistêmicos ou tópicos (ou seja, ácido tranexâmico ou EACA) são efetivos como tratamento adjunto no manejo de intervenções odontológicas no pré e pós-operatório e têm o potencial de reduzir a necessidade de terapia de reposição de fator.^{76,81,82}
- Antibióticos devem ser prescritos apenas se houver indicação clínica para manejo de infecção.
- Medidas hemostáticas locais como sutura de feridas, antifibrinolíticos tópicos, celulose oxidada e selantes de fibrina devem ser usadas de modo apropriado, sempre que possível após uma extração dentária.^{82,83}
- Os pacientes devem ser orientados a relatar imediatamente ao hematologista/cirurgião-dentista qualquer sangramento prolongado e/ou dificuldade para falar, deglutir ou respirar após uma cirurgia odontológica, já que isso pode acarretar um risco à vida. Indivíduos que não estejam hospitalizados devem comparecer ao pronto-socorro mais próximo sem demora.
- Para muitos procedimentos odontológicos, uma anestesia local adequada é necessária e a maioria das injeções odontológicas pode ser fornecida com segurança.^{84,85}
- Injeções orais intramusculares de maior risco exigem medidas hemostáticas sistêmicas. Essas medidas devem ser estabelecidas no pré-operatório com o aconselhamento de um hematologista.⁸⁰
- Vias de administração de baixo risco alternativas, como anestesia intraligamentar de um único dente (STA) ou injeções para infiltração bucal são alternativas efetivas aos bloqueios do nervo alveolar inferior (BNAI).^{84,86}
- Outros procedimentos odontológicos não cirúrgicos acarretam níveis variáveis de risco de sangramento. A maioria dos procedimentos de restauração dentária, como obturações, apresenta um baixo risco e pode ser realizada sem necessidade de terapia de reposição de fator.
- Infiltração bucal minimamente invasiva ou injeções intraligamentares e técnicas para proteção dos tecidos moles devem ser usadas e medidas locais padronizadas devem ser aplicadas para auxiliar na hemostasia da mucosa, quando apropriado.
- Limpezas profissionais dos dentes podem ser fornecidas com o uso de agentes antifibrinolíticos, se necessário.⁸²

Recomendação 2.7.7:

- **Para pacientes com hemofilia, a WFH recomenda que extrações dentárias ou outros procedimentos invasivos na cavidade oral (por ex., implante dentário, cirurgia periodontal ou biópsia da gengiva) sejam realizados apenas com um plano**

personalizado para manejo da hemostasia em consulta a um hema

Recomendação 2.7.8:

- Para pacientes com hemofilia, a WFH recomenda o uso sistêmico ou tópico de ácido tranexâmico ou ácido épsilon-aminocaproico (EACA) como tratamento adjunto no manejo de intervenções odontológicas no pré e pós-operatório para reduzir a necessidade de terapia de reposição de fator.

Recomendação 2.7.9:

- Para pacientes com hemofilia que necessitem de extrações dentárias, a WFH recomenda medidas hemostáticas locais. Os procedimentos típicos incluem sutura de feridas, uso tópico de antifibrinolíticos, celulose oxidada e selante de fibrina, aplicados quando apropriado.
- **OBSERVAÇÃO:** Os pacientes devem ser aconselhados a manter uma dieta com alimentos moles e efetuar uma escovação cuidadosa ao redor do local da ferida por no mínimo 3-5 dias no pós-operatório para evitar a perturbação do coágulo e a cicatrização da ferida no soquete alveolar.

Recomendação 2.7.10:

- Para pacientes com hemofilia, a WFH recomenda uma anestesia local apropriada para tratamentos odontológicos como parte essencial do manejo da dor e ansiedade. A maioria das injeções odontológicas acarreta um baixo risco para pacientes com hemofilia quando aplicadas por um profissional de cuidados odontológicos usando anestesia local com um vasoconstritor e quando o agente é fornecido lentamente com uma agulha descartável de calibre fino.

Recomendação 2.7.11:

- Para pacientes com hemofilia que necessitarem de injeções orais intramusculares de maior risco geralmente associadas à realização de cirurgias odontológicas (como bloqueio alveolar inferior [BNAI], bloqueio do nervo alveolar superior ou injeções no assoalho da boca ou tecidos vasculares da língua), a WFH recomenda medidas hemostáticas sistêmicas pré-operatórias para evitar o risco de hematoma. Essas medidas devem ser estabelecidas em consulta ao hematologista.
- **OBSERVAÇÃO:** A disponibilidade e a efetividade de vias alternativas de baixo risco para fornecimento de anestesia local (como anestesia intraligamentar de um único dente ou injeções para infiltração bucal com lidocaína a 4%) representam alternativas efetivas ao

BNAI e permitem procedimentos odontológicos em dentes molares mandibulares primários e permanentes.

Recomendação 2.7.12:

- Para pacientes com hemofilia, a WFH recomenda o uso de agentes antifibrinolíticos como tratamento adjunto efetivo no manejo de terapias de higiene dentária para facilitar o acesso a cuidados odontológicos regulares fornecidos por um higienista dentário.

Recomendação 2.7.13:

- Em pacientes com hemofilia, a WFH afirma que a presença de infecções transmitidas pelo sangue não afeta a segurança do tratamento odontológico, uma vez que procedimentos universais rigorosos para infecções cruzadas são atualmente obrigatórios em todas as disciplinas da odontologia e recomenda que serviços odontológicos completos sejam fornecidos, independentemente da infectividade ou do estado imunológico.

2.8 | Transição de cuidados pediátricos para adultos

- Em diferentes estágios da vida, os hemofílicos e seus cuidadores passam por transições que envolvem a transferência dos cuidados além da família, como quando um jovem com hemofilia inicia a escola, um novo esporte ou atividades de lazer e a adolescência, e quando passa de cuidados médicos pediátricos para adultos, sai de casa, inicia novos relacionamentos e faz escolhas de carreira.⁵¹
- Os pais e/ou cuidadores normalmente assumem a responsabilidade primária pelo manejo do cuidado de crianças e adolescentes com hemofilia; em particular, em termos da administração do tratamento e manutenção da aderência a regimes terapêuticos.⁵¹
- Dois períodos de transição são particularmente desafiadores em termos de aderência ao tratamento: quando os adolescentes passam para o autotratamento e quando adultos jovens saem de casa e assumem a responsabilidade total pelos autocuidados.⁵¹ Muitas crianças e adolescentes hemofílicos em profilaxia que recebem cuidados abrangentes excelentes não apresentam as sequelas sérias de seu distúrbio, o que pode resultar em complacência no início da vida adulta.⁸⁷
- Idealmente, hemofílicos jovens devem obter o conhecimento necessário e as habilidades para automanejo antes da transição para os cuidados

- adultos; contudo, muitos jovens ainda precisam do auxílio dos pais nos cuidados para hemofilia mesmo nos últimos anos da adolescência.⁸⁷
- Foi constatado que a aderência à profilaxia é menos que ideal em muitos adolescentes (13–17 anos de idade) e adultos jovens (18–30 anos de idade) com hemofilia.⁵¹
 - Em geral, as principais barreiras para a aderência à profilaxia incluem a percepção de um alto ônus do tratamento, ônus baixo ou ausente de sangramentos e sintomas, dificuldades no acesso venoso e a percepção da profilaxia como algo complicado e demorado.⁵¹
 - Particularmente em adolescentes e adultos jovens com hemofilia, as barreiras à aderência ao tratamento incluem⁵¹:
 - baixa carga de sintomas;
 - esquecimento e ausência de habilidades básicas de automanejo como rotinas de tratamento;
 - ausência de conhecimentos sobre hemofilia, incluindo um baixo benefício percebido da profilaxia;
 - impossibilidade de identificar e atuar em sangramentos;
 - negação da doença;
 - desejo de ser “normal”;
 - percepção de um impacto negativo em atividades e participação social;
 - falta de planejamento da transição;
 - dificuldades com o autotratamento; e
 - dificuldades de comunicação com um centro para tratamento de hemofilia para recebimento de cuidados ideais.
 - A transição para a vida adulta, com maior independência nas situações de vida (por ex., viver sozinho ou longe, na faculdade/universidade) e responsabilidades financeiras, pode ser particularmente difícil para jovens com hemofilia.⁸⁸
 - Os centros para tratamento de hemofilia e os profissionais de saúde podem ter um papel importante para ajudar os hemofílicos jovens a manter a aderência ao tratamento quando efetuam a transição para a idade adulta, garantindo que a educação dos pacientes inclua conhecimentos e habilidades técnicas e o desenvolvimento de habilidades de autoeficácia e automanejo, incluindo a tolerância psicossocial.⁵¹
 - Uma vez que uma abordagem sistemática definitiva ainda não foi definida para a transição dos cuidados pediátricos para adultos, a equipe de cuidados abrangentes deve avaliar e acompanhar continuamente as necessidades individuais, preferências e barreiras à aderência ao tratamento, com suporte personalizado e apropriado para a idade.^{51,89}
 - Os principais componentes das estratégias de transição incluem⁵¹:
 - desenvolvimento de um plano de transição estruturado;
 - monitoramento com avaliação sistemática da aptidão de um paciente;
 - suporte individualizado; e
 - suporte adicional ao efetuar a transição para autotratamento ou sair de casa.
 - Além disso, ferramentas para autoavaliação da aptidão, como a ferramenta HEMO-Milestones, podem ser úteis para promover uma abordagem padronizada para avaliar a competência para automanejo.⁹⁰
 - Os indicadores de resultados para avaliar a efetividade da transição dos cuidados para hemofilia pediátricos para adultos incluem:
 - medida da aderência;
 - qualquer alteração da taxa de sangramentos;
 - habilidades de autoeficácia;
 - conhecimentos sobre hemofilia;
 - satisfação dos pacientes e dos cuidadores;
 - intervalo de tempo entre a última visita clínica pediátrica e a primeira adulta; e
 - número de internações em pronto-socorro ou hospital.⁹¹
 - Programas de automanejo disponíveis na internet também podem ajudar os jovens hemofílicos em sua transição para os cuidados adultos.⁸⁷
 - Ver o Capítulo 6: Profilaxia na Hemofilia e o Capítulo 11: Avaliação dos Resultados.
- Recomendação 2.8.1:**
- **Crianças e adolescentes com hemofilia devem ser respaldados por educação contínua e desenvolvimento de habilidades, incluindo a capacidade de realizar a autoinfusão e outras habilidades de autoeficácia, para obter os conhecimentos sobre hemofilia necessários para o automanejo de sua condição antes de sua transição dos cuidados pediátricos para adultos.**
 - **OBSERVAÇÃO:** A equipe de cuidados abrangentes deve apoiar os pacientes jovens e suas famílias durante o período de transição. Sempre que possível, a primeira visita deve ser realizada tanto por hematologistas pediátricos quanto adultos.
- Recomendação 2.8.2:**
- **Para adolescentes hemofílicos em profilaxia, a WFH recomenda a educação e treinamento individuais, idealmente por um coordenador de enfermagem em hemofilia, para garantir um conhecimento adequado da hemofilia e**

promover a aderência à profilaxia e manejo de autocuidados. Isto deve incluir a compreensão das medidas de aderência, assim como fatores e riscos que possam levar a alterações das taxas de sangramento.

Recomendação 2.8.3:

- **Para adolescentes hemofílicos de 12–18 anos de idade, a WFH recomenda acampamentos de hemofílicos específicos para a idade para estimular o suporte grupal e desenvolver as habilidades de autoinfusão e a compreensão da importância da aderência ao tratamento.**

REFERÊNCIAS

1. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, et al. Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males: a meta-analytic approach using national registries. *Ann Intern Med.* 2019;171(8):540-546.
2. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med.* 2013;368(3):231-239.
3. Calvez T, Chambost H, Claeysens-Donadel S, et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood.* 2014;124(23):3398-3408.
4. Centers for Disease Control and Prevention. What is Hemophilia? Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.cdc.gov/ncbddd/hemophilia/facts.html>. Updated June 3, 2019. Accessed February 18, 2020.
5. Clausen N, Petrini P, Claeysens-Donadel S, Gouw SC, Liesner R. PedNet and Research of Determinants of Inhibitor development (RODIN) Study Group. Similar bleeding phenotype in young children with hemophilia A or B: a cohort study. *Haemophilia.* 2014;20(6):747-755.
6. Ragni MV, Fogarty PJ, Josephson NC, Neff AT, Raffini LJ, Kessler CM. Survey of current prophylaxis practices and bleeding characteristics of children with severe hemophilia A in US hemophilia treatment centres. *Haemophilia.* 2012;18(1):63-68.
7. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of hemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia.* 2017;23(2):207-214.
8. White GC II, 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(3):560.
9. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J.* 1979;1(6161):469-470.
10. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia.* 2008;14(2):361-374.
11. Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia.* 2018;24(3):366-375.
12. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ.* 1995;73(5):691-701.
13. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood.* 2000;96(2):437-442.
14. Pai M, Key NS, Skinner M, et al. NHF-McMaster Guideline on Care Models for Haemophilia Management. *Haemophilia.* 2016;22(Suppl3):6-16.
15. Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia.* 2006;12(Suppl 3):13-21.
16. Evatt BL, Black C, Batorova A, Street A, Srivastava A. Comprehensive care for haemophilia around the world. *Haemophilia.* 2004;10(Suppl 4):9-13.
17. Karazivan P, Dumez V, Flora L, et al. The patient-as-partner approach in health care: a conceptual framework for a necessary transition. *Acad Med.* 2015;90(4):437-441.
18. Fried TR. Shared decision making—finding the sweet spot. *N Engl J Med.* 2016;374(2):104-106.
19. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA. Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia.* 2009;15(1):43-54.
20. deMoerloose P, Fischer K, Lambert T, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with hemophilia. *Haemophilia.* 2012;18(3):319-325.
21. Canadian Hemophilia Standards Group. Canadian Comprehensive Care Standards for Hemophilia and Other Inherited Bleeding Disorders. Toronto, ON: Canadian Hemophilia Standards Group; 2007. <https://www.ahcdc.ca/storage/files/comprehensivecarestandards-en.pdf>. Accessed September 12, 2019.
22. Escobar MA, Brewer A, Caviglia H, et al. Recommendations on multidisciplinary management of elective surgery in people with hemophilia. *Haemophilia.* 2018;24(5):693-702.

23. Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018;24(3):e113-e116.
24. Schrijvers LH, Uitslager N, Schuurmans MJ, Fischer K. Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2013;19(3):355-361.
25. Sossa Melo CL, Wandurraga EA, Pena AM, et al. Low bone mineral density and associated factors in patients with haemophilia in Colombia. *Haemophilia*. 2018;24(4):e222-e229.
26. Iorio A, Fabbriciani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P. Bone mineral density in haemophilia patients: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2010;103(3):596-603.
27. Kempton CL, Antonucci DM, Rodriguez-Merchan EC. Bone health in persons with haemophilia. *Haemophilia*. 2015;21(5):568-577.
28. American Dental Association Council on Access, Prevention and Interprofessional Relations, American Dental Association Council on Scientific Affairs. Using mouthguards to reduce the incidence and severity of sports-related oral injuries. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(12):1712-1720. quiz 1731.
29. Seuser A, Boehm P, Kurme A, Schumpe G, Kurnik K. Orthopaedic issues in sports for persons with haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 2):47-52.
30. Philpott J, Houghton K, Luke A. Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Child Health*. 2010;15(4):213-225.
31. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia*. 2002;8(3):407-412.
32. Stephensen D, Bladen M, McLaughlin P. Recent advances in musculoskeletal physiotherapy for haemophilia. *Ther Adv Hematol*. 2018;9(8):227-237.
33. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*. 2014;5:207-218.
34. Forsyth AL, Zourikian N, Valentino LA, Rivard GE. The effect of cooling on coagulation and haemostasis: should "Ice" be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia*. 2012;18(6):843-850.
35. Rajamanickam M, Michael R, Sampath V, John JA, Viswabandya A, Srivastava A. Should ice be used in the treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia*. 2013;19(4):e267-e268.
36. Tilak M, Paul A, Samuel CS, David JA, Viswabandya A, Srivastava A. Cryotherapy for acute haemarthrosis in haemophilia—attempts to understand the 'ice age' practice. *Haemophilia*. 2015;21(1):e103-e105.
37. Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D, Dinnen J. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012;18(3):e115-e119.
38. Blamey G, Forsyth A, Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):136-145.
39. Mulder K. Exercises for People with Hemophilia. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2006. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf/1302.pdf>. Accessed November 7, 2019.
40. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia*. 2011;17(3):383-392.
41. Soucie JM, Symons JT, Evatt B, et al. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(2):198-206.
42. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(2):118-133.
43. Carcao M, Lambert T, Leissing C, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, Aledort L. Prophylaxis re-visited: the potential impact of novel factor and non-factor therapies on prophylaxis. *Haemophilia*. 2018;24(6):845-848.
44. Szucs TD, Offner A, Kroner B, Giangrande P, Berntorp E, Schramm W. Resource utilisation in haemophiliacs treated in Europe: results from the European Study on Socioeconomic Aspects of Haemophilia Care. The European Socioeconomic Study Group. *Haemophilia*. 1998;4(4):498-501.
45. Khair K, Meerabeau L, Gibson F. Self-management and skills acquisition in boys with haemophilia. *Health Expect*. 2015;18(5):1105-1113.
46. Genentech. HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; 2018; Revised 10/2018.
47. Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*. 2019;25(6):979-987.
48. Pierce GF, Hart DP, Kaczmarek R. WFH Coagulation Product Safety, Supply, and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia (WFH). Safety and efficacy of emicizumab and other novel agents in newborns and infants [letter to the editor]. *Haemophilia*. 2019;25(5):e334-e335.

49. European Medicines Agency. European public assessment report: summary of risk management plan for Hemlibra (emicizumab). London, UK: European Medicines Agency; 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. Accessed February 13, 2020.
50. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
51. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
52. Sholapur NS, Barty R, Wang G, Almonte T, Heddle NM. A survey of patients with haemophilia to understand how they track product used at home. *Haemophilia*. 2013;19(5):e289-e295.
53. Banchev A, Goldmann G, Marquardt N, et al. Impact of telemedicine tools on record keeping and compliance in haemophilia care. *Hamostaseologie*. 2019;39(4):347-354.
54. Mondorf W, Eichler H, Fischer R, et al. Smart Medication, an electronic diary for surveillance of haemophilia home care and optimization of resource distribution. *Hamostaseologie*. 2019;39(4):339-346.
55. Leone JR. Utility of a wireless, handheld monitoring system in the management of hemophilia patients. *Comput Inform Nurs*. 2011;29(9):521-522.
56. Cuesta-Barriuso R, Lopez-Pina JA, Nieto-Munuera J, Sagarra-Valls G, Panisello-Royo JM, Torres-Ortuno A. Effectiveness of the Medtep Hemophilia online platform for adherence to prophylactic treatment in haemophilia patients: results from a 1-year observational study. *Haemophilia*. 2018;24(3):452-459.
57. Neunert CE, Miller KL, Journeycake JM, Buchanan GR. Implantable central venous access device procedures in haemophilia patients without an inhibitor: systematic review of the literature and institutional experience. *Haemophilia*. 2008;14(2):260-270.
58. Valentino LA, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(2):134-146.
59. Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol*. 2007;138(5):580-586.
60. Ragni MV, Journeycake JM, Brambilla DJ. Tissue plasminogen activator to prevent central venous access device infections: a systematic review of central venous access catheter thrombosis, infection and thromboprophylaxis. *Haemophilia*. 2008;14(1):30-38.
61. Khair K, Ranta S, Thomas A, Lindvall K. PedNet study group. The impact of clinical practice on the outcome of central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(4):e276-e281.
62. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121(20):4046-4055.
63. Roussel NA. Gaining insight into the complexity of pain in patients with haemophilia: state-of-the-art review on pain processing. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):3-8.
64. Lander JA, Weltman BJ, So SS. EML A and amethocaine for reduction of children's pain associated with needle insertion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004236.
65. Rogers TL, Ostrow CL. The use of EML A cream to decrease venipuncture pain in children. *J Pediatr Nurs*. 2004;19(1):33-39.
66. Celik G, Ozbek O, Yilmaz M, Duman I, Ozbek S, Apiliogullari S. Vapocoolant spray vs lidocaine/prilocaine cream for reducing the pain of venipuncture in hemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Int J Med Sci*. 2011;8(7):623-627.
67. Vallejo L, Pardo A, Gomis M, Gallach JE, Perez S, Querol F. Influence of aquatic training on the motor performance of patients with haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16(1):155-161.
68. Humphries TJ, Kessler CM. Managing chronic pain in adults with haemophilia: current status and call to action. *Haemophilia*. 2015;21(1):41-51.
69. Holstein K, Klamroth R, Richards M, et al. Pain management in patients with haemophilia: a European survey. *Haemophilia*. 2012;18(5):743-752.
70. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12(5):514-517.
71. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood*. 2006;107(5):1785-1790.
72. Eyster ME, Asaad SM, Gold BD, Cohn SE, Goedert JJ, Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia*. 2007;13(3):279-286.
73. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSSJ*. 2010;6(1):37-42.

74. Scully C, Diz Dios P, Giangrande P. Oral Care for People with Hemophilia or a Hereditary Bleeding Tendency, 2nd ed.. Treatment of Hemophilia Monograph No. 27. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2008. https://www1.wfh.org/publicatio_n/files/pdf-1164.pdf. Accessed November 21, 2019.
75. Kalsi H, Nanayakkara L, Pasi KJ, Bowles L, Hart DP. Access to pri- mar y dental care for patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2012;18(4):510-515.
76. Friedman M, White B, Dougall AJ. An audit of the protocol for the management of patients with hereditar y bleeding disorders under- going dental treatment. *J Disab Oral Health*. 2009;10(4):151-155
77. American Academy of Pediatric Dentistr y. Guideline on caries-risk assessment and management for infants, children, and adolescents. *Pediatr Dent* 2015;37(Special issue):132-139
78. Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: a call for global action. *J Clin Periodontol*. 2017;44(5):456-462.
79. Nakagawa Y, Shimada Y, Kinai E, et al. Long-handle toothbrush for haemophiliacs with severe elbow arthropathy. *Haemophilia*. 2015;21(6):e481-e483.
80. Hermans C, Altisent C, Batorova A , et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review. *European sur vey and recommendations*. *Haemophilia*. 2009;15(3):639-658.
81. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin ulcers in haemo- philia. *Haemophilia*. 2007;13(4):443-444.
82. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A , et al. Dental procedures in adult patients with hereditar y bleeding disorders: 10 years experience in three Italian hemophilia centers. *Haemophilia*. 2005;11(5):504-509.
83. Hewson I, Makhmalbaf P, Street A , McCarthy P, Walsh M. Dental surger y with minimal factor support in the inherited bleeding disor- der population at the Alfred Hospital. *Haemophilia*. 2011;17(1):e185-e188.
84. Dougall A , Pughe G. A multi centre prospective study audited the outcome of adverse events following buccal infiltration injec- tions for patients with a range of bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22:82.
85. Dougall A , Apperley O, Smith G, Madden L, Parkinson L, Daly B. Safety of buccal infiltration local anaesthesia for dental procedures. *Haemophilia*. 2019;25(2):270-275.
86. Dougall A , Hayes M, Daly B. A systematic review of the use of local analgesia in medically compromised children and adolescents. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2017;18(5):331-343.
87. Breakey VR, Ignas DM, Warias AV, White M, Blanchette VS, Stinson JN. A pilot randomized control trial to evaluate the feasibility of an Internet-based self-management and transitional care program for youth with haemophilia. *Haemophilia*. 2014;20(6):784-793.
88. Witkop M, Guelcher C, Forsyth A , et al. Treatment outcomes, qual- ity of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18-30 years) with hemophilia. *Am J Hematol*. 2015;90(Suppl 2):S3-S10.
89. Campbell F, Biggs K, Aldiss SK, et al. Transition of care for adoles- cents from paediatric ser vices to adult health ser vices. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD009794.
90. Croteau SE, Padula M, Quint K, D'Angelo L, Neufeld EJ. Center- based quality initiative targets youth preparedness for medical independence: HEMO-Milestones tool in a comprehensive hemo- philia clinic setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(3):499-503.
91. Sun HL, Breakey VR, Straatman L, Wu JK, Jackson S. Outcomes in- dicators and processes in transitional care in adolescents with hae- mophilia: a Delphi sur vey of Canadian haemophilia care providers. *Haemophilia*. 2019;25(2):296-305.

INFORMAÇÕES DE SUPORTE

Outras informações de suporte podem ser encontradas on-line na seção Informações de Suporte.

3 DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO LABORATORIAL

Steve Kitchen¹ | Francisco de Paula Careta² | Silmara A. de Lima Montalvão³ |
Emna Gouider⁴ | Radoslaw Kaczmarek⁵ | Claude T. Tagny⁶ | Pierre Toulon⁷ |
Glenn F. Pierce⁸ | Alok Srivastava⁹

1. Departamento de Coagulação, Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, Reino Unido
2. Departamento de Farmácia e Nutrição, Universidade Federal do Espírito Santo, campus de Alegre, Alegre, ES, Brasil
3. INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brasil
4. Medical School, University of Tunis El Manar, Hemophilia Centre, Aziza Othmana Hospital, Tunis, Tunísia
5. Departamento de Pediatria, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, EUA
6. Departamento de Hematologia, Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, University of Yaounde I e University Teaching Hospital of Yaoundé, Yaoundé, Camarões
7. Service d'Hématologie Biologique, Université Côte d'Azur e Hôpital Pasteur – CHU Nice, Nice, França
8. Federação Mundial de Hemofilia, Montreal, QC, Canadá
9. Departamento de Hematologia, Christian Medical College, Vellore, Índia

Todas as declarações identificadas como recomendações são baseadas em consenso, o que é indicado por CB.

3.1 | Introdução

- Diferentes distúrbios hemorrágicos podem apresentar sintomas muito semelhantes; portanto, um diagnóstico correto é essencial para garantir que um paciente receba o tratamento apropriado.
- Só é possível realizar um diagnóstico correto com o suporte de um serviço laboratorial completo e confiável. Isto depende do cumprimento de protocolos e procedimentos rigorosos pelo laboratório, que exigem:
 - conhecimento e competência em testes laboratoriais de coagulação;
 - uso do equipamento e reagentes corretos; e
 - garantia de qualidade (QA).
- Para informações detalhadas sobre os aspectos técnicos e instruções específicas sobre os testes de triagem e ensaios de fatores, consultar *Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual*, edição atual, publicado pela Federação Mundial de Hemofilia (WFH).¹

Recomendação 3.1.1:

- **A WFH recomenda que os testes para diagnóstico e monitoramento da hemofilia sejam realizados por uma equipe com conhecimento e experiência em testes laboratoriais de coagulação, usando equipamentos e reagentes que tenham sido validados para esta finalidade específica.**
- **OBSERVAÇÃO:** Os detalhes dos exames laboratoriais para diagnóstico e monitoramento da hemofilia são descritos no manual de laboratório da WFH. CB

3.2 | Testes laboratoriais de coagulação

Princípios do diagnóstico

- O diagnóstico de hemofilia é baseado nos três princípios a seguir:
 - compreender os aspectos clínicos da hemofilia e a adequação do diagnóstico clínico;
 - usar testes de triagem como o tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) ou testes de função plaquetária para identificar a possível causa do sangramento (tendo em mente que resultados normais nos testes de triagem não excluem a possibilidade de presença de um distúrbio hemorrágico clinicamente relevante); e
 - confirmar o diagnóstico por ensaios de fatores e outras investigações específicas apropriadas.

Aspectos Técnicos

Preparação do paciente antes da coleta de uma amostra de sangue

- Não há necessidade de jejum antes da coleta de sangue para a investigação de possíveis distúrbios hemorrágicos.
- Sempre que possível, os pacientes devem evitar medicamentos que possam afetar os resultados dos exames, como o ácido acetilsalicílico (AAS), que pode afetar intensamente a função plaquetária por 7–10 dias.
- Os níveis do fator VIII (FVIII) e do fator de von Willebrand (VWF) podem sofrer uma elevação temporária por exercício extenuante², estresse³

ou inflamação, suficiente para afetar a exatidão do diagnóstico. Os níveis de fator VIII/VWF aumentam durante a gravidez.⁴

Recomendação 3.2.1:

- **Como preparação para a coleta de uma amostra de sangue para determinação do tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) ou atividade de FVIII/FIX, a WFH aconselha que pacientes hemofílicos possam manter sua dieta regular — não há necessidade de um jejum da noite para o dia antes da coleta de sangue.**
- **OBSERVAÇÃO: Altos níveis de lípides no plasma podem afetar a determinação dos tempos de coagulação com o uso de coagulômetros com sistemas ópticos. CB**

Recomendação 3.2.2:

- **Como preparação para a coleta de uma amostra de sangue para determinação de TTPa ou atividade de FVIII/FIX, a WFH recomenda que os pacientes hemofílicos evitem exercícios extenuantes antes da coleta de sangue.**
- **OBSERVAÇÃO: Exercícios extenuantes ou estresse podem causar uma elevação temporária da atividade de FVIII em pacientes com hemofilia A leve até a faixa de referência; portanto, os pacientes devem repousar por alguns minutos antes da punção venosa. CB**

Coleta da amostra

- A amostra de sangue deve ser colhida conforme as diretrizes padrão.⁵
- De preferência, a amostra deve ser colhida perto do laboratório para garantir o transporte rápido e deve permanecer tampada durante o transporte.
- Os resultados dos exames podem mudar de acordo com o intervalo entre a coleta e o teste e de acordo com as condições de armazenamento da amostra.⁶⁻⁸ Temperaturas mais altas (> 25°C) podem provocar perda da atividade de FVIII com o tempo, 9 enquanto o armazenamento no frio (2–8°C) pode provocar a ativação pelo frio de vários sistemas proteolíticos.⁷ O armazenamento das amostras de sangue antes do processamento a 2–8°C pode causar uma perda de FVIII e VWF suficiente para fazer com que pacientes não afetados sejam erroneamente diagnosticados com doença de von Willebrand (VWD).¹¹
- Orientações específicas sobre a coleta de amostras estão disponíveis.¹⁰ A punção venosa deve ser asséptica e a amostra deve ser colhida dentro de 1 minuto após a aplicação do torniquete, sem uma estase venosa prolongada.
- O sangue deve ser colhido em uma seringa de

plástico ou um sistema de coleta a vácuo. A agulha deve ter calibre ¹⁹⁻²¹ para adultos e calibre ²²⁻²³ para crianças pequenas. A coleta por cateteres venosos periféricos ou cateteres venosos centrais não heparinizados pode ter sucesso para muitos testes de hemostasia.^{10,12}

- A coleta de sangue de um cateter de demora deve ser evitada para alguns testes de coagulação, em particular se um teste de agregação plaquetária estiver sendo realizado.
- A formação de espuma na amostra de sangue também deve ser evitada. Só é necessário descartar os primeiros 2 mL do sangue colhido, se a coleta for realizada por um cateter.¹⁰
- A amostra deve ser colhida em tubos com citrato contendo 0,105 M–0,109 M (c3,2%) de citrato trissódico aquoso di-hidratado, mantendo a proporção de sangue para citrato em 9:1. Se o tubo contiver menos de 90% do volume pretendido, os resultados podem ser afetados adversamente e um prolongamento do TP e TTPa é esperado quando os tubos contiverem menos de 80% do volume pretendido.¹⁰
- Pacientes com elevação do hematócrito acima de 55% apresentam uma redução do volume plasmático, levando a um aumento exponencial de TP e TTPa com o aumento do hematócrito, o que pode ser evitado pelo ajuste da proporção de sangue para o anticoagulante.^{13,14}
- Os resultados de alguns testes de TP e TTPa são diferentes se as amostras forem colhidas em citrato trissódico a 3,8%.¹⁰ A amostra deve ser imediatamente misturada de modo adequado com solução de citrato por inversão suave, 3 ou 4 vezes.¹⁰
- Se o plasma pobre em plaquetas (PPP) for congelado para teste futuro, as condições de armazenamento afetam a estabilidade do material congelado.⁷ Se a amostra for congelada a –70°C, pode ser armazenada por até seis meses.^{7,15} O armazenamento a –20°C geralmente é inadequado.
- Amostras congeladas devem ser descongeladas rapidamente em banho-maria por 4–5 minutos a 37°C para evitar a formação de crioprecipitado.

Preparação de plasma pobre em plaquetas (PPP)

- A maioria dos testes de coagulação requer o uso de PPP.
- PPP deve ser preparado conforme diretrizes padrão.^{5,7}
- A contagem residual de plaquetas no PPP depende das condições de centrifugação, incluindo efeitos adversos sobre os testes de função plaquetária com o uso de centrífugas refrigeradas, já que o frio é capaz de ativar as plaquetas.^{7,10}

- PPP pode ser mantido à temperatura ambiente (20–25°C) antes dos testes.
- O plasma que tenha sofrido hemólise durante a coleta e o processamento não deve ser usado para testes de função plaquetária, testes de TTPa ou testes relacionados, independentemente do método e instrumento usados para a análise.^{7,16,17} Os testes de TP e fibrinogênio são menos afetados e apenas uma hemólise macroscópica in vitro pode ser relevante.^{10,16} A adição de hemolisado ao plasma in vitro pode fornecer resultados enganadores.^{16,18}
- Os critérios de aceitação da amostra devem levar em conta os riscos de rejeição (e atraso ou ausência dos resultados de teste) contra os riscos de aceitação e teste (e o grau no qual os artefatos da amostra possam ou não influenciar a conduta clínica).

Recomendação 3.2.3:

- Para o diagnóstico e o monitoramento da hemofilia A e B, a WFH recomenda que as amostras de sangue sejam imediatamente etiquetadas com o primeiro e o último nome do paciente, um número de identificação ou data de nascimento e a data e hora da coleta da amostra. Isto deve ser realizado antes de deixar o paciente.
- **OBSERVAÇÃO:** Não existe um consenso definindo se o tubo deve ser etiquetado imediatamente antes ou imediatamente depois da coleta de sangue. CB

Recomendação 3.2.4:

- A WFH recomenda que as amostras de sangue para determinação de TP, TTPa ou atividade de FVIII/FIX sejam colhidas em tubos com citrato contendo 0,105–0,109 M (cerca de 3,2%) de citrato trissódico di-hidratado aquoso, tampadas durante o processamento e mantidas a 18–25°C durante o transporte e armazenamento. As amostras de sangue devem ser centrifugadas à temperatura ambiente a um mínimo de 1.700 g por no mínimo 10 minutos e devem ser analisadas dentro de 8 horas após a coleta (4 horas para FVIII:C) ou armazenadas sob congelamento a –35°C ou menos.
- **OBSERVAÇÃO:** O armazenamento de amostras de sangue total com citrato a 2–8°C deve ser evitado, pois isso pode provocar perda da atividade de FVIII.
- **OBSERVAÇÃO:** Amostras de plasma pobre em plaquetas (PPP) podem ser armazenadas a –35°C por até 3 meses e a –70°C por até 6 meses antes da determinação da atividade de FVIII/FIX. O armazenamento de PPP a –20°C geralmente é inadequado. Congeladores com

função de descongelamento automático não devem ser usados para armazenar PPP antes da determinação de TP, TTPa ou atividade de FVIII/FIX. CB

Recomendação 3.2.5:

- A WFH recomenda que as amostras de sangue para determinação de TP, TTPa ou atividade de FVIII/FIX sejam rejeitadas e substituídas se o tubo de coleta contiver menos que 80% do volume de preenchimento pretendido.
- **OBSERVAÇÃO:** Se o tubo de coleta contiver entre 80% e 90% de seu volume de preenchimento pretendido, os resultados obtidos usando determinados métodos podem apresentar artefatos, manifestados como um pequeno prolongamento de TP e TTPa e uma pequena redução da atividade de FVIII/FIX. CB

Recomendação 3.2.6:

- A WFH recomenda que as amostras de sangue para determinação de TTPa ou atividade de FVIII/FIX sejam rejeitadas e substituídas se tiver ocorrido hemólise ou coagulação in vitro durante a coleta e o processamento da amostra.
- **OBSERVAÇÃO:** O impacto da hemólise in vitro sobre TP é insuficiente para afetar o manejo do paciente.
- **OBSERVAÇÃO:** Amostras de pacientes com hemólise in vivo que tenham sido colhidas para determinação de TP, TTPa ou atividade de FVIII/FIX podem ser aceitas e testadas. CB

Detecção do desfecho

- Muitos laboratórios atualmente dispõem de alguma forma de analisados da coagulação semiautomáticos ou totalmente automatizados. A detecção exata do desfecho da coagulação usando uma técnica manual requer uma competência considerável, particularmente se o tempo de coagulação for prolongado ou se a concentração de fibrinogênio for baixa, e o coágulo for pequeno e delgado.
- Para o teste manual, o tubo deve ser inclinado 3 vezes a cada 5 segundos em um ângulo de aproximadamente 90° durante a observação. O tubo deve ficar imerso em banho-maria a 37°C entre as inclinações.

Testes de triagem

- A contagem de plaquetas, TP e TTPa podem ser usados para triagem de um paciente com suspeita de apresentar um distúrbio hemorrágico.¹⁹
- A sensibilidade dos testes de TP²⁰ e TTPa^{21,22} para deficiências de fatores é influenciada pelo tipo de reagente usado na realização do teste.

Recomendação 3.2.7:

- Para a investigação laboratorial de pacientes avaliados devido a uma suspeita clínica de hemofilia A, a WFH recomenda que o teste de tempo de protrombina também seja realizado usando um reagente laboratorial que contenha fator tissular humano.
- **OBSERVAÇÃO:** Algumas vezes, a hemofilia A é excluída apesar da suspeita clínica de sua presença. Esses casos podem apresentar deficiências de outro fator. Alguns pacientes com determinados defeitos de FVII podem apresentar sintomas semelhantes à hemofilia leve, mas podem exibir TP e atividade de FVII normais se o reagente laboratorial contiver um fator tissular não-humano, de modo que o diagnóstico seria ignorado. CB

Recomendação 3.2.8:

- Para a investigação laboratorial de pacientes avaliados devido a uma suspeita clínica de hemofilia, a WFH recomenda que um resultado de TTPa na faixa de referência não seja usado para descartar a presença de hemofilia A ou B leve.
- **OBSERVAÇÃO:** Em alguns casos de hemofilia A ou B leve, TTPa pode estar na faixa normal. CB
- O teste de tempo de sangramento não tem sensibilidade e especificidade e também é propenso a erros relacionados ao desempenho. Portanto, outros testes de função plaquetária, como a agregação de plaquetas são preferíveis, quando disponíveis.^{23,24}
- Com base nos resultados desses testes, a categoria do distúrbio hemorrágico pode ser parcialmente caracterizada para orientar a análise subsequente (ver a Tabela 3-1).
- Esses testes de triagem podem não detectar anormalidades em pacientes com distúrbios hemorrágicos leves, incluindo algumas variantes de VWD, alguns casos de hemofilia A ou B leve geneticamente confirmada, defeitos da função plaquetária, deficiência de FXIII e defeitos raros da fibrinólise que podem estar associados a uma tendência ao sangramento.

Estudos de correção

- Testes de triagem anormais podem ser investigados mais a fundo usando estudos de correção ou mistura.
- Estudos de correção ou mistura usando um pool de plasma normal (PNP) podem ajudar a definir se tempos de coagulação prolongados são decorrentes de uma deficiência de fator ou de anticoagulantes ou inibidores circulantes.
- O TTPa de um paciente/mistura de plasma normal

inicialmente pode ser normal e então cada vez mais prolongado durante a incubação na presença de um inibidor dependente do tempo (por ex., muitos autoanticorpos adquiridos contra FVIII), embora esse padrão possa ser variável em casos com cinética complexa.

- Estudos de correção com plasma com deficiência de FVIII/FIX podem ser usados para identificar a deficiência específica se um ensaio de fator não estiver disponível.

TABELA 3-1 Interpretação dos testes de triagem

Perfil Diagnóstico	TP	TTPa	Contagem de Plaquetas
Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilia A ou B	Normal	Prolongado ^a	Normal
VWD	Normal	Normal ou prolongado ^a	Normal ou reduzida
Defeito de plaqueta	Normal	Normal	Normal ou reduzida

Abreviações: TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; TP: tempo de protrombina; VWD: doença de von Willebrand.

^a O mesmo padrão pode ocorrer na presença de deficiências de FXI, FXII, pré-caliceína ou cininogênio de alto peso molecular.

Recomendação 3.2.9:

- A WFH recomenda que um resultado de TTPa na faixa normal, obtido em uma amostra que contenha uma mistura em volumes iguais de plasma de paciente e pool de plasma normal e tenha sido analisada imediatamente após a preparação dessa mistura, não seja usado para descartar a possível presença de um inibidor de FVIII.
- **OBSERVAÇÃO:** O TTPa em uma amostra contendo uma mistura em volumes iguais de plasma de paciente e pool de plasma normal passa a apresentar um prolongamento substancial durante um período de 1 a 2 horas de incubação a 37°C se a amostra do paciente contiver um inibidor anti-FVIII neutralizante. CB

Ensaio de fator

- Vários tipos de ensaios de FVIII, incluindo ensaios de coagulação cromogênicos e fluorogênicos, estão disponíveis.²⁵⁻³⁰ Ensaio de coagulação em um estágio baseado em TTPa representam as técnicas usadas com mais frequência na maioria das regiões.^{26,27}
- O plasma com deficiência de FVIII e FIX deve estar completamente isento de FVIII e FIX,

respectivamente, ou seja, deve conter < 1 UI/dL e apresentar níveis normais de outros fatores de coagulação.¹

- O nível de fatores de coagulação no pool de plasma normal varia substancialmente entre os pools^{31,32}; portanto, um sistema de unidades internacionais (UIs) foi estabelecido para continuidade e rastreabilidade.^{31,33} Os níveis de fatores são relatados em unidades internacionais, por mL ou por decilitro (UI/dL). Se UI/dL for usada, os resultados não são intercambiáveis com a porcentagem (%) de pool de plasma normal.³⁴
- O uso de uma única diluição do plasma de teste produz incorreções do ensaio na presença de alguns inibidores, incluindo anticoagulantes lúpicos (LA),³⁵ inibidores de fator específicos de alta resposta e alguns medicamentos anticoagulantes,³⁶ e provoca uma imprecisão do ensaio.
- O método de calibração do ensaio pode afetar a qualidade dos resultados.^{37,38} Ao analisar amostras de teste de pacientes com hemofilia moderada ou grave, pode ser necessária uma curva de calibração prolongada ou separada. Não é aceitável simplesmente estender a curva de calibração por extrapolação sem analisar diluições adicionais do plasma de calibração.
- Alguns casos de hemofilia A leve geneticamente confirmada demonstram atividade de FVIII normal quando um ensaio de um estágio é usado para diagnóstico, mas uma atividade reduzida em ensaios de coagulação cromogênicos e em dois estágios.³⁹⁻⁴⁶ O inverso também pode ocorrer.^{40,47,48} Isto significa que mais de um tipo de ensaio de FVIII é necessário para detectar todas as formas de hemofilia A leve.
- Todos os pacientes com redução da atividade de FVIII e um possível diagnóstico de hemofilia A devem realizar uma avaliação laboratorial completa para descartar VWD. Isto é especialmente importante para diferenciar VWD Normandy da hemofilia A leve, já que ambas apresentam um nível normal de antígeno VWF geralmente associado a uma redução da atividade de FVIII.⁴⁹
- Os ensaios cromogênicos para FIX estão se tornando mais disponíveis⁵⁰⁻⁵⁴ e um estudo relatou que um ensaio cromogênico para FIX pode apresentar uma melhor correlação com o quadro clínico que um ensaio em um estágio em alguns casos de hemofilia B.⁵³
- Os testes de geração de trombina são usados para caracterizar a hemofilia⁵⁵⁻⁵⁷, mas seu uso não é disseminado.

Recomendação 3.2.10:

- **Para a investigação laboratorial de pacientes avaliados devido a uma suspeita clínica de**

hemofilia A, a WFH recomenda o uso tanto de um ensaio de FVIII em um estágio quanto do ensaio cromogênico de FVIII:C na avaliação diagnóstica inicial.

- **OBSERVAÇÃO:** Os dois ensaios devem ser realizados mesmo que o resultado de um dos dois ensaios mostre uma atividade de FVIII na faixa normal.
- **OBSERVAÇÃO:** O ensaio de FVIII em um estágio requer o uso de plasma deficiente em FVIII contendo menos de 1 UI/dL ($< 1\%$) de atividade de FVIII e níveis normais de outros fatores de coagulação que possam influenciar o TTPa (fibrinogênio, FII, FV, FIX, FX, FXI, FXII, pré-caliceína e HMWK). CB

Recomendação 3.2.11:

- **Para a investigação laboratorial de pacientes avaliados devido a uma suspeita clínica de hemofilia B, a WFH recomenda o uso do ensaio de FIX em um estágio na avaliação diagnóstica inicial.**
- **OBSERVAÇÃO:** Os dados atuais são insuficientes para fazer recomendações sobre o papel do ensaio cromogênico de FIX na avaliação diagnóstica inicial da hemofilia B.
- **OBSERVAÇÃO:** O ensaio de FIX em um estágio requer o uso de plasma deficiente em FIX contendo menos de 1 UI/dL ($< 1\%$) de atividade de FIX e níveis normais de outros fatores de coagulação que possam influenciar o TTPa (fibrinogênio, FII, FV, FVIII, FX, FXI, FXII, pré-caliceína e HMWK). CB

Recomendação 3.2.12:

- **Para os ensaios de FVIII/FIX em um estágio ou cromogênicos, o plasma de referência/padrão usado para calibração, seja comercial ou preparado localmente, deve poder ser rastreado a um padrão internacional da OMS e os resultados devem ser relatados em unidades internacionais (UIs).**
- **OBSERVAÇÃO:** Os resultados devem ser relatados como UI/mL ou UI/dL.
- **OBSERVAÇÃO:** Em princípio, a porcentagem constitui a unidade de atividade apropriada somente quando o ensaio é realizado usando um pool de plasma normal como plasma de referência cuja atividade não possa ser rastreada para um padrão internacional da OMS. CB

Recomendação 3.2.13:

- **Para a investigação laboratorial decorrente de uma suspeita clínica de hemofilia usando ensaios de FVIII/FIX em um estágio, a WFH recomenda a análise usando três diluições diferentes das**

amostras de plasma de teste.

- **OBSERVAÇÃO:** Os resultados das diluições de plasma de teste e padrão devem ser comparados por análise em linha paralela. Um modo para realizar essa avaliação consiste em calcular o coeficiente de variação (CV) dos três resultados usando a equação $CV = ([\text{desvio padrão}/\text{média}] \times 100)$. Se o CV dos três resultados for menor que 15%, então a média dos três resultados deve ser relatada. Se o CV for maior que 15%, os resultados devem ser examinados com atenção. A presença de inibidores patológicos contra fatores de coagulação específicos ou anticoagulantes lúpicos pode interferir com alguns ensaios de FVIII e FIX em um estágio. Alguns anticoagulantes terapêuticos também podem exibir esse efeito de interferência. Em todos esses contextos, a atividade do fator aumenta no ensaio conforme o plasma é progressivamente diluído. A atividade do fator é subestimada quando o plasma é menos diluído e um resultado de atividade mais exato é obtido quando o plasma de teste é mais diluído. CB

Recomendação 3.2.14:

- Em populações onde o anticoagulante lúpico ocorra, a WFH recomenda o uso de um reagente para TTPa que seja insensível ao anticoagulante lúpico para a realização de ensaios de FVIII/FIX em um estágio. CB

Recomendação 3.2.15:

- Para todos os ensaios de FVIII/FIX em um estágio, apenas os tempos de coagulação das diluições da amostra de teste que estejam na faixa coberta pela curva de calibração devem ser usados para calcular a atividade de FVIII/FIX na amostra de teste.
- **OBSERVAÇÃO:** Ao analisar amostras de teste de pacientes com hemofilia A ou B moderada ou grave, pode ser necessária uma curva de calibração prolongada ou adicional. Não é aceitável prolongar a curva de calibração por extrapolação sem analisar diluições adicionais do plasma de referência/calibração. CB

Recomendação 3.2.16:

- Para todos os tipos de ensaios de FVIII e FIX, uma amostra de controle de qualidade interno (IQC) deve ser incluída em cada lote de amostras de teste analisadas. Os resultados só devem ser liberados para fins de manejo do paciente após a confirmação de que os resultados do IQC estão dentro da faixa pretendida para aquele material.
- **OBSERVAÇÃO:** Uma descrição de como estabelecer as faixas pretendidas para materiais IQC e lidar com resultados de IQC fora da faixa

está disponível no manual de laboratório da WFH. CB

Recomendação 3.2.17:

- Para amostras de controle de qualidade interno com atividade de FVIII/FIX na faixa de 50–150 UI/dL, o coeficiente de variação entre ensaios deve ser menor que 10%.
- **OBSERVAÇÃO:** Alguns estudos mostraram que o uso de uma curva de calibração armazenada está associado a maiores CVs entre ensaios que o uso de uma curva de calibração nova gerada junto com as amostras do paciente. CB

Monitoramento pós-infusão de FVIII/FIX

- Uma recuperação menor que a esperada e/ou meia-vida reduzida dos concentrados de fatores de coagulação (CFCs) infundidos podem representar um indicador precoce da presença de inibidores.
- Para amostras que contenham CFCs de FVIII ou FIX, os resultados dos ensaios de FVIII ou FIX podem variar conforme um ensaio cromogênico ou em um estágio for usado para a análise e às vezes de acordo com reagentes ou kits específicos usados no ensaio.
- Se ensaios de fator forem usados para confirmar a eficácia do tratamento ou para fazer ajustes da dose, deve-se ter em mente que alguns ensaios não são adequados para monitorar alguns produtos.⁵⁸
- O uso de um ensaio que produza uma superestimação acentuada da atividade em comparação aos resultados esperados conforme a potência nominal do concentrado pode levar a um tratamento insuficiente e risco clínico.
- Um consenso pleno sobre o grau de diferença tolerável entre os resultados de diferentes ensaios antes que o manejo do paciente seja afetado adversamente não foi estabelecido até o momento da elaboração deste texto; enquanto isso, é melhor evitar ensaios que forneçam resultados com uma diferença maior que 25–30% em relação à potência nominal do frasco-ampola do concentrado ou, em qualquer caso, estes não devem ser usados sem considerar essas diferenças.
- Ensaios internos de rotina podem ser usados para monitoramento pós-infusão, desde que o sistema de ensaio local (método e referência/calibrador) esteja incluído na orientação do fabricante.⁵⁹ Qualquer ensaio local deve ser verificado para uso com o CFC específico empregado.⁶⁰
- Vários artigos revisaram as evidências publicadas relativas ao uso de ensaios específicos para monitoramento da meia-vida estendida (EHL) específica e CFCs não modificados.^{58,60,61}
- Ensaios em um estágio usados para monitorar a

molécula de FVIII recombinante de cadeia única lonoctocog alfa (Afstyla®) subestimaram a potência relativa em 45%, enquanto o ensaio cromogênico recuperou os valores esperados⁶², o que levou a uma recomendação de preferência pelo ensaio cromogênico e que os resultados do ensaio em um estágio devem ser multiplicados por um fator de conversão de 2 para determinar o nível de atividade de FVIII do paciente.⁶³ Essa abordagem não forneceu uma correção completa das diferenças de reagentes⁶⁴ e alguns especialistas recomendam especificamente que não seja usado um ensaio que sabidamente forneça valores discrepantes com multiplicação do resultado por um fator de correção desse modo.⁶⁵ Uma vez que pode haver variação entre os lotes de reagentes usados para ensaios de fator, qualquer fator de conversão desse tipo deve ser confirmado para os números de lote em uso.

- Existem vários estudos de ensaios publicados comparando os resultados em amostras que contenham CFCs, incluindo concentrados EHL de FVIII e FIX. Apesar disso, existem vários reagentes para ensaios cromogênicos e em um estágio que não foram estudados para uso com alguns CFCs no momento em que este texto está sendo escrito. O leitor deve consultar as referências na Tabela 3-2 (FVIII) e na Tabela 3-3 (FIX) para ver as evidências que respaldam as recomendações a seguir.

Recomendação 3.2.18:

- Para o monitoramento da terapia de reposição com concentrados de FVIII ou FIX, a WFH recomenda que os laboratórios utilizem um ensaio de FVIII/ FIX que tenha sido validado para uso com o concentrado específico empregado no tratamento.
- Observação: Esta recomendação é particularmente importante para formas moleculares modificadas de FVIII e FIX. CB

Recomendação 3.2.19:

- Para o monitoramento da terapia de reposição com concentrados de FVIII derivados de plasma, a WFH recomenda o uso de um ensaio de FVIII em um estágio ou cromogênico, calibrado com um padrão de plasma que possa ser rastreado a um padrão internacional da OMS. CB

Recomendação 3.2.20:

- Para monitoramento da terapia de reposição com concentrados de fatores de coagulação contendo FVIII recombinante de extensão total, a WFH recomenda o uso de um ensaio de FVIII em um estágio ou cromogênico, calibrado com um padrão de plasma que possa ser rastreado a um padrão internacional da OMS. CB

Recomendação 3.2.21:

- Para monitoramento da terapia de reposição com efmorotocog alfa (FVIII recombinante fundido com imunoglobulina G1 humana [rFVIII₂]; Elocta®/ Eloctate®), a WFH recomenda o uso de um ensaio de FVIII em um estágio ou cromogênico calibrado com um padrão de plasma que possa ser rastreado a um padrão internacional da OMS. CB

Recomendação 3.2.22:

- Para monitoramento da terapia de reposição com turoctocog alfa pegol (FVIII recombinante de domínio B truncado com um grupo de polietilenoglicol de 40 kDa específico para o sítio [N8-GP]; Esperoct®), a WFH recomenda o uso de um ensaio cromogênico de FVIII ou um ensaio de FVIII em um estágio baseado em TTPa com reagentes validados, incluindo alguns reagentes contendo o ativador ácido elágico (Actin®, Actin® FS, SynthAFax™, DG Synth™) e alguns reagentes contendo o ativador sílica (Pathromtin® SL, SynthASil™), calibrado com um padrão de plasma que possa ser rastreado a um padrão internacional da OMS.
- OBSERVAÇÃO: Ensaios de FVIII em um estágio com os reagentes APTT-SP™, STA®-PTT Automate ou TriniCLOT™ APTT HS podem subestimar de modo significativo a atividade de FVIII real de N8-GP e não devem ser usados. CB

Recomendação 3.2.23:

- Para monitoramento da terapia de reposição com damoctocog alfa pegol (FVIII recombinante com deleção do domínio B com um grupo de polietilenoglicol ramificado de 60 kDa específico para o sítio [BDD-rFVIII]; Jivi®), a WFH recomenda o uso de um ensaio cromogênico de FVIII ou um ensaio de FVIII em um estágio baseado em TTPa com reagentes validados, incluindo o reagente contendo o ativador ácido elágico Actin® FSL e alguns reagentes contendo o ativador sílica (Pathromtin® SL, SynthASil™), calibrado com um padrão de plasma que possa ser rastreado a um padrão internacional da OMS.
- OBSERVAÇÃO: Ensaios de FVIII em um estágio usando o reagente com ativador ácido elágico Actin® FS ou o reagente com o ativador caolina C.K. Prest® superestimam de modo significativo a atividade de FVIII real e não devem ser usados. Ensaios de FVIII em um estágio com os reagentes APTT-SP™ e STA®- PTT Automate subestimam de modo significativo a atividade real de FVIII e não devem ser usados. CB

TABELA 3-2 Publicações com dados relacionados ao uso de diferentes ensaios de FVIII na presença de concentrados de fator VIII recombinante e modificado

Tipo de produto	Nome comercial	Nome não registrado internacional	Referências
Recombinante de extensão total	Advate®, Kogenate® FS, Kovaltry®	Octocog alfa	Church (2018) ⁶⁶ , Kitchen (2016) ⁶⁷ , Kitchen (2016) ⁶⁸ , Turecek (2016) ⁶⁹
FVIII BDD	NovoEight®	Turoctocog alfa	Viuff (2011) ⁷⁰
FVIII BDD	ReFacto AF®	Moroctocog alfa	Kitchen (2016) ⁶⁸ , Jacquemin (2018) ⁷¹ , Cauchie (2013) ⁷² , Morfini (2003) ⁷³ , Ingerslev (2004) ⁷⁴ , Santoro (2009) ⁷⁵
FVIII BDD fundido à porção Fc de IgG1	Elocta ® /Eloctate ®	Efmoroctocog alfa	Powell (2012) ⁷⁶ , McCue (2015) ⁷⁷ , Sommer (2014) ⁷⁸ , Kitchen (2019) ⁷⁹
FVIII de domínio B truncado com uma porção de polietilenoglicol de 40 kDa específica para o sítio	Esperoct ®	Turoctocog alfa pegol	Hillarp (2017) ⁸⁰ , Pickering (2016) ⁸¹ , Persson (2019) ⁸² , Ezban (2019) ⁸³ , Hegemann (2019) ⁸⁴ , Tiefenbacher (2019) ⁸⁵
FVIII BDD com polietilenoglicol de 60 kDa específico para o sítio	Jivi ®	Damoctocog alfa pegol	Church (2018) ⁶⁶ , Gu (2014) ⁸⁶
FVIII recombinante de extensão total com peguilação de 20 kDa não específica para o sítio	Adynovate® /Adynovi®	Rurioctocog alfa pegol	Turecek (2016) ⁶⁹ , Bulla (2017) ⁸⁷ , Weber (2017) ⁸⁸
FVIII recombinante de cadeia única	Afstyla®	Lonoctocog alfa	St Ledger (2018) ⁶² , Bowyer (2017) ⁶⁴
FVIII porcino BDD recombinante	Obizur®	Susoctocog alfa	Turecek (2016) ⁶⁹ , Vanguru (2018) ⁸⁹

Observação: Os produtos terapêuticos são indicados tanto por seu nome não registrado internacional quanto pelo nome comercial porque o uso deste último é mais comum e reconhecido pela comunidade.

Abreviações: BDD: deleção do domínio B; FVIII: fator VIII; kDa: quilodalton.

TABELA 3-3 Publicações com dados relacionados ao uso de diferentes ensaios de FIX na presença de concentrados de fator IX recombinante e modificado

Tipo de produto	Nome comercial	Nome não registrado internacional	Referências
Recombinante	Não identificado	Não identificado	Willmot (2014) ⁹⁰
FIX recombinante fundido à porção Fc de IgG1	Alprolix®	Eftrenonacog alfa	Kershaw (2018) ⁵⁴ , Sommer (2014) ⁹¹ , Bowyer (2019) ⁹²
Proteína de fusão recombinante unindo FIX à albumina	Idelvion®	Albutrepenonacog alfa	Horn (2019) ⁵¹ , Bowyer (2019) ⁹²
FIX recombinante com peguilação de 40 kDa dirigida para o sítio	Refixia®/ Rebinyn®	Nonacog beta pegol	Bowyer (2016) ⁵² , Rosen (2016) ⁹³ , Tiefenbacher (2017) ⁹⁴ , Ezban (2019) ⁹⁵

Observação: Os produtos terapêuticos são indicados tanto por seus nomes não registrados internacionais quanto pelos nomes comerciais porque o uso destes últimos é mais comum e reconhecido pela comunidade.

Abreviações: FIX: fator IX; IgG1: imunoglobulina G1; kDa: quilodalton.

Recomendação 3.2.24:

- Para monitoramento da terapia de reposição com ruriotocog alfa pegol (FVIII recombinante de extensão total com polietilenoglicol de 20 kDa não específico para o sítio; Adynovate®/ Adynovi®), a WFH orienta que mais estudos de ensaios laboratoriais são necessários para fundamentar as recomendações sobre o monitoramento laboratorial.
- **OBSERVAÇÃO:** Há achados conflitantes na literatura para avaliação do uso de ensaios de FVIII em um estágio e cromogênicos em amostras que contenham ruriotocog alfa pegol. CB

Recomendação 3.2.25:

- Para monitoramento da terapia de reposição com lonoctocog alfa (FVIII recombinante de cadeia única [rVIII-Cadeia Única]; Afstyla®), a WFH recomenda o uso de um ensaio cromogênico de FVIII, calibrado com um padrão de plasma que possa ser rastreado a um padrão internacional da OMS.
- **OBSERVAÇÃO:** O resumo das características do produto recomenda ensaios cromogênicos. Também declara que o resultado do ensaio de FVIII em um estágio subestima o nível de atividade de FVIII em aproximadamente 45%, em comparação ao resultado do ensaio cromogênico, e sugere que se o ensaio de um estágio for usado, o resultado deve ser multiplicado por um fator de 2. CB

Recomendação 3.2.26:

- Para monitoramento da terapia de reposição com concentrados de FIX derivados de plasma, a WFH recomenda o uso de um ensaio de FIX em um estágio ou cromogênico, calibrado com um padrão de plasma que possa ser rastreado a um padrão internacional da OMS. CB

Recomendação 3.2.27:

- Para monitoramento da terapia de reposição com concentrados de fatores de coagulação contendo FIX recombinante não modificado, a WFH recomenda o uso de um ensaio de FIX em um estágio, calibrado com um padrão de plasma que possa ser rastreado a um padrão internacional da OMS.
- **OBSERVAÇÃO:** Foi relatado que os ensaios cromogênicos de FIX subestimam a atividade de FIX do concentrado de FIX recombinante. CB

Recomendação 3.2.28:

- Para monitoramento da terapia de reposição com eftrenonacog alfa (FIX recombinante fundido com

imunoglobulina G1 humana [rFIXFc]; Alprolix®), a WFH recomenda o uso de um ensaio cromogênico de FIX ou um ensaio de FIX em um estágio baseado em TTPa com reagentes validados, incluindo alguns reagentes que contenham o ativador ácido elágico (Actin®, Actin® FS, Actin® FSL), alguns reagentes que contenham o ativador sílica (Pathromtin® SL, SynthASil™) e um reagente ativador de polifenol (Cephascreen®), calibrado com um padrão de plasma que possa ser rastreado a um padrão internacional da OMS.

- **OBSERVAÇÃO:** Ensaios de FIX em um estágio com os reagentes STA®-PTT Automate ou ativador caolina (C.K. Prest®) subestimam de modo significativo a atividade real de rFIXFc (Alprolix®) e não devem ser usados. CB

Recomendação 3.2.29:

- Para monitoramento da terapia de reposição com albutrepenonacog alfa (FIX recombinante fundido com albumina humana recombinante [rFIX-RFP]; Idelvion®), a WFH recomenda o uso de um ensaio de FIX em um estágio baseado em TTPa com reagentes validados, incluindo alguns reagentes que contenham o ativador sílica (Pathromtin® SL, SynthASil™), calibrado com um padrão de plasma que possa ser rastreado a um padrão internacional da OMS.
- **OBSERVAÇÃO:** Ensaios de FIX em um estágio usando o reagente com ativador ácido elágico Actin® FS ou o reagente ativador caolina C.K. Prest® subestimam de modo significativo a atividade real de rFIX-RFP (Idelvion®) e não devem ser usados. Ensaios em um estágio usando o reagente com ativador ácido elágico SynthAFax™ ou ensaios cromogênicos de FIX superestimam de modo considerável a atividade real de rFIX-RFP (Idelvion®) e não devem ser usados. CB

Recomendação 3.2.30:

- Para monitoramento da terapia de reposição com nonacog beta pegol (FIX recombinante com uma porção de polietilenoglicol de 40 kDa [N9-GP]; Refixia®/ Rebinyn®), a WFH recomenda o uso de um ensaio cromogênico de FIX ou um ensaio de FIX em um estágio baseado em TTPa com reagentes validados, incluindo o reagente contendo o ativador ácido elágico SynthAFax™ ou o ativador polifenol Cephascreen®, calibrado com um padrão de plasma que possa ser rastreado a um padrão internacional da OMS.
- **OBSERVAÇÃO:** A maioria dos ensaios de FIX em um estágio superestima ou subestima de modo significativo a atividade real de FIX de N9-GP

e não deve ser usada. Ensaio em um estágio usando o reagente com o ativador ácido elálgico SynthAFax™ ou o reagente com ativador de polifenol Cephascree® são adequados para monitoramento do tratamento com N9-GP. CB

Emicizumabe

- Emicizumabe é um anticorpo biespecífico produzido por engenharia que se liga a FIX/FIXa e FX/FXa humanos e não é regulado pelos mecanismos que regulam FVIII, mas atua como mimetizador de FVIII.^{96,97}
- TTPa é reduzido de modo considerável por emicizumabe para um valor dentro ou abaixo da faixa de referência, independentemente dos reagentes usados, o que significa que emicizumabe afeta todos os exames e ensaios laboratoriais baseados em TTPa.⁹⁸⁻¹⁰⁰
- Emicizumabe interfere de modo significativo nos ensaios cromogênicos de FVIII que utilizam FIXa e FX humanos, mas não naqueles que utilizam FIXa e FX de origem bovina. É necessária a verificação local de kits cromogênicos que contenham FX bovino e FIXa humano.^{98,99}
- Emicizumabe pode ser medido e relatado em µg/mL usando um ensaio em um estágio modificado com maior diluição da amostra de teste (no tampão do ensaio) e calibrado usando calibradores específicos para emicizumabe.⁹⁹

Recomendação 3.2.31:

- **Para pacientes que estejam recebendo emicizumabe, nos quais a confirmação dos níveis esperados de emicizumabe seja necessária, a WFH recomenda o uso de um ensaio em um estágio modificado, incluindo uma etapa adicional de pré-diluição do plasma de teste e calibração do ensaio usando calibradores específicos para emicizumabe.**
- **OBSERVAÇÃO: Mesmo em níveis subterapêuticos de emicizumabe, o TTPa pode ser normal ou subnormal em pacientes com hemofilia grave A com ou sem inibidores. CB**

Recomendação 3.2.32:

- **Para determinação da atividade de FVIII em pacientes com hemofilia A que estejam recebendo emicizumabe, a WFH recomenda o uso de um ensaio cromogênico de FVIII contendo FX bovino.**
- **OBSERVAÇÃO: Em níveis terapêuticos, emicizumabe afeta qualquer ensaio cromogênico de FVIII que contenha FX de origem humana. Emicizumabe também pode afetar ensaios cromogênicos de FVIII que contenham FIXa de origem humana e FX de origem bovina, mas**

somente em níveis de emicizumabe acima dos esperados em pacientes que estejam recebendo as doses recomendadas. CB

Recomendação 3.2.33:

- **Para determinação dos níveis de inibidores de FVIII em pacientes que estejam recebendo emicizumabe, a WFH recomenda o uso de um ensaio cromogênico de FVIII contendo FX bovino. CB**

Recomendação 3.2.34:

- **Para pacientes com suspeita de anticorpos neutralizantes contra emicizumabe, a WFH recomenda que níveis de emicizumabe sejam medidos usando um ensaio em um estágio modificado incluindo uma etapa adicional de pré-diluição do plasma de teste e calibração do ensaio usando calibradores específicos para emicizumabe.**
- **OBSERVAÇÃO: Ensaios de anticorpos contra o medicamento validados também podem ser usados para este fim, se disponíveis. CB**

Teste de inibidores

- Os inibidores funcionais da hemostasia encontrados com mais frequência são os anticoagulantes lúpicos, que não são dirigidos contra fatores de coagulação específicos e cuja presença deve ser excluída antes dos testes de inibidores de fatores específicos.
- A interpretação dos resultados do teste de TTPa em misturas de plasma de teste e normal pode ser difícil, especialmente porque na hemofilia adquirida pode haver uma correção completa do TTPa no início, mesmo na presença de um anticorpo específico potente contra FVIII. Se anticorpos anti-FVIII estiverem presentes, o TTPa desta mistura será prolongado com a incubação.
- A maioria dos inibidores de FVIII que se desenvolvem secundariamente à terapia de reposição em pacientes com hemofilia A exibem um padrão característico: o TTPa de uma mistura de paciente/PNP é intermediário, ou seja, está entre os valores de TTPa dos dois materiais, e é adicionalmente prolongado quando a mistura é incubada a 37°C por 1–2 horas.
- A confirmação de que um inibidor é dirigido contra um fator de coagulação específico requer um ensaio de inibidor específico.
- A quantificação do título do inibidor é realizada no laboratório, de preferência usando o ensaio de Bethesda modificado por Nijmegen para teste de inibidores de FVIII 1, uma vez que essa modificação oferece melhor especificidade e sensibilidade em relação ao ensaio de Bethesda original.¹⁰¹⁻¹⁰⁹

- Os resultados dos ensaios de inibidores de Bethesda podem ser afetados pelo uso de diferentes diluições da amostra de teste antes que essas diluições sejam misturadas com o plasma normal.¹¹⁰
- Para pacientes tratados com FVIII ou FIX, um período de eliminação já não é necessário se for empregada uma modificação de neutralização por calor do ensaio Nijmegen-Bethesda, que inativa FVIII/FIX na amostra para permitir a detecção do inibidor.^{109,111-113} Isto não é necessário se FVIII/FIX for < 5 UI/dL na amostra de teste, já que esse baixo nível não terá um efeito significativo sobre os cálculos do título do inibidor.
- Diferentes tipos de ensaios de FVIII podem ser usados para determinar FVIII durante o ensaio de inibidor de Nijmegen-Bethesda.¹¹⁴⁻¹¹⁸ O protocolo para o programa nacional de inibidores nos EUA exige o uso de um ensaio cromogênico quando forem observados resultados positivos para inibidor de FVIII abaixo de 2,0 BU.¹⁰⁸ Se houver suspeita de anticoagulante lúpico ou se a amostra contiver anticoagulantes terapêuticos como heparina ou inibidores diretos de FXa ou FIIa, pode ser útil confirmar a presença do inibidor usando um ensaio cromogênico para medir a atividade residual do fator (em vez do ensaio em um estágio).
- Um título de inibidor $\geq 0,6$ BU/mL deve ser considerado clinicamente significativo.^{119,120}
- Alguns anticorpos anti-FVIII não neutralizantes que não são detectados pelo ensaio de Nijmegen-Bethesda podem ser clinicamente relevantes porque podem aumentar o clearance de FVIII e podem ser medidos por ELISA.¹²¹⁻¹²⁸

Recomendação 3.2.35:

- Para determinação de inibidores anti-FVIII em uma amostra contendo mais de 5 UI/dL de atividade de FVIII, a WFH recomenda que, antes do teste, a amostra seja aquecida a 56°C por 30 minutos e centrifugada à temperatura ambiente em no mínimo 1.700 g durante pelo menos 5 minutos.
- OBSERVAÇÃO: O limite de quantificação do ensaio de inibidor de FVIII de Nijmegen-Bethesda é por volta de 0,6 BU/mL.
- OBSERVAÇÃO: O ensaio de inibidor de FVIII de Nijmegen-Bethesda requer o uso de um pool de plasma normal tamponado como fonte de FVIII, que é então misturado a um volume igual de plasma deficiente em FVIII para preparar a mistura de controle. CB

Recomendação 3.2.36:

- Para determinação de inibidores anti-FIX em uma amostra contendo mais de 5 UI/dL de atividade

de FIX, a WFH recomenda que, antes do teste, a amostra seja aquecida a 56°C por 30 minutos e centrifugada à temperatura ambiente em no mínimo 1.700 g durante pelo menos 5 minutos. CB

Recomendação 3.2.37:

- Para quantificação de inibidores anti-FVIII, a WFH recomenda que o ensaio de Nijmegen-Bethesda seja usado.
- OBSERVAÇÃO: Os ensaios de Bethesda detectam anticorpos neutralizantes. Uma pequena proporção dos anticorpos anti-FVIII não é neutralizante, encurta a meia-vida do FVIII infundido e não é detectada pelos ensaios de Bethesda.
- OBSERVAÇÃO: A modificação de Nijmegen descreve um método específico para tamponamento do pool de plasma normal; outros métodos de tamponamento podem ser adequados. CB

Recomendação 3.2.38:

- Para a quantificação dos inibidores de FVIII e FIX, a WFH recomenda que apenas uma atividade residual de FVIII/FIX entre 25% e 75% do FVIII/FIX na mistura de controle seja usada para calcular as concentrações de inibidor.
- OBSERVAÇÃO: Os resultados mais exatos para inibidores são obtidos quando a atividade residual de FVIII/FIX for próxima a 50% do nível na mistura de controle. CB

Recomendação 3.2.39:

- Para quantificação de inibidores anti-FVIII de baixa titulação (< 2 BU/mL), a WFH recomenda o uso de um ensaio cromogênico de FVIII de Nijmegen-Bethesda para medir a atividade residual de FVIII.
- OBSERVAÇÃO: O uso de um ensaio cromogênico de FVIII de Nijmegen-Bethesda em vez de um ensaio de FVIII em um estágio fornece maior especificidade e reduz a possível variabilidade na mensuração de FVIII residual que leva à subestimação até o ponto em que um falso positivo para inibidor é relatado quando nenhum inibidor está presente.

Terapia gênica

- Foram relatadas discrepâncias entre os resultados de ensaios em um estágio e cromogênicos após terapia gênica para FVIII e FIX.
- Os resultados dos ensaios de FVIII em um estágio foram aproximadamente 1,65 vezes maiores¹²⁹ e 1,5 vezes maior¹³⁰ que os dos ensaios cromogênicos para duas terapias diferentes usando FVIII com

deleção do domínio B (BDD), em contraste com FVIII BDD contendo CFC, onde os resultados do ensaio cromogênico foram maiores que os resultados do ensaio em um estágio.^{58,75}

- Os resultados dos ensaios de FIX em um estágio variaram de acordo com os reagentes usados, mas foram maiores que os resultados obtidos nos ensaios cromogênicos de FIX em pacientes que tinham recebido terapia gênica de FIX com uma variante do FIX Padua de alta atividade específica.¹³¹

Recomendação 3.2.40:

- **Para quantificação da atividade de FVIII em receptores de transferência gênica, a WFH orienta que mais pesquisas são necessárias para determinar a exatidão relativa dos ensaios cromogênicos e em um estágio para prever a proteção hemostática.**
- **OBSERVAÇÃO: O ensaio em um estágio parece produzir constantemente resultados de atividade de FVIII aproximadamente 1,6 vezes maiores que aqueles obtidos com o ensaio cromogênico para múltiplos produtos transgênicos de FVIII. A correlação com a atividade específica de FVIII plasmático e recombinante e a resposta clínica pode ser necessária para a determinação exata da atividade de FVIII em receptores. CB**

Recomendação 3.2.41:

- **Para quantificação da atividade de FIX em receptores de transferência gênica, a WFH orienta que mais pesquisas são necessárias para determinar a exatidão relativa dos ensaios cromogênicos e em um estágio para prever a proteção hemostática.**
- **OBSERVAÇÃO: FIX Padua (R338L) é utilizado para terapia gênica de FIX porque exibe maior atividade específica que o FIX nativo. O ensaio em um estágio parece produzir constantemente resultados de atividade de FIX Padua que são aproximadamente 1,6 vezes maiores que os obtidos com o ensaio cromogênico. A correlação com a atividade específica de FIX plasmático e recombinante é necessária para a determinação exata da atividade de FIX Padua em receptores. CB**

Pessoal treinado

- Um cientista/tecnólogo laboratorial com interesse em coagulação deve ter uma compreensão profunda dos testes para obter resultados exatos.
- Em alguns casos, pode ser benéfico contar com um cientista/tecnólogo laboratorial que tenha um treinamento adicional em um centro especializado.

3.3 | Uso do equipamento e reagentes corretos

Equipamento

- As exigências de equipamento laboratorial básico incluem um banho-maria a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ para o descongelamento rápido de amostras congeladas e para a realização de testes manuais em qualquer amostra, quando houver falha da análise automatizada, e pipetas automatizadas calibradas.
- Itens de consumo de plástico e vidro usados em testes de coagulação não devem ser reutilizados.
- Coagulômetros automatizados oferecem vantagens importantes em relação aos métodos manuais de alguns semiautomatizados, incluindo melhor exatidão, precisão, repertório e, em alguns casos, detecção automática de problemas pré-analíticos.

Seleção de coagulômetros

- As considerações importantes para seleção dos coagulômetros incluem:
 - repertório de testes;
 - exigências operacionais, incluindo assistência e resposta em caso de defeito;
 - rendimento;
 - comparabilidade entre os resultados do analisador primário e quaisquer métodos de suporte;
 - compatibilidade com os tubos das amostras de sangue e recipientes para armazenamento de plasma de uso local; e
 - segurança.
- São necessárias informações relativas às características de desempenho do sistema. Isto pode ser obtido em uma variedade de fontes, incluindo a literatura publicada e dados dos fabricantes, mas também pode exigir alguma forma de avaliação local. Orientações detalhadas para a seleção e avaliação de analisadores estão disponíveis.^{132,133}

Reagentes

- Uma boa prática consiste em garantir a continuidade do suprimento de um reagente escolhido, prestando atenção à continuidade de lotes e validade longa. Isto pode ser conseguido solicitando que o fornecedor reserve o lote para o laboratório, se possível.
- Diferentes marcas de reagentes podem apresentar sensibilidades diferentes e não devem ser usadas paralelamente, a não ser que isto seja realizado com uma finalidade específica.
- Uma faixa normal de referência deve ser definida para todos os métodos. Uma orientação prática sobre

esse assunto foi publicada¹ e, para TTPa, deve levar em conta as condições de coleta e processamento da amostra usadas localmente.

3.4 | Garantia de qualidade

- A garantia de qualidade engloba todos os aspectos do processo diagnóstico, desde a coleta, separação, análise da amostra, o controle de qualidade interno (IQC) até o relato do resultado, garantindo que ele chegue ao médico apropriado dentro de um período apropriado.

Controle de qualidade interno

- O controle de qualidade interno é usado para estabelecer se uma série de técnicas e procedimentos está sendo realizada de modo constante durante um período de tempo.
- Medidas de IQC são realizadas para garantir que os resultados das investigações laboratoriais sejam confiáveis o suficiente para auxiliar na tomada de decisão clínica, monitorar o tratamento e diagnosticar anormalidades hemostáticas.
- A exibição gráfica dos resultados de controle de qualidade, por exemplo, na forma de gráficos de Levey-Jennings, pode facilitar a revisão de tendências nos resultados de IQC.

Avaliação de qualidade externa

- A avaliação de qualidade externa (EQA) ajuda a identificar o grau de concordância entre os resultados do laboratório local e aqueles obtidos por outros centros.
- O Programa Internacional de Avaliação Externa da Qualidade (IEQAS) da WFH é projetado especificamente para atender às necessidades dos centros para tratamento de hemofilia no mundo todo. Esse programa inclui análises relevantes para o diagnóstico e manejo de distúrbios hemorrágicos. Os detalhes desse programa, que é operado em conjunto com o Serviço Nacional de Avaliação Externa da Qualidade do Reino Unido (UK NEQAS) para Coagulação Sanguínea em Sheffield, Reino Unido, podem ser obtidos junto à WFH.¹³⁴
- Para que um laboratório obtenha um alto nível de confiabilidade dos testes e participe efetivamente de um programa avaliação externa da qualidade, o laboratório deve ter acesso a reagentes e técnicas apropriados e a um número apropriado de membros da equipe com treinamento adequado.

Recomendação 3.4.1:

- **A WFH recomenda veementemente que os laboratórios de coagulação implementem programas de garantia de qualidade para todos os sistemas laboratoriais para garantir a aderência à qualidade e a confiabilidade dos procedimentos laboratoriais de exames de sangue e relato para o diagnóstico e tratamento da hemofilia. CB**

Recomendação 3.4.2:

- **Para testes de triagem de hemostasia, a WFH recomenda a realização de controles de qualidade internos com pelo menos dois níveis de amostras de controle de qualidade interno (amostras de plasma normal e anormal) para todos os lotes de teste, no mínimo diariamente. CB**

Recomendação 3.4.3:

- **A WFH recomenda veementemente que os laboratórios clínicos participem rotineiramente de uma avaliação externa da qualidade para cada ensaio utilizado para diagnóstico e tratamento de hemofilia.**
- **OBSERVAÇÃO: A participação no Programa Internacional de Avaliação Externa da Qualidade (IEQAS) da WFH permite que os laboratórios aprimorem e padronizem os testes laboratoriais para hemofilia. CB**

REFERÊNCIAS

1. Kitchen S, McCraw A, Echenagucia M. Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders: A Laboratory Manual, 2nd ed. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2010. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1283.pdf>. Accessed September 12, 2019.
2. Venema CL, Schutgens REG, Fischer K. Pathophysiological mechanisms of endogenous FVIII release following strenuous exercise in non-severe haemophilia: a review. *Thromb Haemost.* 2017;117(12):2237-2242.
3. Austin AW, Wirtz PH, Patterson SM, Stutz M, von Kanel R. Stress-induced alterations in coagulation: assessment of a new hemoconcentration correction technique. *Psychosom Med.* 2012;74(3):288-295.
4. Delbruck C, Miesbach W. The course of von Willebrand factor and factor VIII activity in patients with von Willebrand disease during pregnancy. *Acta Haematol.* 2019;142(2):71-78.

5. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI H21-A5 Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma- Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays, 5th ed. Vol. 28, No. 5. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. https://clsi.org/media/1399/h21a5_sample.pdf. Accessed September 12, 2019.
6. Heil W, Grunewald R, Amend M, Heins M. Influence of time and temperature on coagulation analytes in stored plasma. *Clin Chem Lab Med*. 1998;36(7):459-462.
7. Adcock Funk DM, Lippi G, Favaloro EJ. Quality standards for sample processing, transportation, and storage in hemostasis testing. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(6):576-585.
8. Omidkhoda A, Tabatabaei MR, Atarodi K, Karimi K, Froushani AR, Pourfathollah AA. A comparative study of the effects of temperature, time and factor VIII assay type on factor VIII activity in cryo- precipitate in Iran. *Blood Transfus*. 2011;9(4):394-399.
9. Feng L, Zhao Y, Zhao H, Shao Z. Effects of storage time and temperature on coagulation tests and factors in fresh plasma. *Sci Rep*. 2014;4:3868.
10. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Lima-Oliveira G, Guidi GC, Favaloro EJ. Quality standards for sample collection in coagulation testing. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(6):565-575.
11. Favaloro EJ, Soltani S, McDonald J. Potential laboratory mis- diagnosis of hemophilia and von Willebrand disorder owing to cold activation of blood samples for testing. *Am J Clin Pathol*. 2004;122(5):686-692.
12. Espenhain Landgrebe L, Schlosser Mose L, Palarasah Y, Sidelmann JJ, Bladbjerg EM. The effects of sampling from a peripheral venous catheter compared to repeated venepunctures on markers of co- agulation, inflammation, and endothelial function. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019;79(8):584-589.
13. Marlar RA, Potts RM, Marlar AA. Effect on routine and special coagulation testing values of citrate anticoagulant adjustment in patients with high hematocrit values. *Am J Clin Pathol*. 2006;126(3):400-405.
14. Siegel JE, Swami VK, Glenn P, Peterson P. Effect (or lack of it) of severe anemia on PT and APTT results. *Am J Clin Pathol*. 1998;110(1):106-110.
15. Woodhams B, Girardot O, Blanco MJ, Colesse G, Gourmelin Y. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001;12(4):229-236.
16. Woolley A, Golmard JL, Kitchen S. Effects of haemolysis, icterus and lipaemia on coagulation tests as performed on Stago STA- Compact-Max analyser. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(4):375-388.
17. Lippi G, Plebani M, Favaloro EJ. Interference in coagulation test- ing: focus on spurious hemolysis, icterus, and lipemia. *Semin Thromb Hemost*. 2013;39(3):258-266.
18. Laga AC, Cheves TA, Sweeney JD. The effect of specimen hemolysis on coagulation test results. *Am J Clin Pathol*. 2006;126(5):748-755.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI H47-A2 One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test, 2nd ed. Vol. 28, No. 20. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. https://clsi.org/media/1394/h47a2_sample.pdf. Accessed September 12, 2019.
20. Girolami A, Scarparo P, Bonamigo E, Treleani M, Lombardi AM. Homozygous FVII deficiencies with different reactivity to- wards tissue thromboplastins of different origin. *Hematology*. 2012;17(6):350-354.
21. Bowyer A, Smith J, Woolley AM, et al. The investigation of a prolonged APTT with specific clotting factor assays is unne- cessary if an APTT with Actin FS is normal. *Int J Lab Hematol*. 2011;33(2):212-218.
22. Jennings I, Kitchen DP, Kitchen S, Woods TA, Walker ID. Investigation of a prolonged APTT: different approaches taken by laboratories to achieve the same diagnosis. *Int J Lab Hematol*. 2013;35(2):177-182.
23. Bick RL. Laboratory evaluation of platelet dysfunction. *Clin Lab Med*. 1995;15(1):1-38.
24. Rodgers RP, Levin J. Bleeding time revisited. *Blood*. 1992;79(9):2495-2497.
25. Kitchen S, Signer-Romero K, Key NS. Current laboratory practices in the diagnosis and management of haemophilia: a global assess- ment. *Haemophilia*. 2015;21(4):550-557.
26. Gomez K, Chitlur M, GEHEP panel. Survey of laboratory tests used in the diagnosis and evaluation of haemophilia A. *Thromb Haemost* 2013;109(4):738-743.
27. Kitchen S, Blakemore J, Friedman KD, et al. A computer- based model to assess costs associated with the use of factor VIII and factor IX one-stage and chromogenic activity assays. *J Thromb Haemost*. 2016;14(4):757-764.
28. Al-Samkari H, Croteau SE. Shifting landscape of hemophilia ther- apy: implications for current clinical laboratory coagulation assays. *Am J Hematol*. 2018;93(8):1082-1090.
29. Gouws W, Botha E, Visser A. Method validation and clinical utility of chromogenic factor VIII assay compared to one- stage assay. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(2):210-215.
30. Kusch M, Grundmann C, Keitel S, Konig H. Factor VIII assay mim- icking in vivo coagulation conditions. *Haemophilia*. 2014;20(2):e164-e170.

31. Bangham DR, Biggs R, Brozovic M, Denson KW, Skegg JL. A biological standard for measurement of blood coagulation factor VIII activity. *Bull World Health Organ.* 1971;45(3):337-351.
32. Hubbard AR, Rigsby P, Barrowcliffe TW. Measuring factor IX activity of nonacog beta pegol with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study. *Thromb Haemost.* 2001;85(4):634-638.
33. Hubbard AR, Heath AB. Standardization of factor VIII and von Willebrand factor in plasma: calibration of the WHO 5th International Standard (02/150). *J Thromb Haemost.* 2004;2(8):1380-1384.
34. Hubbard AR, Rigsby P, Barrowcliffe TW. Standardisation of factor VIII and von Willebrand factor in plasma: calibration of the 4th International Standard (97/586). *Thromb Haemost.* 2001;85(4):634-638.
35. Tang N, Yin S. An easy method to eliminate the effect of lupus anticoagulants in the coagulation factor assay. *Clin Lab.* 2016;62(7):1363-1365.
36. Bonar R, Favaloro EJ, Mohammed S, et al. The effect of the direct factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban on haemostasis tests: a comprehensive assessment using in vitro and ex vivo samples. *Pathology.* 2016;48(1):60-71.
37. Lattes S, Appert-Flory A, Fischer F, Jambou D, Toulon P. Measurement of factor VIII activity using one-stage clotting assay: a calibration curve has not to be systematically included in each run. *Haemophilia.* 2011;17(1):139-142.
38. Guy S, Sermon-Cadd AM, Shepherd FM, Kitchen S, Bowyer AE. A cost-effective approach to factor assay calibration using a truncated live calibration curve. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(5):679-683.
39. Duncan EM, Duncan BM, Tunbridge LJ, Lloyd JV. Familial discrepancy between the one-stage and two-stage factor VIII methods in a subgroup of patients with haemophilia A. *Br J Haematol.* 1994;87(4):846-848.
40. Oldenburg J, Pavlova A. Discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assay results can lead to misdiagnosis of haemophilia A phenotype. *Haemostaseologie.* 2010;30(4):207-211.
41. Duncan EM, Rodgers SE, McRae SJ. Diagnostic testing for mild hemophilia A in patients with discrepant one-stage, two-stage, and chromogenic factor VIII: C assays. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(3):272-282.
42. Moser KA, Adcock Funk DM. Chromogenic factor VIII activity assay. *Am J Hematol.* 2014;89(7):781-784.
43. Bowyer AE, Van Veen JJ, Goodeve AC, Kitchen S, Makris M. Specific and global coagulation assays in the diagnosis of discrepant mild hemophilia A. *Haematologica.* 2013;98(12):1980-1987.
44. Pavlova A, Delev D, Pezeshkpoor B, Muller J, Oldenburg J. Haemophilia A mutations in patients with non-severe phenotype associated with a discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assays. *Thromb Haemost.* 2014;111(5):851-861.
45. Trossaert M, Lienhart A, Nougier C, et al. Diagnosis and management challenges in patients with mild haemophilia A and discrepant FVIII measurements. *Haemophilia.* 2014;20(4):550-558.
46. Trossaert M, Boisseau P, Quemener A, et al. Prevalence, biological phenotype and genotype in moderate/mild hemophilia A with discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity. *J Thromb Haemost.* 2011;9(3):524-530.
47. Bowyer AE, Goodeve A, Liesner R, Mumford AD, Kitchen S, Makris M. p.Tyr365Cys change in factor VIII: haemophilia A, but not as we know it. *Br J Haematol.* 2011;154(5):618-625.
48. Lyall H, Hill M, Westby J, Grimley C, Dolan G. Tyr346→Cys mutation results in factor VIII: C assay discrepancy and a normal bleeding phenotype—is this mild haemophilia A? *Haemophilia.* 2008;14(1):78-80.
49. Stufano F, Baronciani L, Peyvandi F. Diagnosis of von Willebrand Disease: Phenotypic Characterization. *Treatment of Hemophilia Monograph No. 55.* Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia, 2017. <https://elearning.wfh.org/resource/diagnosis-von-willebrand-disease-phenotypic-characterization>. Accessed February 24, 2020.
50. Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, et al. Performance evaluation of Revohem™ FVIII chromogenic and Revohem™ FIX chromogenic in the CS-5100 autoanalyser. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(5):664-670.
51. Horn C, Negrier C, Kalina U, Seifert W, Friedman KD. Performance of a recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with recombinant albumin in one-stage clotting assays. *J Thromb Haemost.* 2019;17(1):138-148.
52. Bowyer AE, Hillarp A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring factor IX activity of nonacog beta pegol with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-center study. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1428-1435.
53. Kihlberg K, Strandberg K, Rosen S, Ljung R, Astermark J. Discrepancies between the one-stage clotting assay and the chromogenic assay in haemophilia B. *Haemophilia.* 2017;23(4):620-627.
54. Kershaw GW, Dissanayake K, Chen VM, Khoo TL. Evaluation of chromogenic factor IX assays by automated protocols. *Haemophilia.* 2018;24(3):492-501.

55. Bakhtiari K, Kamphuisen PW, Mancuso ME, et al. Clot lysis pheno- type and response to recombinant factor VIIa in plasma of haemo- philia A inhibitor patients. *Br J Haematol*. 2013;162(6):827-835.
56. Khanum F, Collins PW, Harris RL, Bowen DJ. Characterization of F8 defects in haemophilia A in Pakistan: investigation of correla- tion between mutation type and the in vitro thrombin generation assay. *Haemophilia*. 2014;20(2):287-293.
57. Gilmore R, Harmon S, Gannon C, Byrne M, O'Donnell JS, Jenkins PV. Thrombin generation in haemophilia A patients with mu- tations causing factor VIII assay discrepancy. *Haemophilia*. 2010;16(4):671-674.
58. Kitchen S, Tiefenbacher S, Gosselin R. Factor activity assays for monitoring extended half-life FVIII and factor IX replacement therapies. *Semin Thromb Hemost*. 2017;43(3):331-337.
59. Hubbard AR, Dodt J, Lee T, et al. Recommendations on the po- tency labelling of factor VIII and factor IX concentrates. *J Thromb Haemost*. 2013;11(5):988-989.
60. Gray E, Kitchen S, Bowyer A, et al. Laboratory measurement of factor replacement therapies in the treatment of congenital haemophilia: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia*. 2019;00:1-11.
61. Pruthi RK. Laboratory monitoring of new hemostatic agents for hemophilia. *Semin Hematol*. 2016;53(1):28-34.
62. St Ledger K, Feussner A, Kalina U, et al. International compara- tive field study evaluating the assay performance of AFSTYLA in plasma samples at clinical hemostasis laboratories. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):555-564.
63. CSL Behring. AFSTYLA®, antihemophilic factor (recombinant), sin- gle chain lyophilized powder for solution for intravenous injection [U.S. prescribing information]. Lengnau, Switzerland: CSL Behring. Revised 12/2019.
64. Bowyer A, Key N, Dalton D, Kitchen S, Makris M. The coagulation laboratory monitoring of AfstylA single-chain FVIII concentrate. *Haemophilia*. 2017;23(5):e469-e470.
65. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al. The use of enhanced half- life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia*. 2016;22(4):487-498.
66. Church N, Leong L, Katterle Y, et al. Factor VIII activity of BAY 94-9027 is accurately measured with most commonly used as- says: results from an international laboratory study. *Haemophilia*. 2018;24(5):823-832.
67. Kitchen S, Beckmann H, Katterle Y, Bruns S, Tseneklidou- Stoeter D, Maas Enriquez M. BAY 81-8973, a full-length recombinant fac- tor VIII: results from an international comparative laboratory field study. *Haemophilia*. 2016;22(3):e192-e199.
68. Kitchen S, Jennings I, Makris M, Kitchen DP, Woods TA, Walker ID. Factor VIII assay variability in postinfusion samples con- taining full length and B-domain deleted FVIII. *Haemophilia*. 2016;22(5):806-812.
69. Turecek PL, Romeder-Finger S, Apostol C, et al. A world- wide sur- vey and field study in clinical haemostasis laboratories to evaluate FVIII:C activity assay variability of ADYNOVATE and OBIZUR in comparison with ADVATE. *Haemophilia*. 2016;22(6):957-965.
70. Viuff D, Barrowcliffe T, Saugstrup T, Ezban M, Lillicrap D. International comparative field study of N8 evaluating factor VIII assay performance. *Haemophilia*. 2011;17(4):695-702.
71. Jacquemin M, Vodolazkaia A, Toelen J, et al. Measurement of B- domain-deleted ReFacto AF activity with a product-specific stan- dard is affected by choice of reagent and patient-specific factors. *Haemophilia*. 2018;24(4):675-682.
72. Cauchie M, Toelen J, Peerlinck K, Jacquemin M. Practical and cost-effective measurement of B-domain deleted and full- length recombinant FVIII in the routine haemostasis laboratory. *Haemophilia*. 2013;19(3):e133-e138.
73. Morfini M, Cinotti S, Bellatreccia A, et al. A multicenter pharmaco- kinetic study of the B-domain deleted recombinant factor VIII con- centrate using different assays and standards. *J Thromb Haemost*. 2003;1(11):2283-2289.
74. Ingerslev J, Jankowski MA, Weston SB, Charles LA, ReFacto Field Study Participants. Collaborative field study on the utility of a BDD factor VIII concentrate standard in the estimation of BDDr factor VIII: C activity in hemophilic plasma using one-stage clot- ting assays. *J Thromb Haemost*. 2004;2(4):623-628.
75. Santoro C, Iorio A, Ferrante F, et al. Performance of recalibrated ReFacto laboratory standard in the measurement of FVIII plasma concentration via the chromogenic and one-stage assays after infusion of recalibrated ReFacto (B-domain deleted recombinant factor VIII). *Haemophilia*. 2009;15(3):779-787.
76. Powell JS, Josephson NC, Quon D, et al. Safety and prolonged ac- tivity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*. 2012;119(13):3031-3037.
77. McCue J, Kshirsagar R, Selvitelli K, et al. Manufacturing process used to produce long-acting recombinant factor VIII Fc fusion pro- tein. *Biologicals*. 2015;43(4):213-219.
78. Sommer JM, Moore N, McGuffie-Valentine B, et al. Comparative field study evaluating the activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in plasma samples at clinical haemostasis laborato- ries. *Haemophilia*. 2014;20(2):294-300.

79. Kitchen S, Jennings I, Makris M, Kitchen DP, Woods TAL, Walker ID. Clotting and chromogenic factor VIII assay variability in post-infusion and spiked samples containing full-length recombinant FVIII or recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc). *Int J Lab Hematol*. 2019;41(2):176-183.
80. Hillarp A, Bowyer A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. Measuring FVIII activity of glycopegylated recombinant factor VIII, N8-GP, with commercially available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-centre study. *Haemophilia*. 2017;23(3):458-465.
81. Pickering W, Hansen M, Kjalke M, Ezban M. Factor VIII chromogenic assays can be used for potency labeling and postadministration monitoring of N8-GP. *J Thromb Haemost*. 2016;14(8):1579-1587.
82. Persson E, Foscolo T, Hansen M. Reagent-specific underestimation of turoctocogalfa pegol (N8-GP) clotting activity owing to decelerated activation by thrombin. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(1):114-120.
83. Ezban M, Hansen M, Kjalke M. An overview of turoctocog alfa pegol (N8-GP; ESPEROCT®) assay performance: implications for postadministration monitoring. *Haemophilia*. 2020;26:156-163.
84. Hegemann I, Koch K, Clausen WHO, Ezban M, Brand-Stauer B. Evaluation of N8-GP activity using a one-stage clotting assay: a single-center experience. *Acta Haematol*. 2019;1-5.
85. Tiefenbacher S, Clausen WHO, Hansen M, Lutzhof R, Ezban M. A field study evaluating the activity of N8-GP in spiked plasma samples at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia*. 2019;25(5):893-901.
86. Gu JM, Ramsey P, Evans V, et al. Evaluation of the activated partial thromboplastin time assay for clinical monitoring of PEGylated recombinant factor VIII (BAY 94-9027) for haemophilia A. *Haemophilia*. 2014;20(4):593-600.
87. Bulla O, Poncet A, Alberio L, et al. Impact of a product-specific reference standard for the measurement of a PEGylated rFVIII activity: the Swiss Multicentre Field Study. *Haemophilia*. 2017;23(4):e335-e339.
88. Weber A, Engelmaier A, Mohr G, Haindl S, Schwarz HP, Turecek PL. Selective functional activity measurement of a PEGylated protein with a modification-dependent activity assay. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;132:207-214.
89. Vanguru VR, Kershaw G, Konda M, Chen VM. Laboratory monitoring issues in recombinant porcine FVIII replacement in acquired haemophilia A. *Haemophilia*. 2018;24(2):e70-e74.
90. Wilmot HV, Hogwood J, Gray E. Recombinant factor IX: discrepancies between one-stage clotting and chromogenic assays. *Haemophilia*. 2014;20(6):891-897.
91. Sommer JM, Buyue Y, Bardan S, et al. Comparative field study: impact of laboratory assay variability on the assessment of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIX-Fc) activity. *Thromb Haemost*. 2014;112(5):932-940.
92. Bowyer AE, Shepherd MF, Kitchen S, Maclean RM, Makris M. Measurement of extended half-life recombinant factor IX products in clinical practice. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(2):e46-e49.
93. Rosen P, Rosen S, Ezban M, Persson E. Overestimation of N-glycoPEGylated factor IX activity in a one-stage factor IX clotting assay owing to silica-mediated premature conversion to activated factor IX. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1420-1427.
94. Tiefenbacher S, Bohra R, Amiral J, et al. Qualification of a select one-stage activated partial thromboplastin time-based clotting assay and two chromogenic assays for the post-administration monitoring of nonacog beta pegol. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1901-1912.
95. Ezban M, Hermit MB, Persson E. FIXing postinfusion monitoring: assay experiences with N9-GP (nonacog beta pegol; Refixia®; Rebinyn®). *Haemophilia*. 2019;25(1):154-161.
96. Blair HA. Emicizumab: a review in haemophilia A. *Drugs*. 2019;79(15):1697-1707.
97. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 2017;130(23):2463-2468.
98. Adamkewicz JJ, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and interferences of emicizumab, a humanised bispecific antibody mimicking activated factor VIII cofactor function, on coagulation assays. *Thromb Haemost*. 2019;119(7):1084-1093.
99. Jenkins PV, Bowyer A, Burgess C, et al. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation guideline. *Haemophilia*. 2020;26:151-155.
100. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. *Clin Chem*. 2019;65(2):254-262.
101. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT Foundation. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(8):786-793.
102. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(8):752-759.
103. Duncan E, Collett M, Street A. Nijmegen-Bethesda assay to measure factor VIII inhibitors. *Methods Mol Biol*. 2013;992:321-333.

104. Torita S, Suehisa E, Kawasaki T, et al. Development of a new modified Bethesda method for coagulation inhibitors: the Osaka modified Bethesda method. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(3):185-189.
105. Favaloro EJ, Bonar R, Kershaw G, et al. Laboratory identification of factor VIII inhibitors in the real world: the experience from Australasia. *Haemophilia*. 2010;16(4):662-670.
106. Kershaw GW, Chen LS, Jayakodi D, Dunkley SM. Validation of 4% albumin as a diluent in the Bethesda Assay for FVIII inhibitors. *Thromb Res*. 2013;132(6):735-741.
107. Kershaw G. Detection and measurement of factor inhibitors. *Methods Mol Biol*. 2017;1646:295-304.
108. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in haemophilia: a review. *Haemophilia*. 2018;24(2):186-197.
109. Miller CH, Platt SJ, Rice AS, Kelly F, Soucie JM. Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Validation of Nijmegen- Bethesda assay modifications to allow inhibitor measurement during replacement therapy and facilitate inhibitor surveillance. *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):1055-1061.
110. Verbruggen B, Dardikh M, Polenewen R, van Duren C, Meijer P. The factor VIII inhibitor assays can be standardized: results of a workshop. *J Thromb Haemost*. 2011;9(10):2003-2008.
111. Batty P, Hart DP, Platton S. Optimization of pre-analytical heat treatment for inhibitor detection in haemophilia A. *Int J Lab Hematol*. 2018; 40: 561-568.
112. Boylan B, Miller CH. Effects of pre-analytical heat treatment in factor VIII (FVIII) inhibitor assays on FVIII antibody levels. *Haemophilia*. 2018;24(3):487-491.
113. Millner AH, Tiefenbacher S, Robinson M, Boesen HT. A variation of the Nijmegen-Bethesda assay using heat or a novel heat/cold pretreatment for the detection of FIX inhibitors in the presence of residual FIX activity. *Int J Lab Hematol*. 2016;38(6):639-647.
114. Rampersad AG, Boylan B, Miller CH, Shapiro A. Distinguishing lupus anticoagulants from factor VIII inhibitors in haemophilic and non-haemophilic patients. *Haemophilia*. 2018;24(5):807-814.
115. Miller CH, Boylan B, Shapiro AD, Lentz SR, Wicklund BM. Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Limit of detection and threshold for positivity of the Centers for Disease Control and Prevention assay for factor VIII inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2017;15(10):1971-1976.
116. de Lima Montalvao SA, Tucunduva AC, de Almeida Sambo AL, De Paula EV, de Souza Medina S, Ozelo MC. Heat treatment of samples improve the performance of the Nijmegen-Bethesda assay in hemophilia A patients undergoing immune tolerance induction. *Thromb Res*. 2015;136(6):1280-1284.
117. Miller CH, Rice AS, Boylan B, et al. Comparison of clot-based, chromogenic and fluorescence assays for measurement of factor VIII inhibitors in the US Hemophilia Inhibitor Research Study. *J Thromb Haemost*. 2013;11(7):1300-1309.
118. Lewis KB, Hughes RJ, Epstein MS, et al. Phenotypes of allo- and autoimmune antibody responses to FVIII characterized by surface plasmon resonance. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e61120.
119. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mause-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII: C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost*. 1995;73(2):247-251.
120. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
121. Klintman J, Hillarp A, Berntorp E, Astermark J. Long-term anti-FVIII antibody response in Bethesda-negative haemophilia A patients receiving continuous replacement therapy. *Br J Haematol*. 2013;163(3):385-392.
122. Patil R, Chandrakala S, Parihar A, Mohite A, Shetty S. Role of lupus anticoagulants in immediate acting inhibitor positivity in congenital haemophilia A patients. *Thromb Res*. 2018;172:29-35.
123. Batty P, Moore GW, Platton S, et al. Diagnostic accuracy study of a factor VIII ELISA for detection of factor VIII antibodies in congenital and acquired haemophilia A. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):804-811.
124. Hofbauer CJ, Whelan SF, Hirschler M, et al. Affinity of FVIII-specific antibodies reveals major differences between neutralizing and non-neutralizing antibodies in humans. *Blood*. 2015;125(7):1180-1188.
125. Klintman J, Hillarp A, Donfield S, Berntorp E, Astermark J. Antibody formation and specificity in Bethesda-negative brother pairs with haemophilia A. *Haemophilia*. 2013;19(1):106-112.
126. Sahud M, Zhukov O, Mo K, Popov J, Dlott J. False-positive results in ELISA-based anti FVIII antibody assay may occur with lupus anticoagulant and phospholipid antibodies. *Haemophilia*. 2012;18(5):777-781.
127. Irigoyen MB, Primiani L, Felippo M, et al. A flow cytometry evaluation of anti-FVIII antibodies: correlation with ELISA and Bethesda assay. *Haemophilia*. 2011;17(2):267-274.
128. Kim SY, Kang SY, Lee WI. Comparative measurement of FVIII inhibitors in hemophilia A patients using ELISA and the Bethesda assay. *Korean J Lab Med*. 2010;30(3):260-263.
129. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, et al. AAV5-factor VIII gene transfer in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2519-2530.

130. Konkle BA, Stine K, Visweshwar N, et al. Updated follow-up of the Alta study, a phase 1/2, open label, adaptive, dose-ranging study to assess the safety and tolerability of SB-525 gene therapy in adult patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134(Supplement 1):2060.
131. Robinson M, George LA, Samelson-Jones BJ, et al. Activity of a FIX-Padua transgene product in commonly used FIX: C one-stage and chromogenic assay systems following PF-06838435 (SPK-9001) gene delivery. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):2198.
132. Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI H57-A Protocol for the Evaluation, Validation, and Implementation of Coagulometers. Vol. 28, No. 4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. https://clsi.org/media/1389/h57a_sample.pdf. Accessed September 12, 2019.
133. Gardiner C, Kitchen S, Dauer RJ, Kottke-Marchant K, Adcock DM. Recommendations for evaluation of coagulation analyzers. *Lab Hematol*. 2006;12(1):32-38.
134. Jennings I, Kitchen DP, Woods TA, Kitchen S, Walker ID, Preston FE. Laboratory performance in the World Federation of Hemophilia EQA programme, 2003-2008. *Haemophilia*. 2009;15(2):571-577.

INFORMAÇÕES DE SUPORTE

Outras informações de suporte podem ser encontradas on-line na seção Informações de Suporte.

4 AVALIAÇÃO GENÉTICA

Megan Sutherland¹ | Carlos De Brasi² | Barbara A. Konkle³ | Shrimati Shetty⁴ | Glenn F. Pierce⁵ | Alok Srivastava⁶

1. Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester, Reino Unido
2. Sección Genética Molecular de la Hemofilia, Instituto de Investigaciones Hematológicas e Instituto de Medicina Experimental, CONICET – Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina
3. Bloodworks Northwest and Division of Hematology, Departamento de Medicina, University of Washington, Seattle, WA, EUA
4. ICMR – National Institute of Immunohaematology, KEM Hospital, Mumbai, Índia
5. Federação Mundial de Hemofilia, Montreal, QC, Canadá
6. Departamento de Hematologia, Christian Medical College, Vellore, Índia

Todas as declarações identificadas como recomendações são baseadas em consenso, o que é indicado por CB.

4.1 | Introdução

- A avaliação genética da hemofilia é importante para definir a biologia da doença, estabelecer o diagnóstico em casos difíceis, prever o risco de desenvolvimento de inibidores, identificar portadoras do sexo feminino e fornecer diagnóstico pré-natal, se desejado.¹
- A análise do genótipo deve ser oferecida a todos os hemofílicos e parentes do sexo feminino “de risco”.
- As estratégias de teste genético são influenciadas pelos parâmetros fenotípicos medidos pelo laboratório de coagulação, além da linhagem familiar. Portanto, é essencial que os dados sejam disponibilizados para o laboratório de teste genético. Uma interpretação correta da(s) variante(s) subjacente(s) detectada(s) depende dos dados fenotípicos de suporte e da história familiar do paciente.²⁻⁵
- O aconselhamento genético para hemofílicos e suas famílias é uma exigência essencial antes do teste genético. Isto inclui a obtenção do consentimento livre e esclarecido do paciente, pai/mãe ou guardião legal, solicitando permissão tanto para a realização do teste quanto para educação, para garantir que compreendam por completo o procedimento de teste, os benefícios e as limitações do teste e as possíveis consequências dos resultados do teste.^{6,7}
- O aconselhamento genético também deve fornecer informações e aconselhamento sobre o diagnóstico pré-natal (PND), manejo da gravidez e do parto em portadoras de hemofilia e diagnóstico genético pré-implantação (PGD). É importante conhecer e seguir as leis relevantes que governam esses procedimentos no país onde o serviço estiver sendo fornecido.
- Nem sempre o teste genético identificará a variante subjacente associada ao fenótipo da hemofilia. O aconselhamento genético deve destacar essa possibilidade ao indivíduo encaminhado para teste genético. (Ver o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo — Portadoras — Aconselhamento genético — Suporte psicossocial.)
- Os laboratórios de diagnóstico genético devem seguir protocolos e procedimentos rigorosos, que exigem:
 - conhecimento e competência em testes laboratoriais genéticos;
 - uso das plataformas de investigação corretas;
 - conhecimento e competência para a interpretação das variantes genéticas identificadas em associação com a hemofilia;
 - uso das plataformas de interpretação corretas para a investigação de variantes;
 - uso da nomenclatura correta para descrição de variantes e de sistemas de classificação corretos para determinar a patogenicidade das variantes;
 - procedimentos de controle de qualidade interno;
 - participação em acreditação periódica, quando disponível; e
 - participação em programas de avaliação externa da qualidade (EQAS), quando disponíveis.
- A interpretação dos resultados do teste genético deve ser realizada por cientistas que tenham conhecimento e competência em genética da hemofilia.
- A oportunidade para discussão dos resultados genéticos entre o médico solicitante e o cientista relator é um item essencial do serviço de diagnóstico genético.

Recomendação 4.1.1:

- Para hemofílicos, a WFH recomenda que o teste genético seja oferecido para identificar a variante genética subjacente específica associada a seu distúrbio. CB

Recomendação 4.1.2:

- Para portadoras obrigatórias de hemofilia e parentes do sexo feminino “de risco” de hemofílicos ou possíveis portadoras de hemofilia, a WFH recomenda que seja oferecido o teste genético para a variante genética previamente identificada no gene F8 ou F9. CB

Recomendação 4.1.3:

- Para mulheres com baixos níveis fenotípicos dos fatores de coagulação FVIII ou FIX, a WFH recomenda que seja oferecida a investigação da base genética/epigenética do fenótipo. CB

Recomendação 4.1.4:

- Para portadoras obrigatórias de hemofilia e parentes do sexo feminino “de risco” de hemofílicos ou possíveis portadoras de hemofilia, a WFH recomenda a inclusão de uma linhagem familiar detalhada para justificar o encaminhamento para teste genético. CB

Recomendação 4.1.5:

- Para indivíduos com suspeita de hemofilia e possíveis portadoras de hemofilia, a WFH recomenda com veemência que seja realizada a triagem fenotípica dos níveis de FVIII ou FIX, antígeno de fator de von Willebrand (VWF) e teste de atividade de VWF antes do encaminhamento para teste genético. CB

Recomendação 4.1.6:

- Para hemofílicos, portadoras obrigatórias de hemofilia, parentes do sexo feminino “de risco” ou indivíduos com baixos níveis de fator de coagulação, a WFH recomenda com veemência um aconselhamento genético detalhado antes que o teste genético seja oferecido.
- **OBSERVAÇÃO:** O aconselhamento genético deve incluir uma discussão dos limites experimentais dos resultados moleculares, de acordo com a disponibilidade das abordagens práticas.
- **OBSERVAÇÃO:** O aconselhamento genético deve incluir uma discussão da possibilidade de achados incidentais em outros genes além de F8 ou F9, se a metodologia usada pelo laboratório de investigação (por ex., sequenciamento de última geração [NGS]) for capaz de detectar essas variações genéticas.

- **OBSERVAÇÃO:** O aconselhamento genético deve ser realizado por um conselheiro genético, se disponível. Se não houver um conselheiro genético disponível, um profissional médico com conhecimento sobre genética em hemofilia pode realizar o aconselhamento genético. CB

Recomendação 4.1.7:

- Para todos os pacientes encaminhados para teste genético, a WFH recomenda com veemência que seja obtido o consentimento livre e esclarecido do paciente, pai/mãe ou guardião legal. Isto requer a permissão para realizar tanto o teste quanto a educação, com o objetivo de garantir que entendam por completo o procedimento de teste, os benefícios e as limitações do teste e as possíveis consequências dos resultados do teste.
- **OBSERVAÇÃO:** Pode ser necessário obter o consentimento livre e esclarecido por escrito, que deve ser documentado pelo médico ou conselheiro genético em conformidade com as políticas e práticas locais. CB

4.2 | Indicações para avaliação genética

- Em geral, o teste genético é solicitado em todos os casos afetados (probandos) e parentes do sexo feminino “de risco” na família.
- Idealmente, a variante causadora de doença deve ser identificada primeiro no probando ou na portadora obrigatória. Todas as outras possíveis portadoras podem passar por triagem posterior para esta variante, para confirmar ou excluir o estado de portadora.
- Se nem o probando nem a portadora obrigatória estiverem disponíveis para teste, a avaliação genética ainda pode ser realizada em possíveis portadoras; contudo, quando a variante causadora da doença não for detectada, o laudo deve mencionar com clareza que a falha em detectar as variantes genéticas com as técnicas existentes não exclui o estado de portadora.
- As portadoras de hemofilia exibem uma grande variação de níveis de fator, com aproximadamente 30% apresentando níveis < 40 UI/dL. 8 Mulheres e meninas com níveis baixos ou limítrofes podem apresentar uma série de sintomas hemorrágicos, geralmente compatíveis com hemofilia leve, mas hemartrose e sintomas hemorrágicos mais graves também podem ocorrer.^{9,10}
- Além da heterozigiosidade para a variante causadora de doença, os baixos níveis de fator em portadoras de hemofilia podem ser atribuídos a outros fatores

- epigenéticos, como inativação do cromossomo X (XCI)^{11,12} ou o sistema de grupo sanguíneo ABO.¹³
- Para gestantes que sejam portadoras confirmadas de uma variante de F8 ou F9, pode ser oferecido um teste não invasivo para determinar o sexo do feto que estão carregando com o objetivo de orientar as opções subsequentes para o diagnóstico pré-natal em um feto do sexo masculino. Isto é realizado pela análise de DNA fetal acelular no plasma materno.¹⁴⁻¹⁶
 - O diagnóstico pré-natal pode ser oferecido a todas as portadoras confirmadas de uma variante de F8 ou F9 que estejam gerando um feto do sexo masculino por amostragem de vilos coriais no início da gravidez ou por amniocentese no fim da gestação, para orientar o manejo do parto ou encerrar a gravidez no caso de um feto afetado.¹⁷⁻²⁰ O aconselhamento genético deve incluir uma discussão sobre o risco do procedimento de PND para a gravidez.
 - O diagnóstico genético pré-implantação pode ser oferecido a portadoras confirmadas de uma variante de F8 ou F9 para selecionar um embrião que não resulte no nascimento de um bebê do sexo masculino com hemofilia.^{21,22}
 - É importante conhecer e seguir as leis relevantes que governam o aconselhamento genético e o diagnóstico genético pré-implantação no país em que os serviços estiverem sendo oferecidos.
 - Entre todos os fatores de risco genético, foi constatado que a natureza das variantes causadoras da doença em F8 e F9 constitui o fator de risco mais forte para o desenvolvimento de inibidores. Variantes nulas, ou seja, variantes que provoquem a ausência total da proteína (grandes deleções, duplicações, inserções, inversões, mutações nonsense e variantes em regiões de splicing) mostraram a associação mais robusta com inibidores, em comparação a outras variantes (pequenas deleções in-frame, duplicações, inserções, mutações missense).²³⁻³³ Também foi relatado que a resposta à terapia de indução de tolerância imunológica (ITI) está associada às variantes causadoras da doença no último grupo, demonstrando uma boa resposta a ITI em comparação a pacientes portadores de variantes nulas.³⁴
 - Algumas técnicas de manipulação gênica (por ex., supressão de mutação nonsense e edição gênica) podem exigir informações prévias sobre as variantes causadoras da doença.
 - A avaliação genética pode ser oferecida para:
 - todos os casos com suspeita clínica de hemofilia ou casos de hemofilia com diagnóstico laboratorial confirmado;
 - todas as portadoras obrigatórias para identificar a variante molecular para um possível diagnóstico pré-natal no futuro;

- todas as parentes do sexo feminino de risco para estabelecer o estado de portadoras, que é crucial para o aconselhamento e testes pré-natais ideais, se indicados, ou para oferecer diagnóstico genético pré-implantação;
 - todas as mulheres sintomáticas (com baixos níveis de FVIII ou FIX) sem história familiar;
 - prever o risco de desenvolvimento de inibidores em indivíduos com hemofilia;
 - prever a resposta à terapia ITI;
 - verificar a viabilidade de algumas técnicas de manipulação gênica.
- Ver o Capítulo 3: Diagnóstico e Monitoramento Laboratorial.

Recomendação 4.2.1:

- **Para indivíduos com suspeita ou diagnóstico estabelecido de hemofilia submetidos a testes genéticos, a WFH recomenda que o genótipo do caso índice (probando) seja determinado para identificar a variante genética subjacente. CB**

Recomendação 4.2.2:

- **Para portadoras obrigatórias de hemofilia e parentes do sexo feminino “de risco” do probando afetado ou possível portadora de hemofilia, a WFH recomenda aconselhamento genético sobre o risco de ser uma portadora. CB**

Recomendação 4.2.3:

- **Para todas as portadoras obrigatórias de hemofilia e parentes do sexo feminino “de risco” de hemofílicos ou possíveis portadoras de hemofilia, a WFH recomenda que os níveis de fator de coagulação fenotípicos sejam medidos. CB**

Recomendação 4.2.4:

- **Para todas as portadoras obrigatórias de hemofilia e parentes do sexo feminino “de risco” de hemofílicos, a WFH recomenda que seja oferecido o teste genético para a variante genética previamente identificada no gene F8 ou F9. CB**

Recomendação 4.2.5:

- **Para mulheres com baixos níveis fenotípicos do fator de coagulação FVIII ou FIX, a WFH recomenda que seja oferecida a investigação da base genética/epigenética do fenótipo. CB**

Recomendação 4.2.6:

- **Para gestantes que sejam portadoras de uma variante de F8 ou F9 e estejam grávidas de um feto do sexo masculino, a WFH recomenda que seja oferecido o diagnóstico pré-natal (PND) para**

determinar o estado de hemofilia do feto.

- **OBSERVAÇÃO:** O aconselhamento genético deve incluir uma discussão sobre o risco do procedimento de PND para a gravidez.
- **OBSERVAÇÃO:** É importante conhecer e seguir as leis relevantes que governam esses procedimentos no país em que os serviços estiverem sendo oferecidos. CB

Recomendação 4.2.7:

- Para famílias que desejarem estar preparadas para uma criança com hemofilia antes do nascimento ou desejarem abortar um feto afetado, a WFH recomenda que seja oferecido o diagnóstico pré-natal (PND) por amostragem de vilo corial ou amniocentese.
- **OBSERVAÇÃO:** É importante conhecer e seguir as leis relevantes que governam esses procedimentos no país em que os serviços estiverem sendo oferecidos.
- **OBSERVAÇÃO:** PND pode ser oferecido no início da gravidez ou mais tarde por amniocentese no fim da gestação, para orientar o manejo do parto de uma criança afetada. CB

Recomendação 4.2.8:

- Para pessoas com suspeita ou diagnóstico estabelecido de hemofilia, a WFH recomenda que o teste genético seja realizado; o conhecimento da variante genética pode ajudar a prever o risco de desenvolvimento de inibidores, a resposta à indução de tolerância imunológica (ITI) e a gravidade do fenótipo, assim como determinar a disponibilidade de técnicas de manipulação gênica. CB

4.3 | Estratégia para teste genético de probandos

- No mundo todo, cerca de 30–45% dos pacientes com hemofilia A grave apresentam um tipo incomum de variante estrutural (SV), uma grande inversão de DNA que afeta o íntron 22 de F8 (ou seja, inversão do íntron 22, Inv22).^{35,36}
- A inversão do íntron²² de F8 tem origem quase exclusivamente nas células germinativas masculinas³⁷ por um evento de recombinação homóloga entre grandes sequências repetidas invertidas. 38 Evidências relatadas na literatura respaldam o fato de que quase todas as mães de pacientes com Inv22 são portadoras³⁹ e que Inv22 é a causa mais prevalente de hemofilia A grave no mundo.⁴⁰⁻⁴⁴

- Um segundo evento de inversão recorrente, que causa aproximadamente 2% dos fenótipos de hemofilia A grave no mundo todo, é a inversão do íntron¹ (Inv1) de F8.⁴⁵
- Os demais pacientes com hemofilia A grave, moderada ou leve (ou seja, sem informações sobre as inversões comuns de F8), assim como todos os pacientes com hemofilia B, em geral apresentam pequenas variações em F8 ou F9, como substituições de nucleotídeo único, pequenas inserções, duplicações ou deleções ou, com menos frequência, grandes variações do número de cópias (CNVs).
- As informações sobre variantes de F8 e F9 estão compiladas em bancos de dados de acesso internacional, como aqueles desenvolvidos pelos Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC), chamados Projeto de Mutação em Hemofilia A do CDC (CHAMP) e Projeto de Mutação em Hemofilia B do CDC (CHBMP; <http://www.cdc.gov/nCBddd/hemophilia/champs.html>), e pela Associação Europeia para Hemofilia e Distúrbios Associados (EAHAD) para F8 e F9.

Recomendação 4.3.1:

- Para probandos do sexo masculino, a WFH recomenda que o teste genético seja direcionado pelo nível basal fenotípico de fator de coagulação do probando, que indica a gravidade do distúrbio.
 - o Em pacientes com hemofilia A grave (FVIII:C < 1 UI/dL) ou hemofilia A moderada com níveis reduzidos-limítrofes de atividade do fator (FVIII:C 1-3 UI/dL), a análise da inversão do íntron 22 de F8 e inversão do íntron 1 de F8 deve ser realizada primeiro.
 - o Pacientes com hemofilia A grave nos quais não seja possível detectar inversões recorrentes (ou seja, inversões do íntron 22 e do íntron 1 de F8) devem realizar a triagem e caracterização de pequenas variantes, incluindo variantes de nucleotídeo único (SNV) e pequenas variantes de inserção, duplicação ou deleção abrangendo as regiões essenciais de F8, incluindo os 26 éxons, os limites éxon/íntron e regiões 5' e 3' sem translação. Se esses testes ainda não fornecerem informações, os pacientes devem ser triados quanto a variações do número de cópias (CNV), incluindo grandes deleções, duplicações ou rearranjos complexos de F8.
 - o Em pacientes com hemofilia A moderada (FVIII:C 1-5 UI/dL) ou leve (FVIII:C 5–40 UI/dL), a triagem e a caracterização de pequenas variantes (ou seja, SNV e pequenas inserções, duplicações ou deleções) abrangendo as regiões essenciais de F8, incluindo os 26

éxons, os limites éxon/íntron e regiões 5' e 3' sem translação, devem ser realizadas primeiro. Se esses testes ainda não fornecerem informações, os pacientes devem ser triados quanto a CNV em F8.

- **o Em todos os pacientes com hemofilia B (ou seja, pacientes com hemofilia B grave [FIX:C < 1 UI/dL], moderada [FIX:C 1–5 UI/dL] e leve [FIX:C 5–40 UI/dL]), a triagem e a caracterização de pequenas variantes (ou seja, SNV e pequenas inserções, duplicações ou deleções) abrangendo as regiões essenciais de F9, incluindo os 8 éxons, os limites éxon/íntron e regiões 5' e 3' sem translação, devem ser realizadas primeiro. Se esses testes ainda não fornecerem informações, os pacientes devem ser triados quanto a CNV em F9. CB**

4.4 | Técnicas para avaliação genética

- O gene F8 está localizado no braço longo do cromossomo X em Xq28. F8 abrange 187 kb de DNA genômico e consiste em 26 éxons que codificam um RNAm de 9,0 kb. A proteína FVIII madura tem 2.332 aminoácidos.
- O gene F9 está localizado no braço longo do cromossomo X em Xq27. F9 abrange 33 kb de DNA e contém 8 éxons. O RNAm de F9 tem 2,8 kb e codifica uma pré-pró-proteína de 461 aminoácidos que sofre processamento pós-translacional para produzir uma proteína madura de 415 aminoácidos.
- Diferentes técnicas (por ex., Southern blot, reação em cadeia da polimerase [PCR] de longo alcance e inversa) podem ser usadas para a detecção da inversão de íntron 22 recorrente em F8.^{35,46-55} A inversão do íntron 1 recorrente em F8 pode ser detectada por PCR dupla⁵⁶ ou por PCR inversa⁵⁰. A abordagem e o uso de uma técnica específica dependem da competência e recursos técnicos disponíveis. Todos os resultados devem ser confirmados por testes analíticos repetidos da amostra de DNA.
- Dependendo da disponibilidade de recursos, a triagem completa do gene F8 ou F9 é realizada por PCR e sequenciamento de Sanger, ou sequenciamento de última geração (NGS), para a detecção de mutações missense, nonsense, na região de splicing, pequenas e grandes deleções, duplicações e inserções.^{46,57-61} Quando os recursos forem limitados, os laboratórios podem preferir uma abordagem de triagem com boa relação custo/benefício antes do sequenciamento de Sanger⁶², por ex., por análise heteroduplex usando eletroforese em gel sensível à conformação (CSGE).
- Ao escolher uma técnica analítica, os laboratórios devem conhecer a sensibilidade e a especificidade da abordagem usada e o tempo de processamento para a produção de um laudo de interpretação. Todos os resultados devem ser confirmados por testes analíticos repetidos da amostra de DNA.
- A presença de uma variante deve ser confirmada nas direções 5' (direta) quanto 3' (reversa), especificamente em portadoras heterozigotas, ao analisar variantes detectadas usando o sequenciamento de Sanger.
- No caso de ausência de amplificação em um éxon específico ou em uma extensão contígua durante PCR, pode haver suspeita de uma grande deleção de DNA. Isto deve ser confirmado por abordagens padrão como gap-PCR ou técnicas que possam detectar a dosagem gênica ou CNVs como amplificação de sonda dependente de ligação multiplex (MLPA) ou PCR quantitativa em tempo real na região deletada.⁶³⁻⁷¹ As técnicas de sequenciamento de Sanger convencionais não são sensíveis para detectar CNVs no caso de portadoras.
- Quando uma variante causadora da doença não for detectada, pode-se levantar a suspeita de grandes duplicações ou inserções. Estas podem ser detectadas aplicando-se os mesmos métodos empregados para identificar grandes deleções, como descrito anteriormente.
- A abordagem técnica para análise de CNV pode depender dos recursos disponíveis no laboratório. Conforme as limitações práticas da técnica, os resultados devem ser fornecidos com uma estimativa de erro, se aplicável.
- Técnicas de sequenciamento de alto rendimento, por ex., NGS, devem ser usadas somente após ser estabelecido que as variantes estruturais podem ser detectadas pela técnica.⁷²
- Todos os resultados do teste genético devem ser confirmados por testes independentes da amostra de DNA. Isto pode ser realizado por uma repetição do ensaio original ou usando uma metodologia diferente, por ex., usando sequenciamento de Sanger para confirmar um resultado de NGS.
- Durante o processo técnico de coleta de uma amostra para diagnóstico pré-natal, a amostra fetal pode ser contaminada com sangue materno, o que pode provocar um diagnóstico errado. Diferentes técnicas podem ser usadas para teste de contaminação por células maternas, dependendo das competências e recursos técnicos disponíveis. Por exemplo, podem ser usados múltiplos marcadores de repetições curtas em tandem (STR) autossômicas.⁷³⁻⁷⁶ Ao escolher uma técnica analítica, os laboratórios devem conhecer a sensibilidade e a especificidade da abordagem usada e o tempo de processamento

para a produção de um laudo de interpretação.

Recomendação 4.4.1:

- Para indivíduos com hemofilia A grave ou hemofilia A moderada com níveis de atividade do fator reduzidos-limítrofes (FVIII:C 1–3 UI/dL), a WFH recomenda testes de inversão do íntron 22 em F8 e inversão do íntron 1 em F8 na primeira linha de testes genéticos.
- **OBSERVAÇÃO:** Diferentes técnicas podem ser usadas para detecção de inversão do íntron 22 e inversão do íntron 1 em F8, dependendo das competências e recursos técnicos disponíveis.
- **OBSERVAÇÃO:** Todos os resultados devem ser confirmados por testes analíticos independentes da amostra de DNA. CB

Recomendação 4.4.2:

- Para indivíduos com hemofilia A grave que sejam negativos para as variantes comuns de inversão do íntron 22 em F8 e inversão do íntron 1 em F8, a WFH recomenda uma triagem gênica completa das regiões essenciais de F8, incluindo os 26 éxons, limites de splicing, regiões promotoras e regiões 5' e 3' sem translação.
- **OBSERVAÇÃO:** Por exemplo, dependendo da disponibilidade de recursos, uma triagem gênica completa de F8 pode assumir a forma de uma reação em cadeia da polimerase (PCR) e sequenciamento de Sanger ou sequenciamento de última geração (NGS). Quando os recursos forem limitados, os laboratórios podem escolher uma abordagem de triagem com boa relação custo/benefício antes do sequenciamento de Sanger.
- **OBSERVAÇÃO:** Ao escolher uma técnica analítica, os laboratórios devem conhecer a sensibilidade e a especificidade da abordagem usada e o tempo de processamento para a produção de um laudo de interpretação.
- **OBSERVAÇÃO:** A presença de uma variante deve ser confirmada nas direções 5' (direta) e 3' (reversa), especificamente em portadoras heterozigotas, ao analisar variantes detectadas usando o sequenciamento de Sanger.
- **OBSERVAÇÃO:** Todos os resultados devem ser confirmados por testes analíticos independentes da amostra de DNA. CB

Recomendação 4.4.3:

- Para hemofílicos B, a WFH recomenda uma triagem gênica completa das regiões essenciais de F9, incluindo os 8 éxons, limites de splicing, regiões promotoras e regiões 5' e 3' sem translação.
- **OBSERVAÇÃO:** Por exemplo, dependendo

da disponibilidade de recursos, uma triagem gênica completa de F9 pode assumir a forma de uma reação em cadeia da polimerase (PCR) e sequenciamento de Sanger ou sequenciamento de última geração (NGS). Quando os recursos forem limitados, os laboratórios podem escolher uma abordagem de triagem com boa relação custo/benefício antes do sequenciamento de Sanger.

- **OBSERVAÇÃO:** Ao escolher uma técnica analítica, os laboratórios devem conhecer a sensibilidade e a especificidade da abordagem usada e o tempo de processamento para a produção de um laudo de interpretação.
- **OBSERVAÇÃO:** A presença de uma variante deve ser confirmada nas direções 5' (direta) e 3' (reversa), especificamente em portadoras heterozigotas, ao analisar variantes detectadas usando o sequenciamento de Sanger.
- **OBSERVAÇÃO:** Todos os resultados devem ser confirmados por testes analíticos independentes da amostra de DNA. CB

Recomendação 4.4.4:

- Para pacientes com hemofilia A ou B nos quais não seja possível detectar uma variante na análise de inversão ou sequenciamento gênico completo, a WFH recomenda a investigação de um grande evento de deleção ou duplicação.
- **OBSERVAÇÃO:** A análise de variação do número de cópias (CNV) pode ser realizada usando várias técnicas validadas, dependendo dos recursos disponíveis no laboratório. Conforme as limitações práticas da técnica, os resultados devem ser fornecidos com uma estimativa de erro, se aplicável.
- **OBSERVAÇÃO:** Todos os resultados devem ser confirmados por testes analíticos independentes da amostra de DNA. CB

Recomendação 4.4.5:

- Para teste pré-natal, a WFH recomenda o teste de contaminação da amostra fetal por células maternas.
- **OBSERVAÇÃO:** Diferentes técnicas podem ser usadas para teste de contaminação por células maternas, dependendo das competências e recursos técnicos disponíveis. Por exemplo, podem ser usados múltiplos marcadores de repetições curtas em tandem (STR) autossômicas.
- **OBSERVAÇÃO:** Ao escolher uma técnica analítica, os laboratórios devem conhecer a sensibilidade e a especificidade da abordagem usada e o tempo de processamento para a produção de um laudo de interpretação. CB

4.5 | Classificação e descrição das variantes

- As diretrizes do American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) foram desenvolvidas para fornecer uma abordagem e terminologia padronizadas para a classificação de variantes genéticas em distúrbios mendelianos.⁷⁷ Quando aplicadas nos laboratórios, elas fornecem informações úteis aos médicos sobre a probabilidade de uma variante afetar a função gênica.⁶
- Os diagnósticos genéticos têm uma dependência fundamental de descrições exatas e padronizadas e do compartilhamento de variantes genéticas. A Human Genome Variation Society (HGVS) mantém um sistema de nomenclatura de variantes de sequência para este fim (<http://www.HGVS.org/varnomen>).⁷⁸ A indicação da nomenclatura original de F8 ou F9 correspondente pode ser útil para comparação com laudos anteriores do paciente ou laudos clínicos de familiares pelo médico.

Recomendação 4.5.1:

- **A WFH recomenda que as variantes sejam classificadas conforme as diretrizes do American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).**
- **OBSERVAÇÃO:** ClinGen, um recurso financiado pelos National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde) dos EUA e dedicado a construir um recurso central que defina a relevância clínica de genes e variantes, reuniu um comitê de especialistas internacionais para aplicar as recomendações do ACMG a variantes de F8 e F9, o que deve produzir mais recomendações específicas para hemofilia. CB

Recomendação 4.5.2:

- **A WFH recomenda que as variantes sejam descritas usando a nomenclatura da Human Genome Variation Society (HGVS).** CB

4.6 | Laudos para interpretação

- Os laudos laboratoriais clínicos devem incluir informações que permitam a identificação correta do paciente e da amostra, o relato da variante usando uma nomenclatura padronizada com uma referência ao genoma, uma indicação das limitações do ensaio e uma interpretação dos achados de um modo que tenha utilidade para o médico solicitante.^{6,79,80}

Recomendação 4.6.1:

- **A WFH recomenda que os laudos de interpretação contenham:**
 - **informações sobre o paciente, incluindo o nome do paciente, data de nascimento, médico solicitante, data de coleta da amostra, diagnóstico, nível basal do fator e linhagem familiar;**
 - **descrição do(s) ensaio(s), referências na literatura (se aplicável), limitações do teste e sequência genômica de referência usada para a análise;**
 - **resultados, incluindo variante(s) de DNA na nomenclatura da Human Genome Variation Society (HGVS) e classificação de variantes do American College of Medical Genetic and Genomics (ACMG); e**
 - **interpretação dos resultados do teste em um formato útil para o médico solicitante, incluindo recomendações para testes de acompanhamento, se indicados, implicações dos resultados do teste para os pacientes e familiares e o papel do aconselhamento genético.** CB

Recomendação 4.6.2:

- **Em todos os laudos de interpretação para todos os indivíduos submetidos a um teste genético para hemofilia, a WFH recomenda que o médico solicitante e o cientista responsável pelo laudo estejam disponíveis para discutir as possíveis consequências fenotípicas do genótipo relatado, quando necessário.** CB

4.7 | Estratégias se uma variante causadora não for detectada

- Aproximadamente 0,6% dos pacientes com hemofilia A grave e 2,9% dos pacientes com hemofilia A moderada ou leve não apresentam uma variante genética identificável no DNA genômico de F8 usando os métodos diagnósticos atuais, ou seja, abrangendo todas as regiões codificadoras e regulatórias de F8, mas não sequências intrônicas profundas.⁶⁷
- Aproximadamente 1,1% dos pacientes com hemofilia B leve ou moderada não apresenta uma variante genética identificável no DNA genômico de F9 usando os métodos diagnósticos atuais que excluem a triagem de sequências intrônicas profundas.⁶⁷
- Em pacientes com um diagnóstico claro de hemofilia A e nenhuma variante patogênica identificada nas sequências codificadoras de F8, a análise das regiões

intrônicas por sequenciamento ou sequenciamento paralelo em massa (MPS) dirigido em todo F8 constitui uma opção para detectar e analisar as variantes intrônicas profundas envolvidas em defeitos de splicing, que supostamente explicariam a maior parte dos fenótipos desses pacientes.⁸¹⁻⁸⁶ As variantes intrônicas profundas devem ser interpretadas com cautela e uma análise funcional dessas variantes seria desejável para demonstrar sua patogenicidade.

- As plataformas de NGS foram projetadas para cobrir diferentes necessidades. Entre elas, a plataforma My Life, Our Future (<https://www.mylifeourfuture.org>) analisa simultaneamente todas as pequenas variantes e as inversões prevalentes causadoras de hemofilia A e B⁷²; a plataforma ThromboGenomics (<http://thrombo.cambridgednadiagnosis.org.uk>) analisa ⁶³ genes associados a distúrbios trombóticos, de coagulação e plaquetários ⁸⁷; e o painel de NGS de 23 genes para distúrbios da coagulação hemorrágicos hereditários analisa 23 genes que sabidamente estão associados a distúrbios hemorrágicos hereditários⁸⁸. As duas últimas abordagens complementam a triagem de variantes com um teste separado de inversões de F8. Devido à grande variedade de genes analisados, as duas últimas plataformas são particularmente úteis para investigar a causa oculta de sangramentos em um paciente que não tenha um diagnóstico adequado.
- O sequenciamento de todo o genoma (WGS) pode ser considerado, observando quaisquer limitações na detecção de variação estrutural. A análise de ligações pode ser considerada para estudos familiares.⁸⁹
- Rearranjos genômicos complexos podem ser considerados em alguns indivíduos que apresentam um fenótipo atípico. Esses pacientes, nos quais existe a suspeita de uma grande deleção genômica, incluindo parte ou todo o gene F8 ou F9, devem ser encaminhados a um geneticista para avaliar a possível utilidade de um estudo pangênômico. A presença de uma síndrome de genes contíguos pode ser analisada por análise de microarranjo citogenético.⁹⁰⁻⁹³
- Em pacientes com um diagnóstico confirmado de hemofilia A e nenhuma variante patogênica exônica ou intrônica detectada em F8, a identificação de desequilíbrios específicos na expressão de micro-RNA, seja por microarranjos de ncRNA ou RNA-seq (transcriptoma baseado em MPS), pode representar a causa da infrarregulação de F8 e expressão da hemofilia A.⁹⁴⁻⁹⁶ Contudo, ainda são necessárias mais pesquisas para determinar o papel real de microRNAs na patogênese da hemofilia A.

- O mosaïcismo de linha germinativa e somático pode complicar qualquer avaliação genética na hemofilia.^{97,98}
- Em alguns casos, ao testar a variante familiar na mãe de um paciente hemofílico, a variante não será detectada. Nesse caso, a possibilidade de mosaïcismo deve ser considerada.
- Em probandos afetados por hemofilia A, quando o modo de herança não for conclusivo, ou em probandos do sexo feminino de baixo nível, outros possíveis diagnósticos que precisam ser investigados incluem:
 - VWD tipo 2N se apenas o baixo nível de FVIII:C for avaliado na triagem fenotípica;
 - deficiência combinada de FV e FVIII causada por variantes patogênicas que afetam os genes LMAN1 ou MCFD2 99;
 - outros tipos de VWD.¹⁰⁰
- Ver o Capítulo 3: Diagnóstico e Monitoramento Laboratorial.
- Como ocorre nos distúrbios recessivos ligados ao cromossomo X, a hemofilia A e B afeta homens hemizigotos, enquanto mulheres heterozigotas (portadoras) normalmente não expressam sintomas de hemofilia. Contudo, em casos de portadoras sintomáticas, evidências abundantes indicam que uma inativação não aleatória e extremamente desviada do cromossomo X desempenha um papel central na patogênese da hemofilia.^{11,101} Além disso, a expressão de hemofilia em mulheres portadoras heterozigotas é causada pelo desvio na fase de inativação do cromossomo X, com silenciamento preferencial do alelo normal de F8.¹²

Recomendação 4.7.1:

- **Para indivíduos nos quais um diagnóstico robusto de hemofilia seja certo, mas uma variante de F8 ou F9 não seja detectada usando os testes genéticos diagnósticos atuais, a WFH recomenda que outras causas genéticas sejam consideradas (por ex., variantes intrônicas profundas).**
- **OBSERVAÇÃO:** Espera-se que as técnicas de teste atuais evoluam no futuro próximo para incluir o sequenciamento de última geração (NGS) e o sequenciamento de todo o genoma (WGS).
- **OBSERVAÇÃO:** As técnicas de NGS e WGS devem ser usadas somente após ser estabelecido que as variantes estruturais podem ser detectadas pela técnica. CB

Recomendação 4.7.2:

- **Para parentes do sexo feminino “de risco” de hemofílicos, nas quais a variante familiar não seja detectada usando os testes genéticos**

diagnósticos padrão, especialmente em mulheres com um filho afetado, a WFH recomenda que a possibilidade de mosaicismos seja considerada e discutida durante o aconselhamento genético. CB

Recomendação 4.7.3:

- **Para pacientes com hemofilia A nos quais o modo de herança não seja conclusivo, e nos quais uma inversão ou variante não seja detectada pelos testes diagnósticos atuais, a WFH recomenda que outros possíveis diagnósticos sejam investigados, incluindo doença de von Willebrand (VWD) tipo 2N, deficiência combinada de FV e FVIII ou outros tipos de VWD. CB**

Recomendação 4.7.4:

- **Para mulheres sintomáticas com baixos níveis fenotípicos do fator de coagulação FVIII ou FIX, nas quais seja encontrada apenas uma variante patogênica, a WFH recomenda a realização de testes investigativos para um padrão de inativação do cromossomo X, se disponível localmente. CB**

4.8 | Garantia de Qualidade

- Garantia de qualidade (QA), descrita no Capítulo 3: Diagnóstico e Monitoramento Laboratorial — Garantia de qualidade, é um termo genérico usado para descrever todas as medidas adotadas para garantir a confiabilidade dos testes e laudos laboratoriais. Nos testes genéticos, isso inclui todos os aspectos do processo diagnóstico, da extração do ácido nucleico e análise genética até a descrição e classificação da(s) variante(s) detectada(s) e a produção de um laudo de interpretação para o médico solicitante.
- O controle de qualidade interno (IQC) de testes genéticos deve ser realizado rotineiramente para garantir a validade de quaisquer variantes detectadas.
- Os laboratórios de genética são veementemente aconselhados a participar de Programas de Avaliação Externa da Qualidade (EQAS) para garantir que a qualidade de seus resultados identificados, classificados e interpretados sejam coerentes com os obtidos em outros laboratórios. Este pode ser um EQAS formal ou um intercâmbio de amostras informal entre os laboratórios. EQAS formais para genômica são fornecidos, por exemplo, pela Genomics Quality Assessment (GenQA) e, especificamente para avaliação genética de hemofilia, pelo Serviço Nacional de Avaliação Externa da Qualidade do Reino Unido (UK NEQAS) para Coagulação Sanguínea.

- Os laboratórios de diagnóstico genético devem ser submetidos a uma acreditação periódica, se disponível, por um órgão aprovado. A acreditação avalia o laboratório de acordo com normas combinadas internacionalmente para garantir o fornecimento de um serviço de diagnóstico genético de alta qualidade.
- A formação das Redes de Laboratórios de Genética para serviços que oferecem a avaliação genética da hemofilia, tanto nos países quanto entre laboratórios de genética em regiões do mundo, permite uma oportunidade para compartilhamento de boas práticas e experiência.

Recomendação 4.8.1:

- **A WFH recomenda que os laboratórios de diagnóstico genético sejam submetidos a uma acreditação periódica, se disponível, por um órgão aprovado. CB**

Recomendação 4.8.2:

- **A WFH recomenda que o controle de qualidade interno (IQC) de testes genéticos seja realizado e registrado rotineiramente no laboratório. CB**

Recomendação 4.8.3:

- **A WFH recomenda que os laboratórios participem de programas de avaliação externa da qualidade (EQAS) para os testes genéticos que fornecem.**
- **OBSERVAÇÃO: A participação em um EQAS garante o fornecimento de um teste robusto e confiável. Isto pode ocorrer pela participação em um EQAS formal ou um intercâmbio informal de amostras entre os laboratórios. CB**

REFERÊNCIAS

1. Dunkley S, Lam JCM, John MJ, et al. Principles of haemophilia care: the Asia-Pacific perspective. *Haemophilia*. 2018;24(4):e243 -e244.
2. Keeney S, Mitchell M, Goodeve A, UK Haemophilia Center Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. The molecular analysis of haemophilia A: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. *Haemophilia* 2005;11(4):387-397.
3. Mitchell M, Keeney S, Goodeve A, UK Haemophilia Centre Doctors' Organization Haemophilia Genetics Laboratory Network. The molecular analysis of haemophilia B: a guideline from the UK haemophilia centre doctors' organization haemophilia genetics laboratory network. *Haemophilia* 2005;11(4):398-404.

4. Keeney S, Mitchell M, Goodeve A, UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), the Haemophilia Genetics Laboratory Network, and the Clinical Molecular Genetics Society. Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia A. UKHCDO and CMGS, 2010. <https://pdfs.semanticscholar.org/0a/bb/cfa3a7bdc1516b704131050ccd0d5e5e14dd.pdf>. Accessed February 8, 2020.
5. Mitchell M, Keeney S, Goodeve A, on behalf of the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO), the Haemophilia Genetics Laboratory Network, and the Clinical Molecular Genetics Society, Practice Guidelines for the Molecular Diagnosis of Haemophilia B. UKHCDO and CMGS, 2010. https://www.acgs.uk.com/media/10771/haemophilia_b_bpg_revision_sept_2011_approved.pdf. Accessed February 8, 2020.
6. Gomez K, Laffan M, Keeney S, Sutherland M, Curry N, Lunt P. Recommendations for the clinical interpretation of genetic variants and presentation of results to patients with inherited bleeding disorders: a UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Good Practice Paper. *Haemophilia*. 2019;25(1):116-126.
7. Genetics Working Party, United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Clinical Genetics Services for Haemophilia. Review Date: May 2018. Genetics Working Party, 2015. www.ukhcdo.org/wp-content/uploads/2015/12/Guide_lines_on_genetics_services_for_haemophilia_v5-3_1_final.pdf. Accessed April 28, 2020.
8. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-56.
9. Sidonio RF, Mili FD, Li T, et al. Females with FVIII and FIX deficiency have reduced joint range of motion. *Am J Hematol*. 2014;89(8):831-836.
10. James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, et al. Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. *Haemophilia*. 2016;22(6):912-918.
11. Pavlova A, Brondke H, Musebeck J, Pollmann H, Srivastava A, Oldenburg J. Molecular mechanisms underlying hemophilia A phenotype in seven females. *J Thromb Haemost*. 2009;7(6):976-982.
12. Radic CP, Rossetti LC, Abelleyro MM, et al. Phenotype-genotype correlations in hemophilia A carriers are consistent with the binary role of the phase between F8 and X-chromosome inactivation. *J Thromb Haemost*. 2015;13(4):530-539.
13. Jeanne M, Piquet Y, Ivanovic Z, Vezon G, Salmi LR. Variations of factor VIII: C plasma levels with respect to the blood group ABO. *Transfus Med*. 2004;14(2):187-188.
14. Devaney SA, Palomaki GE, Scott JA, Bianchi DW. Noninvasive fetal sex determination using cell-free fetal DNA: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;306(6):627-636.
15. D'Aversa E, Breveglieri G, Pellegatti P, Guerra G, Gambari R, Borgatti M. Non-invasive fetal sex diagnosis in plasma of early weeks pregnant using droplet digital PCR. *Mol Med*. 2018;24(1):14.
16. Mahdavi S, Karami F, Sabbaghi S. Non-invasive prenatal diagnosis of foetal gender through maternal circulation in first trimester of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(8):1071-1074.
17. Belvini D, Salviato R, Acquila M, et al. Prenatal diagnosis of haemophilia B: the Italian experience. *Haemophilia*. 2013;19(6):898-903.
18. Chuansumrit A, Sasanakul W, Promsonthi P, et al. Prenatal diagnosis for haemophilia: the Thai experience. *Haemophilia*. 2016;22(6):880-885.
19. Cutler J, Chappell LC, Kyle P, Madan B. Third trimester amniocentesis for diagnosis of inherited bleeding disorders prior to delivery. *Haemophilia*. 2013;19(6):904-907.
20. Zarrilli F, Sanna V, Ingino R, et al. Prenatal diagnosis of haemophilia: our experience of 44 cases. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(12):2233-2238.
21. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of haemophilia. *Br J Haematol*. 2009;144(3):303-307.
22. Chen M, Chang SP, Ma GC, et al. Preimplantation genetic diagnosis of hemophilia A. *Thromb J*. 2016;14(Suppl 1):33.
23. Gouw SC, van den Berg HM, Oldenburg J, et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(12):2922-2934.
24. 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(8):1446-1454.
25. Bachelet D, Albert T, Mbogning C, et al. Risk stratification integrating genetic data for factor VIII inhibitor development in patients with severe hemophilia A. *PLoS ONE*. 2019;14(6):e0218258.
26. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood*. 2013;122(11):1954-1962.
27. Lochan A, Macaulay S, Chen WC, Mahlangu JN, Krause A. Genetic factors influencing inhibitor development in a cohort of South African haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2014;20(5):687-692.

28. Luna-Zaizar H, Gonzalez-Alcazar JA, Evangelista-Castro N, et al. F8 inversions of introns 22 and 1 confer a moderate risk of inhibitors in Mexican patients with severe hemophilia A: concordance analysis and literature review. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;71:45-52.
29. Miller CH, Benson J, Ellingsen D, et al. F8 and F9 mutations in US haemophilia patients: correlation with history of inhibitor and race/ethnicity. *Haemophilia.* 2012;18(3):375-382.
30. Radic CP, Rossetti LC, Abelleyro MM, et al. Assessment of the F9 genotype-specific FIX inhibitor risks and characterisation of 10 novel severe F9 defects in the first molecular series of Argentinian patients with haemophilia B. *Thromb Haemost.* 2013;109(1):24-33.
31. Rosset C, Gorziza RP, Botton MR, Salzano FM, Bandinelli E. Factor VIII mutations and inhibitor formation in a southern Brazilian population. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25(2):125-127.
32. Saini S, Hamasaki-Katagiri N, Pandey GS, et al. Genetic determinants of immunogenicity to factor IX during the treatment of haemophilia B. *Haemophilia.* 2015;21(2):210-218.
33. Schwaab R, Pavlova A, Albert T, Caspers M, Oldenburg J. Significance of F8 missense mutations with respect to inhibitor formation. *Thromb Haemost.* 2013;109(3):464-470.
34. Coppola A, Margaglione M, Santagostino E, et al. Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost.* 2009;7(11):1809-1815.
35. Lakich D, Kazazian HH Jr, Antonarakis SE, Gitschier J. Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nat Genet.* 1993;5(3):236-241.
36. Naylor J, Brinke A, Hassock S, Green PM, Giannelli F. Characteristic mRNA abnormality found in half the patients with severe haemophilia A is due to large DNA inversions. *Hum Mol Genet.* 1993;2(11):1773-1778.
37. Rossiter JP, Young M, Kimberland ML, et al. Factor VIII gene inversions causing severe hemophilia A originate almost exclusively in male germ cells. *Hum Mol Genet.* 1994;3(7):1035-1039.
38. Naylor JA, Buck D, Green P, Williamson H, Bentley D, Giannelli F. Investigation of the factor VIII intron 22 repeated region (int22h) and the associated inversion junctions. *Hum Mol Genet.* 1995;4(7):1217-1224.
39. Tizzano EF, Domenech M, Baiget M. Inversion of intron 22 in isolated cases of severe hemophilia A. *Thromb Haemost.* 1995;73(1):6-9.
40. Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M, et al. Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: results of an international consortium study. *Blood.* 1995;86(6):2206-2212.
41. Albanez S, Ruiz-Saez A, Boadas A, de Bosch N, Porco A. Identification of factor VIII gene mutations in patients with severe haemophilia A in Venezuela: identification of seven novel mutations. *Haemophilia.* 2011;17(5):e913-e918.
42. Dakhil AS, Al-Hajjiah NN, Shlash RF. Identification of factor VIII gene mutations in patients with haemophilia A. *Int J Res Pharm Sci.* 2018;9(2):274-283.
43. Yunis LK, Linares A, Cabrera E, Yunis JJ. Systematic molecular analysis of hemophilia A patients from Colombia. *Genet Mol Biol.* 2018;41(4):750-757.
44. Riccardi F, Tagliaferri A, Martorana D, et al. Spectrum of F8 gene mutations in haemophilia A patients from a region of Italy: identification of 23 new mutations. *Haemophilia.* 2010;16(5):791-800.
45. Schroder J, El-Maarri O, Schwaab R, Muller CR, Oldenburg J. Factor VIII intron-1 inversion: frequency and inhibitor prevalence. *J Thromb Haemost.* 2006;4(5):1141-1143.
46. Edison E, Konkle BA, Goodeve AC. Genetic analysis of bleeding disorders. *Haemophilia.* 2016;22(Suppl 5):79-83.
47. Jenkins PV, Collins PW, Goldman E, et al. Analysis of intron 22 inversions of the factor VIII gene in severe hemophilia A: implications for genetic counseling. *Blood.* 1994;84(7):2197-2201.
48. Liu Q, Nozari G, Sommer SS. Single-tube polymerase chain reaction for rapid diagnosis of the inversion hotspot of mutation in hemophilia A. *Blood.* 1998;92(4):1458-1459.
49. Bagnall RD, Giannelli F, Green PM. Int22h-related inversions causing hemophilia A: a novel insight into their origin and a new more discriminant PCR test for their detection. *J Thromb Haemost.* 2006;4(3):591-598.
50. Rossetti LC, Radic CP, Larripa IB, De Brasi CD. Developing a new generation of tests for genotyping hemophilia-causative rearrangements involving int22h and int1h hotspots in the factor VIII gene. *J Thromb Haemost.* 2008;6(5):830-836.
51. Abelleyro MM, Rossetti LC, Curto Mde L, Radic CP, Marchione VD, De Brasi CD. F8 intron 22 inversions and SNP rs73563631 in unrelated families with severe haemophilia A: clinical features and gene testing implications. *Thromb Haemost.* 2016;115(3):678-681.
52. Ding Q, Wu X, Lu Y, et al. AccuCopy quantification combined with pre-amplification of long-distance PCR for fast analysis of intron 22 inversion in haemophilia A. *Clin Chim Acta.* 2016;458:78-83.
53. Hudecova I, Jiang P, Davies J, Lo YMD, Kadir RA, Chiu RWK. Noninvasive detection of F8 int22h-related inversions and sequence variants in maternal plasma of hemophilia carriers. *Blood.* 2017;130(3):340-347.

54. Pan TY, Chiou SS, Wang CC, Wu SM. Separation of intron 22 inversion type 1 and 2 of hemophilia A by modified inverse-shifting polymerase chain reaction and capillary gel electrophoresis. *Talanta*. 2014;130:328-335.
55. Kumar P, Husain N, Soni P, Faridi NJ, Goel SK. New protocol for detection of intron 22 inversion mutation from cases with hemophilia A. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(3):255-259.
56. Bagnall RD, Waseem N, Green PM, Giannelli F. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood*. 2002;99(1):168-174.
57. Al-Allaf FA, Abduljaleel Z, Bogari NM, et al. Identification of six novel factor VIII gene variants using next generation sequencing and molecular dynamics simulation. *Acta Biochim Pol*. 2019;66(1):23-31.
58. Al-Allaf FA, Taher MM, Abduljaleel Z, et al. Molecular analysis of factor VIII and factor IX genes in hemophilia patients: identification of novel mutations and molecular dynamics studies. *J Clin Med Res*. 2017;9(4):317-331.
59. Li T, Miller CH, Driggers J, Payne AB, Ellingsen D, Hooper WC. Mutation analysis of a cohort of US patients with hemophilia B. *Am J Hematol*. 2014;89(4):375-379.
60. Lyu C, Xue F, Liu X, et al. Identification of mutations in the F8 and F9 gene in families with haemophilia using targeted high-throughput sequencing. *Haemophilia*. 2016;22(5):e427-e434.
61. Manderstedt E, Nilsson R, Lind-Hallden C, Ljung R, Astermark J, Hallden C. Targeted re-sequencing of F8, F9 and VWF: characterization of Ion Torrent data and clinical implications for mutation screening. *PLoS ONE*. 2019;14(4):e0216179.
62. Salviato R, Belvini D, Radossi P, Tagariello G. High resolution melting for F9 gene mutation analysis in patients with haemophilia B. *Blood Transfus*. 2019;17(1):72-82.
63. Rossetti LC, Goodeve A, Larripa IB, De Brasi CD. Homeologous recombination between AluSx-sequences as a cause of hemophilia. *Hum Mutat*. 2004;24(5):440.
64. Payne AB, Bean CJ, Hooper WC, Miller CH. Utility of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for hemophilia mutation screening. *J Thromb Haemost*. 2012;10(9):1951-1954.
65. Costa C, Jouannic JM, Stieltjes N, Costa JM, Girodon E, Goossens M. Quantitative real-time PCR assay for rapid identification of deletion carriers in hemophilia. *Clin Chem*. 2004;50(7):1269-1270.
66. Belvini D, Salviato R, Radossi P, Tagariello G. Multiplex ligation-dependent probe amplification as first mutation screening for large deletions and duplications in haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(2):e124-e132.
67. Konkle BA, Johnsen JM, Wheeler M, Watson C, Skinner M, Pierce GF. Genotypes, phenotypes and whole genome sequence: approaches from the My Life Our Future haemophilia project. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):87-94.
68. You GL, Ding QL, Lu YL, et al. Characterization of large deletions in the F8 gene using multiple competitive amplification and the genome walking technique. *J Thromb Haemost*. 2013;11(6):1103-1110.
69. Wu X, Lu Y, Ding Q, et al. Characterisation of large F9 deletions in seven unrelated patients with severe haemophilia B. *Thromb Haemost*. 2014;112(3):459-465.
70. Fernandez-Lopez O, Garcia-Lozano JR, Nunez-Vazquez R, Perez-Garrido R, Nunez-Roldan A. Characterization of sequence breakpoints in two haemophiliac patients with large FVIII gene deletions. *Haemophilia*. 2007;13(5):682-684.
71. Tizzano EF, Barcelo MJ, Baena M, et al. Rapid identification of female haemophilia A carriers with deletions in the factor VIII gene by quantitative real-time PCR analysis. *Thromb Haemost*. 2005;94(3):661-664.
72. Johnsen JM, Fletcher SN, Huston H, et al. Novel approach to genetic analysis and results in 3000 hemophilia patients enrolled in the My Life, Our Future initiative. *Blood Adv*. 2017;1(13):824-834.
73. Sharifi Z, Rahiminejad F, Joudaki A, et al. Development and validation of a novel panel of 16 STR markers for simultaneous diagnosis of beta-thalassemia, aneuploidy screening, maternal cell contamination detection and fetal sample authenticity in PND and PGD/PGS cases. *Sci Rep*. 2019;9(1):7452.
74. Allen S, Mountford R, Butler A, Mann K, Treacy B, Association for Clinical Genomic Science. Practice guidelines for the testing for maternal cell contamination (MCC) in prenatal samples for molecular studies. 2008. <https://www.acgs.uk.com/quality/best-practice-guidelines/>. Accessed February 12, 2020.
75. Schrijver I, Cherny SC, Zehnder JL. Testing for maternal cell contamination in prenatal samples: a comprehensive survey of current diagnostic practices in 35 molecular diagnostic laboratories. *J Mol Diagn*. 2007;9(3):394-400.
76. Nagan N, Faulkner NE, Curtis C, Schrijver I, MCC Guidelines Working Group of the Association for Molecular Pathology Clinical Practice Committee. Laboratory guidelines for detection, interpretation, and reporting of maternal cell contamination in prenatal analyses a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn*. 2011;13(1):7-11.

77. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424.
78. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat*. 2016;37(6):564-569.
79. Claustres M, Kozich V, Dequeker E, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet*. 2014;22(2):160-170.
80. Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med*. 2013;15(9):733-747.
81. Jourdy Y, Janin A, Fretigny M, et al. Recurrent F8 intronic deletion found in mild hemophilia A causes Alu exonization. *Am J Hum Genet*. 2018;102(2):199-206.
82. Bach JE, Wolf B, Oldenburg J, Muller CR, Rost S. Identification of deep intronic variants in 15 haemophilia A patients by next generation sequencing of the whole factor VIII gene. *Thromb Haemost*. 2015;114(4):757-767.
83. Inaba H, Shinozawa K, Amano K, Fukutake K. Identification of deep intronic individual variants in patients with hemophilia A by next-generation sequencing of the whole factor VIII gene. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1(2):264-274.
84. Castaman G, Giacomelli SH, Mancuso ME, et al. Deep intronic variations may cause mild hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1541-1548.
85. Chang CY, Perng CL, Cheng SN, et al. Deep intronic variant c.5999-277G>A of F8 gene may be a hot spot mutation for mild hemophilia A patients without mutation in exonic DNA. *Eur J Haematol*. 2019;103(1):47-55.
86. Jourdy Y, Fretigny M, Lassalle F, Lillcrap D, Negrier C, Vinciguerra C. The highly prevalent deletions in F8 intron 13 found in French mild hemophilia A patients result from both founder effect and recurrent de novo events. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1087-1093.
87. Simeoni I, Stephens JC, Hu F, et al. A high-throughput sequencing test for diagnosing inherited bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood*. 2016;127(23):2791-2803.
88. Bastida JM, Gonzalez-Porras JR, Jimenez C, et al. Application of a molecular diagnostic algorithm for haemophilia A and B using next-generation sequencing of entire F8, F9 and VWF genes. *Thromb Haemost*. 2017;117(1):66-74.
89. Sun P, Ma L, Diao G, Li CQ, Lin FZ. Application of indirect linkage analysis and direct genotyping to hemophilia A carrier detection in Sichuan, China. *Genet Mol Res*. 2015;14(3):8229-8235.
90. Jourdy Y, Chatron N, Carage ML, et al. Study of six patients with complete F9 deletion characterized by cytogenetic microarray: role of the SOX3 gene in intellectual disability. *J Thromb Haemost*. 2016;14(10):1988-1993.
91. Jourdy Y, Chatron N, Fretigny M, et al. Molecular cytogenetic characterization of five F8 complex rearrangements: utility for haemophilia A genetic counselling. *Haemophilia*. 2017;23(4):e316-e323.
92. Janczar S, Kosinska J, Ploski R, et al. Haemophilia A and cardiovascular morbidity in a female SHAM syndrome carrier due to skewed X chromosome inactivation. *Eur J Med Genet*. 2016;59(1):43-47.
93. Lannoy N, Hermans C. Review of molecular mechanisms at distal Xq28 leading to balanced or unbalanced genomic rearrangements and their phenotypic impacts on hemophilia. *Haemophilia*. 2018;24(5):711-719.
94. Sarachana T, Dahiya N, Simhadri VL, et al. Small ncRNA expression-profiling of blood from hemophilia A patients identifies miR-1246 as a potential regulator of factor 8 gene. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0132433.
95. Rosset C, Vieira IA, Salzano FM, Bandinelli E. A germline variant affects putative miRNA-binding sites at the F8 3'UTR and acts as a potential haemophilia A phenotype modifier in Southern Brazilian patients. *Haemophilia*. 2016;22(4):e327-e329.
96. Jankowska KI, McGill J, Pezeshkpoor B, Oldenburg J, Atreya CD, Sauna ZE. Clinical manifestation of hemophilia A in the absence of mutations in the F8 gene that encodes FVIII: role of microRNAs. *Transfusion*. 2020;60:401-413.
97. Leuer M, Oldenburg J, Lavergne JM, et al. Somatic mosaicism in hemophilia A: a fairly common event. *Am J Hum Genet*. 2001;69(1):75-87.
98. Kasper CK, Buzin CH. Mosaics and haemophilia. *Haemophilia*. 2009;15(6):1181-1186.
99. Spreafico M, Peyvandi F. Combined FV and FVIII deficiency. *Haemophilia*. 2008;14(6):1201-1208.
100. Boylan B, Rice AS, De Staercke C, et al. Evaluation of von Willebrand factor phenotypes and genotypes in Hemophilia A patients with and without identified F8 mutations. *J Thromb Haemost*. 2015;13(6):1036-1042.
101. Nisen PD, Waber PG. Nonrandom X chromosome DNA methylation patterns in hemophilic females. *J Clin Invest*. 1989;83(4):1400-1403.

INFORMAÇÕES DE SUPORTE

Outras informações de suporte podem ser encontradas on-line na seção Informações de Suporte.

5 AGENTES HEMOSTÁTICOS

**Steven W. Pipe¹ | Manuel Carcao² | Kim Chew³ | Radoslaw Kaczmarek⁴ |
Steve Kitchen⁵ | Johnny Mahlangu⁶ | Margareth C. Ozelo⁷ | Ekawat Suwantaraj⁸ |
Jerzy Windyga⁹ | Glenn F. Pierce¹⁰ | Alok Srivastava¹¹**

1. Departamentos de Pediatria e Patologia, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, EUA
2. Departamento de Pediatria, University of Toronto, Divisão de Hematologia/Oncologia, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canadá
3. Kuala Lumpur, Malásia
4. Departamento de Pediatria, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, EUA
5. Departamento de Coagulação, Sheffield Haemophilia and Thrombosis Centre, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, Reino Unido
6. Departamento de Medicina Molecular e Hematologia, University of the Witwatersrand, National Health Laboratory Service, Johannesburg, África do Sul
7. INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brasil
8. Bangkok, Tailândia
9. Departamento de Distúrbios da Hemostasia e Medicina Interna, Laboratório de Hemostasia e Doenças Metabólicas, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Varsóvia, Polónia
10. Federação Mundial de Hemofilia, Montreal, QC, Canadá
11. Departamento de Hematologia, Christian Medical College, Vellore, Índia

Todas as declarações identificadas como recomendações são baseadas em consenso, o que é indicado por CB.

5.1 | Introdução

- Diferentes tipos de agentes hemostáticos e tratamentos para coagulação estão disponíveis para o manejo da hemofilia. A ampla variedade de classes e tipos de produtos em uso ao redor do mundo reflete a evolução dos produtos terapêuticos para hemofilia e as variações dos recursos de saúde e capacidades locais.
- Os concentrados de fatores de coagulação (CFCs) constituem o tratamento de escolha para hemofílicos porque são muito seguros e eficazes no tratamento e prevenção de sangramentos. Existem dois tipos principais de CFCs: produtos derivados de plasma com inativação viral, produzidos a partir de plasma fornecido por doadores de sangue humanos, e produtos recombinantes fabricados usando células modificadas por engenharia genética e tecnologia recombinante.
- O desenvolvimento de terapias de reposição não relacionadas a fatores como emicizumabe começou recentemente a oferecer uma abordagem terapêutica alternativa, conforme esses produtos se tornam disponíveis na prática clínica.
- Contudo, o acesso a CFCs e emicizumabe é limitado

em muitas partes do mundo; em alguns países, os profissionais de saúde geralmente dependem de produtos hemoderivados produzidos localmente, como crioprecipitado e plasma fresco congelado (PFC) para o tratamento da hemofilia. Entretanto, esses hemoderivados são menos eficazes que os CFCs e podem conter patógenos virais e bacterianos.^{1,2} Por esse motivo, quando disponíveis, CFCs derivados de plasma com inativação viral ou recombinantes são preferíveis a crioprecipitado e PFC.

- Embora tenham ocorrido avanços na segurança desses hemoderivados, a posição da WFH é que os produtos de escolha para o tratamento da hemofilia devem ser os CFCs de fabricação industrial, que satisfaçam as exigências de Boas Práticas de Fabricação (BPF) farmacêuticas.²
- O abrangente Guia para Avaliação de Concentrados de Fatores de Coagulação da WFH descreve os principais elementos que afetam a qualidade, a segurança, a eficácia, a autorização e a regulação de produtos à base de fatores e princípios importantes envolvidos na seleção de produtos adequados para o tratamento da hemofilia.²
- A WFH também publica e atualiza com regularidade o Registro On-line de Concentrados de Fatores de Coagulação da WFH, que relaciona todos os produtos disponíveis no momento e seus detalhes de fabricação.³

Recomendação 5.1.1:

- **Para pacientes com hemofilia, a WFH não expressa uma preferência por concentrados de fatores de coagulação recombinantes em relação aos derivados de plasma.**
- **OBSERVAÇÃO: A escolha entre essas classes de produtos deve ser feita de acordo com critérios locais, incluindo disponibilidade, custo e preferências dos pacientes. CB**

5.2 | Seleção do produto

- A seleção do produto deve avaliar os principais requisitos, incluindo a segurança e a qualidade do produto, pureza, inativação viral e eficácia.²

Segurança e qualidade

- Os CFCs derivados de plasma fabricados atualmente, produzidos conforme as normas de BPF, têm um registro de segurança exemplar em relação a vírus com envelopes lipídicos, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e o vírus da hepatite C (HCV).
- A segurança do produto é o resultado de medidas e aprimoramentos abrangentes em várias áreas, incluindo:
 - seleção dos doadores (exclusão de doadores de risco);
 - triagem das doações, incluindo teste de ácido nucleico (NAT);
 - várias etapas internas do processo para inativação e/ou remoção viral, notavelmente tratamento com solvente-detergente e calor e nanofiltração para remoção de alguns vírus não envelopados e príons; e
 - vigilância pós-comercialização.²
- Conforme as novas informações evoluem neste campo, os responsáveis pela tomada de decisões devem estar sempre cientes das recomendações científicas atuais relativas à escolha de CFCs para hemofílicos.
- Ao selecionar CFCs derivados de plasma, tanto a qualidade do plasma quanto o processo de fabricação devem ser considerados. A WFH enfatiza a importância da avaliação pelas agências oficiais responsáveis pela proteção e promoção da saúde pública (ou seja, autoridades regulatórias nacionais, agências sanitárias ou ministérios da saúde) para garantir a qualidade, segurança e eficácia de produtos terapêuticos para hemofilia derivados de plasma.²
- Duas questões merecem uma consideração especial:
 - pureza do produto; e
 - inativação/eliminação viral.

Pureza

- A pureza dos CFCs refere-se à porcentagem do ingrediente desejado (ou seja, fator VIII [FVIII] ou fator IX [FIX]) em relação aos outros ingredientes do produto.
- Não existe uma classificação universalmente aceita dos produtos com base na pureza e os CFCs no mercado variam muito em termos de sua pureza. Sua “atividade específica” pode ser expressa em unidades internacionais (UI) por miligrama (mg) e, por exemplo, pode variar de 10 a > 100 UI/mg para FVIII.⁴
- Alguns produtos apresentam uma pureza alta ou muito alta em um estágio do processo de produção, mas são subsequentemente estabilizados por albumina, o que diminui sua pureza final.
- Em raros casos, CFCs de menor pureza podem originar reações adversas ou alérgicas.^{5,6} Pacientes que apresentarem reações alérgicas repetidas com um produto em particular podem se beneficiar da administração de um anti-histamínico imediatamente antes da infusão ou do uso de um CFC de maior pureza.
- CFCs de FVIII derivados de plasma podem conter quantidades variáveis de fator de von Willebrand (VWF). Portanto, é importante verificar o teor de VWF de um produto (na maioria das vezes, medido por um ensaio de atividade de VWF) se ele for usado para o tratamento da doença de von Willebrand (VWD) e não de hemofilia A.⁷
- Para o tratamento de uma deficiência de FIX, um produto que contenha apenas FIX é mais apropriado que concentrados de complexo protrombínico (CCPs). CCPs também contêm outros fatores de coagulação, como os fatores II, VII e X, e alguns destes podem ser ativados durante a fabricação e predispor o paciente ao tromboembolismo. Os CCPs atuais são considerados mais seguros que os produtos anteriores devido à inclusão de inibidores da coagulação como heparina, antitrombina e as proteínas C, S e Z.^{8,9} Mesmo assim, com o tratamento intensivo (por ex., durante o manejo perioperatório), fatores de coagulação pró-trombóticos podem se acumular no plasma e aumentar o risco de complicações tromboembólicas.
- A segurança viral dos CFCs não está relacionada a sua pureza, desde que medidas adequadas para eliminação de vírus tenham sido estabelecidas.

Inativação/eliminação viral

- A inativação viral interna do processo proporciona a maior contribuição individual para a segurança de CFCs derivados de plasma.¹⁰
- Normalmente, duas etapas de redução viral não complementares ou ortogonais específicas são incorporadas ao processo de fabricação de CFC.

Essas medidas devem seguir os regulamentos estabelecidos pelas agências regulatórias oficiais.

- O tratamento com solvente-detergente é altamente efetivo contra vírus com envelope lipídico, como o vírus da hepatite B (HBV), HCV e HIV, mas esse tratamento não inativa vírus sem um envelope lipídico, como o vírus da hepatite A (HAV) e o parvovírus B19 humano.
- O tratamento térmico em geral é efetivo contra uma grande variedade de vírus, com ou sem um envelope lipídico, incluindo o HAV e o parvovírus B19 humano. Contudo, o grau de inativação depende da temperatura, tempo e da ocorrência do aquecimento em um estado seco ou úmido.
- Uma vez que os vírus não envelopados atualmente representam um desafio maior que os vírus envelopados para eliminação viral durante o processo de fabricação,¹¹ qualquer processo de redução/inativação viral idealmente deve inativar tanto vírus com envelope lipídico quanto vírus não envelopados.
- A inativação de príons em CFCs derivados de plasma não é possível porque as técnicas necessárias desnaturam os fatores de coagulação; também não existe um teste de triagem confiável para a doença de Creutzfeldt-Jakob variante (vCJD). O risco de doença mediada por príons transmitida por produtos derivados de plasma atualmente está sendo abordado pela exclusão de doadores de risco, leucorredução das doações e etapas de fabricação para fracionamento do plasma, incluindo precipitação, cromatografia e filtração.¹⁰

Recomendação 5.2.1:

- **Para hemofílicos, a WFH recomenda o uso de produtos que sejam aceitos pelas agências regulatórias oficiais responsáveis pela proteção e promoção da saúde pública, considerando-se a qualidade do plasma (ou seja, pureza do produto) e o processo de fabricação (ou seja, inativação/eliminação viral).**
- **OBSERVAÇÃO: Um produto derivado de plasma criado por um processo que incorpore duas etapas de redução viral não deve ser considerado automaticamente melhor que um processo que tenha apenas uma etapa de inativação viral específica. Se apenas uma etapa for usada, de preferência ela deve inativar vírus com e sem envelopes lipídicos. Mais recentemente, os produtos autorizados utilizam duas etapas ortogonais de inativação/eliminação viral.**
- **OBSERVAÇÃO: Os concentrados de complexo protrombínico atuais devem ser considerados mais seguros que os produtos mais antigos devido**

à inclusão de inibidores da coagulação como heparina, antitrombina e proteínas C, S e Z. CB

Eficácia

- A potência (a atividade biológica em termos da concentração ou quantidade do medicamento necessário para produzir um efeito definido) e a eficácia do produto (a capacidade de um medicamento produzir um efeito terapêutico desejado em pacientes) também são aspectos importantes que devem ser considerados na seleção do produto.²
- Foi demonstrado que CFCs de FVIII e FIX derivados de plasma e recombinantes convencionais com meia-vida padrão (SHL) apresentam uma eficácia clínica similarmente elevada.²
- CFCs recombinantes com meia-vida estendida (EHL) são modificados por engenharia para fornecer uma duração mais longa do tratamento que CFCs SHL. (Ver “Produtos com meia-vida estendida” a seguir.)

5.3 | Concentrados de fatores de coagulação (CFCs)

- O principal tratamento para hemofilia grave consiste na terapia de reposição de CFC usando CFCs derivados de plasma ou recombinantes, pois estes fornecem doses altas convenientes de fator de coagulação para o tratamento e a prevenção de sangramentos.
- Ver também o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia, o Capítulo 6: Profilaxia na Hemofilia, o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas e o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo.

CFCs de FVIII

- Todos os produtos de FVIII derivados de plasma e recombinantes comercializados atualmente estão relacionados no Registro On-line de Concentrados de Fatores de Coagulação da WFH.³ Consulte as bulas dos produtos individuais para detalhes.

Posologia/administração

- CFCs de FVIII estão disponíveis em frascos-ampolas rotulados com a potência do produto expressa em UI, variando de aproximadamente 250–3.000 UI por frasco-ampola.
- Na ausência de um inibidor, cada UI de FVIII SHL derivado de plasma ou recombinante por quilograma de peso corporal, infundido por via intravenosa, elevará o nível plasmático de FVIII em aproximadamente 2 UI/dL.¹² Essa elevação (também chamada de recuperação) depende de vários fatores

individuais, principalmente o índice de massa corporal (IMC). Ela é maior em pacientes com IMC alto e menor naqueles com IMC baixo.¹³

- A meia-vida de FVIII SHL corresponde a aproximadamente 12 horas em adultos; a meia-vida é mais curta em crianças mais novas e aumenta com a idade.
- Para calcular a dose, multiplique o peso do paciente em quilogramas pelo nível de FVIII desejado em UI/dL, e então multiplique por 0,5.
 - o Exemplo: 50 kg × 40 (nível desejado em UI/dL) × 0,5 = 1.000 UI de FVIII.
- Ver o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas e consultar a Tabela 7-2 para reposição com CFC em diferentes tipos de hemorragia.
- Os CFCs de FVIII devem ser infundidos lentamente durante vários minutos, como especificado na bula do produto.¹⁴ O nível máximo de fator do paciente deve ser medido 15–30 minutos após a infusão para confirmar o nível de atividade de FVIII esperado para a dose administrada.¹²
- Para pacientes submetidos a cirurgia ou aqueles com hemorragias graves que exijam infusões frequentes, o monitoramento laboratorial dos níveis de FVIII é necessário, incluindo a mensuração do nível mínimo de FVIII para ajudar no cálculo das doses subsequentes. (Ver o Capítulo 3: Diagnóstico e Monitoramento Laboratorial — Ensaios de fator e o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo — Cirurgia e procedimentos invasivos.)
- Idealmente, as doses subsequentes devem ser baseadas na meia-vida de FVIII e na recuperação do fator no paciente individual para um produto específico. Contudo, não é possível prever a meia-vida em pacientes individuais simplesmente a partir de características do paciente como a idade e o peso corporal e normalmente isso exige uma determinação empírica.
- As diretrizes para estudos farmacocinéticos (PK) sobre os novos CFCs de FVIII incluem a coleta de 10–11 amostras de sangue durante um período de 32–48 horas (amostras adicionais durante até 96 horas ou mais para FVIII EHL). Contudo, para a individualização da dose na prática de rotina, parâmetros PK úteis podem ser estimados a partir de modelos de PK populacional que permitam a estimativa Bayesiana da PK individual em amostras limitadas.¹⁵
- Ver o Capítulo 6: Profilaxia na Hemofilia e o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas.

Recomendação 5.3.1:

- Para hemofílicos que estejam recebendo concentrados de FVIII e teriam um benefício com a otimização da profilaxia, a WFH recomenda o

monitoramento farmacocinético individualizado.

- **OBSERVAÇÃO: O nível máximo do fator deve ser medido 15–30 minutos após a infusão para confirmar a dose calculada. A meia-vida plasmática pode ser determinada por PK completa (10–11 amostras de sangue colhidas durante um período de 32–96 horas) ou com amostragem limitada em combinação com estimativas de PK populacional. CB**
- A infusão contínua de CFCs evita os picos e vales e pode ser vantajosa e mais conveniente em algumas situações clínicas (por ex., cirurgia de grande porte ou episódios hemorrágicos graves em pacientes com inibidores de baixa resposta). Contudo, o uso de bombas especificamente designadas e o conhecimento da estabilidade de um CFC específico após a reconstituição no dispositivo de infusão são necessários.¹⁶
- A infusão contínua pode permitir uma redução do clearance do fator, da dose e da quantidade total de CFCs usada.¹⁷ Ela pode apresentar um custo-benefício possivelmente maior para pacientes com hemofilia grave, dependendo das doses usadas para infusões contínuas e intermitentes em bolus.¹⁸ Contudo, deve-se ter cautela ao considerar a infusão contínua para pacientes com hemofilia leve, pois ela foi associada a um maior risco de desenvolvimento de inibidores,^{19,20} embora a contribuição da infusão contínua isoladamente possa ser confundida pela presença de variantes patogênicas de alto risco na hemofilia A leve.
- As doses para infusão contínua devem ser ajustadas com base em ensaios de fator frequentes (geralmente uma vez ao dia) e cálculo do clearance, observando que o clearance do fator pode estar aumentado imediatamente após uma cirurgia ou com um sangramento grave (por ex., perda de sangue > 500 mL), quando infusões em bolus adicionais de CFCs podem ser necessárias para manter níveis efetivos. Para alguns CFCs, a estabilidade pode ser demonstrada por até 12 horas após a preparação da solução; como consequência, é possível uma infusão contínua durante várias horas.²¹

Recomendação 5.3.2:

- Para pacientes com hemofilia que estejam recebendo concentrados de FVIII, nos quais seja necessária uma correção hemostática no estado de equilíbrio por um período de tempo prolongado (por ex., manejo perioperatório ou no caso de um episódio hemorrágico grave em um paciente com um inibidor de baixa resposta), a WFH recomenda a consideração de uso da infusão contínua.
- **OBSERVAÇÃO: A infusão contínua pode**

provocar uma redução da quantidade total de concentrados de fatores de coagulação usados e pode ter maior custo-benefício em pacientes com hemofilia grave. Contudo, esta comparação de custo-benefício pode depender das doses usadas para infusões contínuas e intermitentes em bolus.

- **OBSERVAÇÃO:** A infusão contínua requer o uso de bombas especificamente designadas e o conhecimento da estabilidade do concentrado de fatores de coagulação específico após a reconstituição no dispositivo de infusão, e os pacientes devem ser monitorados com frequência para detectar uma falha da bomba. CB

CFCs de FIX

- Todos os produtos de FIX derivados de plasma e recombinantes comercializados atualmente estão relacionados no Registro On-line de Concentrados de Fatores de Coagulação da WFH.³ Consulte as bulas dos produtos individuais para detalhes.
- CFCs de FIX são categorizados em duas classes:
 - CFCs de FIX puros, que podem ser derivados de plasma ou recombinantes (Ver as informações a seguir sobre CFCs de FIX EHL);
 - CFCs de FIX que também contêm os fatores II, VII, IX e X, conhecidos como concentrados de complexo protrombínico (CCPs), que são raramente usados na atualidade.
- Sempre que possível, o uso de concentrados de FIX puros é preferível para o tratamento de hemofilia B, 8,9 uma vez que estão associados a uma redução do risco de trombose e coagulação intravascular disseminada em comparação aos CCPs, em particular nos seguintes casos:
 - cirurgia;
 - doença hepática;
 - exposição intensiva, ou seja, tratamento prolongado em altas doses;
 - trombose prévia ou tendência trombótica conhecida;
 - uso concomitante de medicamentos que sabidamente tenham um potencial trombogênico, incluindo agentes antifibrinolíticos.
- Ver o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo — Cirurgia e procedimentos invasivos.

Recomendação 5.3.3:

- **Para o tratamento da deficiência de FIX em pacientes com hemofilia B, a WFH recomenda um produto que contenha apenas FIX em vez de concentrados de complexo protrombínico (CCPs), que também contêm outros fatores de coagulação, como os fatores II, VII e X, alguns dos quais podem ser ativados durante a fabricação e**

podem predispor o paciente a tromboembolismo.

- **OBSERVAÇÃO:** Produtos de FIX puros apresentam um risco reduzido de trombose ou coagulação intravascular disseminada, em comparação ao observado com altas doses dos CCPs de geração mais antiga.
- **OBSERVAÇÃO:** Os CCPs atuais são considerados mais seguros que os produtos mais antigos devido à inclusão de inibidores da coagulação como heparina, antitrombina e proteínas C, S e Z. Entretanto, em casos de tratamento intensivo (por ex., manejo perioperatório), fatores de coagulação pró-trombóticos podem sofrer acúmulo no plasma e aumentar o risco de complicações tromboembólicas. Quando os CCPs forem usados em altas doses para normalizar os níveis de FIX, a tromboprolifasia deve ser considerada. CB

Recomendação 5.3.4:

- **Para pacientes com hemofilia B que necessitem de tratamento prolongado com altas doses, o uso de concentrados de FIX puros é recomendado em relação aos concentrados de complexo protrombínico. CB**

Recomendação 5.3.5:

- **Para pacientes com hemofilia B submetidos a cirurgia, o uso de concentrados de FIX puros é recomendado em relação aos concentrados de complexo protrombínico. CB**

Recomendação 5.3.6:

- **Para pacientes com hemofilia B e doença hepática, o uso de concentrados de FIX puros é recomendado em relação aos concentrados de complexo protrombínico. CB**

Recomendação 5.3.7:

- **Para pacientes com hemofilia B e trombose prévia ou uma tendência trombótica conhecida, o uso de concentrados de FIX puros é recomendado em relação aos concentrados de complexo protrombínico. CB**

Recomendação 5.3.8:

- **Para pacientes com hemofilia B em uso de medicamentos concomitantes que tenham um potencial trombogênico conhecido, incluindo agentes antifibrinolíticos, o uso de concentrados de FIX puros é recomendado em relação aos concentrados de complexo protrombínico. CB**

Posologia/administração

- CFCs de FIX estão disponíveis em frascos-ampolas rotulados com a potência do produto, variando de

- aproximadamente 250–4.000 UI por frasco-ampola.
- Na ausência de um inibidor, cada UI de FIX SHL derivado de plasma ou recombinante por quilograma de peso corporal infundido por via intravenosa elevará o nível plasmático de FIX em aproximadamente 1 UI/dL.¹²
 - A meia-vida de FIX SHL corresponde a aproximadamente 18–24 horas. As diretrizes para estudos PK sobre CFCs de FIX incluem a coleta de no mínimo 8 amostras de sangue durante um período de 72 horas (amostras adicionais durante até 2 semanas para FIX EHL). Contudo, para individualização da dose na prática de rotina, parâmetros PK úteis podem ser estimados a partir de modelos de PK populacional que permitam a estimativa Bayesiana da PK individual em amostras limitadas.¹⁵

Recomendação 5.3.9:

- **Para pacientes com hemofilia B que estejam recebendo concentrados de FIX e possam ter um benefício com a otimização da profilaxia, a WFH recomenda o monitoramento farmacocinético.**
- **OBSERVAÇÃO: O nível máximo do fator deve ser medido 15–30 minutos após a infusão para confirmar a dose calculada. A meia-vida plasmática pode ser determinada por PK completa (10–11 amostras de sangue colhidas durante um período de 1–2 semanas) ou com amostragem limitada em combinação com estimativas de PK populacional. CB**
- CFCs de FIX recombinante (rFIX) não modificados apresentam uma recuperação menor que os CFCs de FIX derivados de plasma, de modo que cada unidade de FIX infundida por quilograma de peso corporal elevará a atividade de FIX em aproximadamente 0,8 UI/dL em adultos e 0,7 UI/dL em crianças abaixo de 15 anos de idade.²²
- Para calcular a dose, multiplique o peso do paciente em quilogramas pelo nível de FIX desejado em UI/dL.
 - Exemplo: 50 kg de peso corporal × 40 (nível desejado em UI/dL) = 2.000 UI de FIX derivado de plasma.
 - Para rFIX, a dose é calculada como 2.000 UI ÷ 0,8 (ou 2.000 UI × 1,25) = 2.500 UI para adultos, e 2.000 UI ÷ 0,7 (ou 2.000 UI × 1,43) = 2.860 UI para crianças.
- Ver o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas e consultar a Tabela 7-2 para os padrões de prática com CFCs para diferentes tipos de hemorragia.
- Os CFCs de FIX devem ser infundidos lentamente durante vários minutos, como especificado na bula do produto.¹⁴ O nível máximo de FIX do paciente deve ser medido aproximadamente 15–30 minutos

após a infusão para confirmar a atividade de FIX esperada na dose administrada.¹²

- Para pacientes submetidos a cirurgia ou aqueles com hemorragias graves que exijam infusões frequentes, é necessário um monitoramento laboratorial dos níveis de FIX, incluindo a mensuração do nível mínimo de FIX para auxiliar no cálculo das doses subsequentes. (Ver o Capítulo 3: Diagnóstico e Monitoramento Laboratorial — Ensaios de fator e o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo — Cirurgia e procedimentos invasivos.)
- CFCs de FIX purificados também podem ser administrados por infusão contínua (como ocorre com os CFCs de FVIII).
- Podem ocorrer reações alérgicas com infusões de CFCs de FIX recombinantes e derivados de plasma (em aproximadamente (em aproximadamente 2%–4% dos casos). Geralmente, elas estão associadas a inibidores anti-FIX.

Produtos com meia-vida estendida

Justificativa para o desenvolvimento de CFCs EHL

- A frequência das infusões de CFCs SHL está associada a um maior ônus do tratamento e muitas vezes leva a uma aderência insatisfatória aos regimes profiláticos.²³ As taxas anualizadas de sangramento (ABRs) nem sempre correspondem a zero com a profilaxia com CFCs SHL e a doença articular ainda pode aparecer em adultos jovens.^{24,25} Os produtos EHL foram desenvolvidos para abordar a necessidade de reduzir o ônus do tratamento para profilaxia e manter níveis mínimos mais altos do fator com o objetivo de melhorar a prevenção de sangramentos.

Mecanismos de extensão da meia-vida

- As tecnologias de fusão e peguilação representam estratégias efetivas para extensão da meia-vida na hemofilia.²⁶
- As tecnologias de fusão resgatam as proteínas incorporadas por endocitose nas vias de degradação intracelular por meio da interação com o receptor Fc neonatal.
- A peguilação reduz a interação com os receptores de clearance.
- Todos os produtos EHL comercializados atualmente estão relacionados no Registro On-line de Concentrados de Fatores de Coagulação da WFH.³ Consulte as bulas dos produtos individuais para detalhes.
- Os diferentes tipos de formas recombinantes e modificadas de FVIII e FIX estão resumidos no Capítulo 3: Diagnóstico e Monitoramento Laboratorial — Tabelas 3-2 e 3-3.

- As recomendações da WFH sobre produtos EHL foram estruturadas de modo coerente:
 - Foi enfatizada a ausência de “questões de segurança clínica” e não observações pré-clínicas em modelos animais com implicações incertas.
 - A WFH reconhece que a avaliação das observações clínicas e pré-clínicas de produtos EHL provocou divergências na aprovação regulatória de alguns produtos peguados, que afetaram sua autorização para profilaxia e aplicação pediátrica em algumas regiões geográficas.
 - Em relação a reações alérgicas, embora raras, estas foram observadas com todos os produtos terapêuticos para infusão e também foram observadas com proteínas de fusão.²⁷
 - Em relação a anticorpos anti-PEG, não há evidências publicadas que confirmem que estes tenham implicações para a segurança clínica em pacientes com hemofilia.²⁸

Recomendação 5.3.10:

- **Para pacientes com hemofilia A ou B, não há evidências de questões de segurança clínica em hemofílicos para recomendar uma preferência entre os diversos mecanismos de ação (por ex., peguilação, fusão com Fc, fusão com albumina) usados para prolongar a meia-vida de concentrados de fatores de coagulação. CB**

Propriedades farmacocinéticas dos produtos EHL

- Para produtos de FVIII EHL, a extensão da meia-vida é limitada a 1,4 a 1,6 vezes (ou aproximadamente 19 horas) a observada com produtos de FVIII SHL. Os produtos de FIX EHL têm uma meia-vida muito mais longa, de 3 a mais de 5 vezes a observada para produtos de FIX SHL.
- A meia-vida prolongada de produtos EHL é traduzida em uma administração duas vezes por semana ou a cada 3 dias na maioria dos casos para FVIII e uma vez a cada 7–14 dias para FIX.
- O clearance de produtos EHL em adolescentes e adultos é semelhante, como foi observado para produtos SHL, e a meia-vida é mais curta nas populações pediátricas.²⁹
- Os produtos de FIX EHL não demonstram a menor recuperação de fator observada com produtos de rFIX padrão. Alguns produtos de FIX EHL exibem uma recuperação muito maior, sugerindo a distribuição extravascular de uma proporção menor de FIX EHL.^{30,31} Coerentemente, a avaliação clínica de eficácia deve complementar a avaliação das medidas PK plasmáticas.
- A modificação dessas moléculas introduziu variações em suas medidas de atividade nos ensaios

de coagulação de rotina. Portanto, os médicos devem seguir as recomendações que acompanham a aprovação regulatória de um produto em relação aos ensaios ideais para uso no monitoramento laboratorial. (Ver o Capítulo 3: Diagnóstico e Monitoramento Laboratorial — Ensaio de fator.)

Segurança e eficácia dos produtos EHL

- Todos os produtos EHL registrados demonstraram eficácia na prevenção e no tratamento de sangramentos em crianças, adolescentes e adultos. Mais de 90% dos sangramentos foram tratados com sucesso com uma única administração e a eficácia para prevenção de sangramento produziu ABRs < 4–5 entre todos os produtos EHL. A eficácia hemostática foi demonstrada em uma variedade de cirurgias de grande e pequeno porte.³²
- Em crianças, adolescentes e adultos previamente tratados, não foi observado um maior risco de novo desenvolvimento de inibidores em indivíduos que receberam produtos de FVIII/FIX EHL; todos os estudos clínicos em pacientes previamente tratados (PTPs) demonstraram a ausência de desenvolvimento de inibidores ou taxas de incidência muito baixas que estavam dentro dos limites de segurança regulatórios.
- Produtos EHL foram administrados a pacientes sem tratamento prévio (PUPs), como parte de estudos clínicos em PUPs ou fora de estudos. Embora o desenvolvimento de inibidores tenha sido relatado nesses contextos, não foi observada uma diferença substancial nos níveis de desenvolvimento de inibidores com produtos EHL em comparação a SHL. Contudo, nenhum estudo concluído em PUPs foi publicado integralmente até o momento.

Abordagens para a administração de produtos EHL

- Embora CFCs EHL prolonguem o tempo até que os pacientes atinjam os níveis mínimos necessários para evitar sangramentos espontâneos, existe uma variabilidade interpaciente significativa relacionada a idade, massa corporal, grupo sanguíneo, nível de VWF, fenótipo hemorrágico, nível de atividade física, estado das articulações e aderência. Coerentemente, não há um consenso sobre uma posologia padronizada de CFCs EHL ou para o manejo de pacientes que estejam recebendo produtos EHL.^{23,33}
- Cada uma das seguintes abordagens conta com eficácia estabelecida em estudos clínicos com CFCs EHL:
 - profilaxia programática fixa (dose e intervalo fixos, por ex., uma vez por semana para FIX, duas vezes por semana para FVIII);
 - profilaxia individualizada por PK (dose personalizada até o nível mínimo pretendido,

- administrada em intervalos fixos);
- profilaxia individualizada pelo fenótipo (dose variável e intervalo personalizado de acordo com o padrão e a atividade hemorrágica);
- profilaxia individualizada por dose/frequência (dose e/ou frequência personalizada de acordo com o nível mínimo e o intervalo pretendidos, por ex., maior dose e intervalo mais longo).
- Para efetuar a transição da terapia de reposição de fator SHL para EHL, a frequência das doses normalmente é reduzida de 3 para 2 vezes por semana para FVIII e de duas vezes por semana para uma vez a cada 7–10 dias para FIX.
- A posologia determinada pela PK permite uma profilaxia mais individualizada. Ferramentas de PK populacional estão sendo desenvolvidas para auxiliar na implementação de uma profilaxia individualizada na prática clínica. Quando o perfil PK de um indivíduo é gerado, a dose e a frequência de tratamento necessárias para obter um nível mínimo desejado podem ser estimadas. O nível mínimo pretendido deve ser personalizado para as necessidades do paciente individual dentro dos parâmetros e flexibilidades de seu sistema de saúde.
- Ver o Capítulo 6: Profilaxia na Hemofilia — Profilaxia com fatores de meia-vida estendida.

Recomendação 5.3.11:

- **Pacientes com hemofilia que estejam efetuando a transição de concentrados de fatores de coagulação de meia-vida padrão para concentrados de fatores de coagulação de meia-vida estendida normalmente exigem uma diminuição da frequência das doses, mas os produtos EHL também podem ser usados para manter níveis mínimos mais altos para otimizar a profilaxia.**
- **OBSERVAÇÃO:** A posologia determinada pela farmacocinética, de acordo com as Recomendações 5.3.1 e 5.3.9, permite uma profilaxia mais individualizada. CB

5.4 | Agentes de bypass

- Os agentes de bypass são usados para o tratamento e a prevenção de complicações hemorrágicas em pacientes com hemofilia A ou B que desenvolvem aloanticorpos contra FVIII ou FIX (chamados de inibidores) que normalmente neutralizam a função dos CFCs infundidos.³⁴ Esses agentes são baseados em diferentes mecanismos de ação para obter a hemostasia, conseqüentemente contornando a necessidade de reposição de FVIII ou FIX para tratar e prevenir sangramentos.³⁵

Fator VIIa recombinante ativado (rFVIIa)

- O fator VIIa recombinante ativado (rFVIIa) é um agente de bypass que promove a coagulação por meio de vias dependentes e independentes de fator tecidual.³⁵ O rFVIIa liga-se ao fator tecidual para ativar FX e FIX e permite que a cascata de coagulação seja retomada.^{36,37}

Concentrado de complexo de protrombina ativado (aPCC)

- O concentrado de complexo de protrombina ativado (aPCC) é usado para tratar pacientes com hemofilia A com inibidores. O aPCC contém principalmente FII (protrombina), FIX, FX não ativados e principalmente FVII ativado.³⁸⁻⁴⁰
- Ver o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação para mais informações sobre o manejo de sangramentos em pacientes com inibidores.

Recomendação 5.4.1:

- **Para pacientes com hemofilia A com um inibidor que necessitem de tratamento para complicações hemorrágicas agudas ou cirurgia, a WFH recomenda que um agente de bypass seja usado.**
- **OBSERVAÇÃO:** Os agentes de bypass incluem o fator VIIa recombinante ativado ou o concentrado de complexo de protrombina ativado. CB

Recomendação 5.4.2:

- **Para pacientes com hemofilia B e um inibidor, com história de anafilaxia com concentrados de fatores de coagulação contendo FIX, o fator VIIa recombinante ativado deve ser administrado, uma vez que o concentrado de complexo de protrombina ativado não pode ser usado. CB**

Recomendação 5.4.3:

- **A WFH recomenda que pacientes com hemofilia com um inibidor sejam considerados para profilaxia regular com o objetivo de prevenir eventos hemorrágicos. CB**
- Além dos agentes de bypass, estão sendo disponibilizadas terapias de reposição não relacionadas a fatores (por ex., emicizumabe) que oferecem novos paradigmas terapêuticos, incluindo para o tratamento de inibidores.
- Ver 5.7 Terapias de reposição não relacionadas a fatores, a seguir, e o Capítulo 6: Profilaxia na Hemofilia — Profilaxia usando terapias de reposição não relacionadas a fatores.

5.5 | Outros produtos derivados de plasma

- Crioprecipitado e PFC normalmente não são submetidos a procedimentos de inativação viral (como tratamento térmico ou solvente-detergente) e, como consequência, trazem consigo um maior risco de transmissão de patógenos virais, que é significativo com infusões repetidas.^{1,41} Contudo, a WFH reconhece a necessidade do uso continuado de crioprecipitado e PFC em algumas partes do mundo, onde constituem as únicas opções de tratamento disponíveis ou economicamente acessíveis.^{1,2}
- Algumas medidas podem ser adotadas para minimizar o risco de transmissão de patógenos virais. Estas incluem:
 - quarentena do plasma até que o doador tenha sido testado ou até mesmo retestado para anticorpos contra HIV, HCV e os antígenos de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg) — uma prática de difícil implementação em países onde a proporção de doadores repetidos é baixa;
 - teste NAT para detecção de vírus — uma tecnologia que possivelmente tem uma relevância muito maior para a produção de crioprecipitado que de CFCs, já que os últimos são submetidos a etapas de inativação viral.⁴²
- As reações alérgicas são mais comuns após a infusão de crioprecipitado que de CFC.⁴¹ (Para uso de profilaxia com anti-histamínicos, ver “Segurança e qualidade”, anteriormente.)

Recomendação 5.5.1:

- **Para pacientes com hemofilia, a WFH recomenda com veemência o uso de concentrados de fatores de coagulação derivados de plasma ou recombinantes com inativação viral preferencialmente a crioprecipitado ou plasma fresco congelado.**
- **OBSERVAÇÃO: A WFH favorece o uso preferencial de CFCs em relação a crioprecipitado ou PFC devido a preocupações referentes à qualidade, segurança e eficácia. Contudo, a WFH reconhece a realidade de que esses produtos ainda são amplamente usados em países do mundo todo, onde constituem as únicas opções de tratamento disponíveis ou economicamente acessíveis. CB**

Plasma fresco congelado (PFC)

- Uma vez que o plasma fresco congelado contém todos os fatores de coagulação, ele é utilizado algumas vezes para o tratamento de deficiências de fator de coagulação.

- O crioprecipitado é preferível ao PFC para o tratamento de hemofilia A.⁴³ Contudo, uma vez que PFC e plasma pobre em crioprecipitados contêm FIX, embora em baixas concentrações, eles podem ser usados para o tratamento da hemofilia B em países que não possam custear CFCs de FIX derivados de plasma.

Recomendação 5.5.2:

- **Para pacientes com hemofilia, plasma fresco congelado não é recomendado devido a preocupações relativas à segurança e a qualidade.**
- **OBSERVAÇÃO: Entretanto, a WFH reconhece a realidade ainda inevitável de seu uso em algumas partes do mundo, onde constitui a única opção de tratamento disponível ou economicamente acessível. CB**
- É possível aplicar algumas formas de tratamento viricida às bolsas de PFC (incluindo um tratamento com solvente-detergente). O uso de bolsas tratadas é recomendado; contudo, o tratamento viricida pode ter algum impacto sobre os fatores de coagulação. Também foi demonstrado que a preparação em larga escala do pool de plasma tratado com solvente-detergente reduz a proporção dos multímeros maiores de VWF,^{44,45} o que é importante para VWD, mas irrelevante para o tratamento da hemofilia A.

Posologia/administração

- Um mL de PFC contém 1 unidade de atividade do fator.
- Em geral é difícil obter níveis de FVIII acima de 30 IU/dL usando apenas PFC.
- É difícil obter níveis de FIX acima de 25 UI/dL. Uma dose inicial de PFC de 15–20 mL/kg é aceitável.⁴³

Crioprecipitado

- O crioprecipitado é o concentrado insolúvel de proteínas plasmáticas de alto peso molecular que sofrem precipitação quando o plasma congelado é descongelado lentamente a 1–60°C.
- O crioprecipitado contém quantidades significativas de FVIII (cerca de 3–10 UI/mL), VWF, fibrinogênio e FXIII, mas não FIX ou FXI. O sobrenadante resultante é chamado de plasma pobre em crioprecipitado e contém outros fatores de coagulação, como os fatores VII, IX, X e XI.
- O uso de procedimentos de inativação viral é fortemente encorajado.^{1,43,46,47}
- A fabricação de um pequeno pool de crioprecipitado com inativação viral (solvente-detergente) foi descrita, embora isto forneça segurança apenas para vírus com envelopes lipídicos.⁴⁷

Recomendação 5.5.3:

- **Para pacientes com hemofilia, o crioprecipitado não é recomendado devido a preocupações relativas à segurança e qualidade.**
- **OBSERVAÇÃO: O uso de crioprecipitado pode ser justificado apenas em situações nas quais os concentrados de fatores de coagulação não estejam disponíveis, pois não há uma vantagem comprovada de seu uso em relação a CFCs. A utilização de procedimentos de inativação viral é fortemente encorajada, se disponíveis. CB**

Posologia/administração

- Uma bolsa de crioprecipitado fabricada a partir de 1 unidade de PFC (200-250 mL) pode conter 70–80 unidades de FVIII em um volume de 30–40 mL.

5.6 | Outras opções farmacológicas

- Além de CFCs, outros agentes podem ter grande valor em uma proporção significativa dos casos. Estes incluem:
 - desmopressina (DDAVP);
 - ácido tranexâmico; e
 - ácido épsilon-aminocaproico (EACA).
- Ver também Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia, o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas e o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo.

Desmopressina (DDAVP)

- A desmopressina (1-desamino-8-D-arginina vasopressina, também conhecida como DDAVP) é um análogo sintético da vasopressina que reforça os níveis plasmáticos de FVIII e VWF.⁴⁸
- DDAVP pode constituir o tratamento de escolha para pacientes com hemofilia A leve ou moderada quando FVIII puder ser elevado até um nível terapêutico apropriado, pois evita os gastos e os possíveis riscos do uso de CFC, incluindo o risco de desenvolvimento de inibidores de FVIII.⁴⁸⁻⁵¹
- DDAVP não afeta os níveis de FIX e não tem valor na hemofilia B.
- Há diferenças significativas nas respostas de pacientes individuais à DDAVP. A resposta à DDAVP intranasal é mais variável e, portanto, menos previsível.^{48,49}
- DDAVP é particularmente útil no tratamento e prevenção de sangramento em portadoras de hemofilia A.⁵²
- DDAVP não foi autorizado para uso na gravidez, mas tem sido empregado com cautela em portadoras grávidas durante o trabalho de parto e o parto. Seu

uso deve ser evitado na pré-eclâmpsia e eclâmpsia devido aos níveis já elevados de VWF.^{53,54} (Ver o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo — Portadoras.)

- A decisão de usar DDAVP deve ser baseada na atividade basal de FVIII no paciente, no incremento obtido e na duração do tratamento necessária.

Posologia/administração

- Embora DDAVP possa ser administrada por via subcutânea, ela é administrada principalmente por infusão intravenosa ou spray nasal. É importante escolher a preparação correta de DDAVP porque algumas preparações de menor dose são usadas para outras finalidades médicas.
- As preparações apropriadas incluem:
 - 4 µg/mL para uso intravenoso;
 - 15 µg/mL para uso intravenoso e subcutâneo;
 - 150 µg por dose calibrada como spray nasal.
- Pode-se esperar que uma dose única de 0,3 µg/kg por peso corporal, por administração intravenosa ou subcutânea, aumente o nível de FVIII em 3 a 6 vezes.^{48,55}
- Para uso intravenoso, DDAVP geralmente é diluída em no mínimo 50–100 mL de solução fisiológica e administrada por infusão lenta durante 20–30 minutos.
- A resposta máxima é observada aproximadamente 60 minutos após a administração intravenosa ou subcutânea.
- Em geral, crianças não devem receber DDAVP mais que uma vez ao dia; em adultos sob supervisão atenta, a administração duas vezes ao dia pode ser considerada. Com as doses subsequentes, a resposta terapêutica diminui (taquifilaxia) e o risco de complicações aumenta; desse modo, em geral, DDAVP não deve ser usada por mais de 3 dias consecutivos.
- CFCs podem ser necessários quando níveis mais altos de fator forem exigidos por um período prolongado.⁵⁶
- A infusão rápida de DDAVP pode provocar taquicardia, rubor, tremor e desconforto abdominal.
- Um único spray intranasal dosimetrado de DDAVP de 1,5 mg/mL em cada narina é apropriado para um adulto. Para pacientes com um peso corporal abaixo de 40 kg, uma única dose em uma narina é suficiente.^{57,58}
- Alguns pacientes podem achar difícil usar a preparação intranasal de DDAVP e ela pode ser menos eficaz que DDAVP administrada por via subcutânea.
- Uma vez que DDAVP é um agente antidiurético, retenção hídrica, hiponatremia e até mesmo convulsões podem ocorrer em pacientes que

estejam recebendo grandes quantidades de fluidos hipotônicos por via intravenosa ou oral, exigindo uma restrição de fluidos durante o tratamento com DDAVP.⁵⁹ Isto é especialmente importante no contexto do tratamento domiciliar e pequenos episódios hemorrágicos e no período perioperatório, quando grandes quantidades de infusões são usadas — os pacientes/cuidadores devem ser orientados a restringir fluidos após o uso de DDAVP.⁵⁹

- DDAVP deve ser usado com cautela em crianças pequenas e está contraindicada em crianças com menos de 2 anos de idade. Para pacientes pediátricos jovens internados (ou seja, pacientes em pós-operatório), fluidos hipotônicos intravenosos devem ser evitados e a ingestão total de fluidos deve ser reduzida para 75% das exigências de manutenção nas 24 horas após o uso de DDAVP.⁵⁹ A osmolaridade plasmática e os níveis de sódio devem ser medidos antes e após o uso de DDAVP em crianças pequenas, especialmente se mais de uma dose for usada em um período de 24 horas.^{48,59-61}
- Hiponatremia é pouco comum na maioria dos adultos tratados com DDAVP. Contudo, hipotensão costuma ser observada em crianças e adultos, e crianças com menos de 2 anos de idade apresentam um maior risco de convulsões decorrentes de edema cerebral causado pela retenção hídrica/hiponatremia.^{61,62} Outros efeitos colaterais de DDAVP incluem cefaleia, rubor, fadiga e taquicardia. Devido ao efeito vasoativo de DDAVP, deve-se ter cautela se ela for usada em pacientes com hipertensão que não esteja completamente controlada pelo tratamento. Esses efeitos colaterais podem ocorrer com mais frequência após a administração intravenosa.^{63,64}
- Há relatos de casos de trombose (incluindo infarto do miocárdio) após a infusão de DDAVP. Ela deve ser usada com cautela em pacientes com uma história ou risco de doença cardiovascular.⁵⁵

Recomendação 5.6.1:

- Para pacientes com hemofilia A leve ou moderada e portadoras de hemofilia A, a WFH recomenda a consideração de desmopressina (DDAVP) como opção para o tratamento.
- OBSERVAÇÃO: A WFH recomenda o teste de DDAVP antes do uso terapêutico para avaliar a resposta individual de FVIII. A decisão de usar DDAVP deve ser baseada na atividade de FVIII basal do paciente, no incremento obtido e na duração do tratamento necessária.
- OBSERVAÇÃO: Em geral, os eventos adversos observados mais comuns são taquicardia, rubor, tremor, desconforto abdominal e cefaleia, especialmente durante a infusão rápida, e a maioria é leve e transitória. Contudo, hipotensão

e/ou hiponatremia grave também podem ocorrer.

- OBSERVAÇÃO: Em gestantes durante o trabalho de parto e o parto, a WFH recomenda cautela no uso de DDAVP e ela deve ser evitada na presença de pré-eclâmpsia e eclâmpsia.
- OBSERVAÇÃO: Com mais de 3 dias consecutivos de administração, a resposta terapêutica pode diminuir (taquifilaxia) e o risco de complicações aumenta; por isso, concentrados de fatores de coagulação podem ser necessários quando níveis mais altos de fator forem necessários por um período prolongado. CB

Recomendação 5.6.2:

- Para adultos, a WFH recomenda que DDAVP seja usada por no máximo 3 dias consecutivos e apenas sob supervisão cuidadosa. Se DDAVP for administrada duas vezes em um único dia, a administração diária subsequente deve ser limitada a uma vez ao dia.
- OBSERVAÇÃO: Em geral, os eventos adversos observados mais comuns são taquicardia, rubor, tremor, desconforto abdominal e cefaleia, especialmente durante uma infusão rápida. Contudo, hipotensão e/ou hiponatremia também podem ocorrer.
- OBSERVAÇÃO: Com mais de 3 dias consecutivos de administração, a resposta terapêutica pode diminuir (taquifilaxia) e o risco de complicações aumenta; por isso, concentrados de fatores de coagulação podem ser necessários quando níveis mais altos de fator forem necessários por um período prolongado. CB

Recomendação 5.6.3:

- Para crianças, a WFH recomenda o uso de no máximo 1 dose de DDAVP por dia, por no máximo 3 dias consecutivos.
- OBSERVAÇÃO: Em geral, os eventos adversos observados mais comuns são taquicardia, rubor, tremor, desconforto abdominal e cefaleia, especialmente durante uma infusão rápida. Contudo, hipotensão e/ou hiponatremia também podem ocorrer.
- OBSERVAÇÃO: Com mais de 3 dias consecutivos de administração, a resposta terapêutica pode diminuir (taquifilaxia) e o risco de complicações aumenta; por isso, concentrados de fatores de coagulação podem ser necessários quando níveis mais altos de fator forem necessários por um período prolongado. CB

Recomendação 5.6.4:

- Para crianças com menos de 2 anos de idade, a WFH alerta que DDAVP está contraindicada

devido ao maior risco de convulsões como consequência da retenção hídrica e hiponatremia. CB

Recomendação 5.6.5:

- **Para pacientes com risco de doença cardiovascular ou trombose, a WFH recomenda que DDAVP seja usada com cautela devido ao risco de tromboembolismo e infarto do miocárdio. CB**

Ácido tranexâmico

- O ácido tranexâmico é um agente antifibrinolítico que inibe de modo competitivo a ativação do plasminogênio em plasmina. Promove a estabilidade do coágulo e é útil como tratamento adjunto de alguns tipos de sangramentos hemofílicos.⁶⁵
- O tratamento com ácido tranexâmico isolado não tem valor na prevenção de hemartrose em hemofilia.⁶⁵
- O ácido tranexâmico é útil para o tratamento de hemorragias superficiais em tecido mole e mucosas (por ex., sangramento oral, epistaxe e menorragia).⁶⁶⁻⁶⁸
- O ácido tranexâmico é particularmente útil no contexto de cirurgia odontológica e pode ser usado para controlar o sangramento oral associado à erupção ou perda dos dentes.^{67,69}
- Ver também Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia e o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas.

Posologia/administração

- O ácido tranexâmico geralmente é administrado na forma de comprimidos orais (25 mg/kg/dose) 3–4 vezes ao dia. Também pode ser administrado por infusão intravenosa (10 mg/kg/dose) 2–3 vezes ao dia. Também está disponível como um enxágue oral.
- Desconforto gastrointestinal (náusea, vômito ou diarreia) pode ocorrer raramente como um efeito colateral do ácido tranexâmico, mas em geral esses sintomas desaparecem se a dose for reduzida. Quando administrado por via intravenosa, o ácido tranexâmico deve ser infundido lentamente, uma vez que a injeção rápida pode provocar tontura e hipotensão.
- Uma formulação de ácido tranexâmico em xarope também está disponível para uso pediátrico. Se ela não puder ser obtida, um comprimido pode ser triturado em um pó fino e dissolvido em água limpa para uso tópico em lesões da mucosa com sangramento.
- O ácido tranexâmico costuma ser prescrito por 7 dias após extrações dentárias para prevenir um sangramento pós-operatório.

- O ácido tranexâmico é excretado pelos rins e a dose deve ser reduzida se houver comprometimento renal para evitar um acúmulo tóxico.
- O uso do ácido tranexâmico está contraindicado para o tratamento de hematúria, uma vez que seu uso pode impedir a dissolução de coágulos no ureter, provocando uma uropatia obstrutiva séria e uma possível perda permanente da função renal.
- O ácido tranexâmico também está contraindicado no contexto de cirurgia torácica, onde pode provocar o desenvolvimento de hematomas insolúveis.
- O ácido tranexâmico pode ser administrado isoladamente ou junto com doses padrão de CFCs, incluindo agentes de bypass como aPCC e rFVIIa.⁷⁰⁻⁷²
- O ácido tranexâmico está contraindicado em pacientes com hemofilia B que estejam recebendo CCPs, uma vez que ele aumenta o risco de tromboembolismo.⁷³

Recomendação 5.6.6:

- **Para pacientes com hemofilia, a WFH orienta que os antifibrinolíticos representam uma alternativa valiosa para uso isolado ou como tratamento adjuvante, em particular para controlar um sangramento mucocutâneo (por ex., epistaxe, sangramento oral e gastrointestinal e menorragia) e para cirurgia odontológica e erupção ou perda dos dentes.**
- **OBSERVAÇÃO: Os antifibrinolíticos podem ser usados com doses padrão de concentrados de fatores de coagulação, incluindo agentes de bypass. Contudo, não devem ser usados com concentrados de complexo protrombínico devido ao maior risco de tromboembolismo. CB**

Recomendação 5.6.7:

- **Para pacientes com hematúria, a WFH recomenda que antifibrinolíticos não sejam usados, já que estão contraindicados nesses pacientes devido ao maior risco de uropatia obstrutiva. CB**

Recomendação 5.6.8:

- **Para pacientes com comprometimento renal, a WFH recomenda uma redução da dose de antifibrinolíticos e monitoramento atento. CB**

Ácido épsilon-aminocaproico

- O ácido épsilon-aminocaproico é semelhante ao ácido tranexâmico, mas é usado de modo menos amplo porque tem uma meia-vida plasmática mais curta, menor potência e maior toxicidade.⁶⁵
- Ver também Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia e o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas.

Posologia/administração

- Em adultos, EACA normalmente é administrado por via oral (100 mg/kg/dose até no máximo de 2 g/dose) ou por via intravenosa (100 mg/kg/dose até no máximo 4 g/dose) a cada 4–6 horas, até uma dose máxima de 24 g/dia.
- Uma formulação em xarope a 250 mg/mL de EACA também está disponível.
- Desconforto gastrointestinal é uma complicação comum com o uso de EACA; a redução da dose geralmente alivia esse efeito colateral.
- Miopatia é uma reação adversa rara relatada especificamente em associação ao tratamento com EACA (mas não ácido tranexâmico) e normalmente ocorre após a administração de altas doses por várias semanas.
- A miopatia associada ao uso de EACA com frequência é dolorosa e está associada a uma elevação dos níveis de creatina quinase e até mioglobínúria. Uma resolução completa pode ser esperada após o fim do tratamento com EACA.

5.7 | Terapias de reposição não relacionadas a fatores

- Nas últimas cinco décadas, o foco dos tratamentos para hemofilia tem sido a reposição da proteína do fator de coagulação ausente; contudo, a tecnologia recombinante combinada com uma melhor compreensão básica da bioquímica da coagulação atualmente está mudando o paradigma terapêutico.

Justificativa e mecanismos de ação

- Produtos terapêuticos inovadores novos e emergentes foram desenvolvidos com modos de administração alternativos (por ex., subcutâneos), alvos que superam as limitações da terapia de reposição de fatores de coagulação atual (ou seja, administração intravenosa, meia-vida curta, risco de formação de inibidores) e perfis PK muito melhores com um ônus muito baixo da administração (por ex., até administração mensal), o que pode aumentar a aderência.

Terapia de substituição

- A terapia de substituição difere da terapia de reposição de fator pelo fato de ser baseada no uso de um agente hemostático alternativo para substituir o fator de coagulação. O mimetizador de fator, emicizumabe, representa a primeira e única terapia de substituição autorizada no momento

desta publicação.

- Emicizumabe é um anticorpo biespecífico quimérico dirigido contra a enzima FIXa e o zimogênio de FX que mimetiza a função de cofator de FVIII em pacientes com hemofilia A, com ou sem inibidores. Emicizumabe liga-se a FIX, FIXa, FX e FXa; contudo, é sua afinidade por FIXa e FX que promove a ativação de FX catalisada por FIXa e a formação de tenase.^{74,75}
- Os principais benefícios de emicizumabe são sua via de administração subcutânea, meia-vida longa, alta eficácia na prevenção de sangramentos e redução da frequência de episódios hemorrágicos em pacientes com ou sem inibidores de FVIII.
- Uma vez que emicizumabe difere bioquimicamente de FVIII, permanecem muitas questões sobre seu impacto em longo prazo sobre a patologia articular e a imunogenicidade em pacientes sem inibidores.
- Emicizumabe não é destinado ao tratamento de episódios hemorrágicos agudos. É necessária cautela ao tratar episódios hemorrágicos agudos durante o uso de emicizumabe, uma vez que vários pacientes desenvolveram tromboembolismo venoso ou microangiopatia trombótica com a administração concomitante de aPCC.⁷⁶ Consulte o centro para tratamento de hemofilia e as orientações para gerenciamento de risco.

Recomendação 5.7.1:

- **Para pacientes com hemofilia A com inibidores, a WFH recomenda que emicizumabe seja usado para profilaxia regular.**
- **OBSERVAÇÃO: Para pacientes com hemofilia A sem inibidores, a WFH recomenda que emicizumabe possa ser usado para profilaxia regular. CB**

Agentes de reequilíbrio hemostático

- O sistema hemostático regula o equilíbrio entre pró-coagulantes (por ex., fatores de coagulação) e anticoagulantes naturais (por ex., antitrombina, inibidor da via do fator tecidual [TFPI] e proteína C ativada). Os distúrbios hemorrágicos são resultantes de uma deficiência dos pró-coagulantes, enquanto as deficiências de anticoagulantes naturais estão associadas a um aumento do risco trombótico.
- A hemofilia normalmente é tratada pela reposição da proteína pró-coagulante ausente ou com agentes de bypass (ou seja, na presença de inibidores). Contudo, a inibição dos anticoagulantes naturais também pode restaurar a hemostasia. Isto foi observado naturalmente, já que a herança conjunta de fatores de risco trombofílicos é capaz de moderar o fenótipo clínico da hemofilia A grave. Além disso, a geração

de trombina aumenta com a herança conjunta de hemofilia com algumas formas de trombofilia (por ex., deficiência de proteína C).

- O fitusiran é um tratamento de interferência de RNA dirigido especificamente para o RNA mensageiro de antitrombina para suprimir a produção de antitrombina no fígado.⁷⁷ Esse tratamento tem a vantagem da administração subcutânea, duração de ação prolongada e, devido a seu mecanismo de ação, pode ser usado em pacientes com hemofilia A e B com ou sem inibidores.
- Para prevenção de sangramento, a supressão de antitrombina em 75% é mais eficaz. Um sangramento agudo pode ser tratado com reposição de FVIII/FIX ou com agentes de bypass, porém doses menores devem ser usadas para minimizar o risco de atividade pró-coagulante excessiva.
- Os anticorpos anti-TFPI representam outra modalidade nos estudos clínicos. Diferentes anticorpos anti-TFPI estão sendo desenvolvidos no momento, todos com ligação ao domínio K2 ou aos domínios K1 e K2 do TFPI, conseqüentemente resgatando FXa e FVIIa da inibição.⁷⁸ Esses tratamentos também podem ser administrados por via subcutânea e restaurar a hemostasia em pacientes com hemofilia A e B com ou sem inibidores, porém sua duração de ação é limitada pela disposição do medicamento mediada pelo alvo. O uso de fitusiran requer um monitoramento atento para minimizar o risco de trombose. Dois programas clínicos anti-TFPI estão em andamento, enquanto outros dois observaram evidências de complicações trombóticas. Um programa clínico foi interrompido e um foi suspenso devido a esses eventos adversos.
- Ver também o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia, o Capítulo 6: Profilaxia na Hemofilia, o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação e o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo.

REFERÊNCIAS

1. Di Minno G, Navarro D, Perno CF, et al. Pathogen reduction/inactivation of products for the treatment of bleeding disorders: what are the processes and what should we say to patients? *Ann Hematol.* 2017;96(8):1253-1270.
2. =Farrugia A . Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates, 3rd ed. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2017. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1271.pdf>. Accessed September 25, 2019.
3. World Federation of Hemophilia. Online Registry of Clotting Factor Concentrates. World Federation of Hemophilia website. Montreal, Canada: World Federation of Hemophilia; 2020. <https://www1.wfh.org/custom/CFC/index.html>. Accessed September 25, 2019.
4. factor VIII concentrates, factor VIII/von Willebrand factor concentrates, factor IX concentrates, activated prothrombin complex concentrates. *Transfus Med Hemother.* 2009;36(6):409-418.
5. Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM. Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia.* 2012;18(3):e164-e172.
6. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A , Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia.* 2011;17(3):494-499.
7. Castaman G, Goodeve A , Eikenboom J, European Group on von Willebrand Disease. Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica.* 2013;98(5):667-674.
8. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet.* 2007;370(9585):439-448.
9. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: prothrombin complex concentrates—evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care.* 2011;15(1):201.
10. Klamroth R, Groner A , Simon TL. Pathogen inactivation and removal methods for plasma-derived clotting factor concentrates. *Transfusion.* 2014;54(5):1406-1417.
11. Farrugia A , Liunbruno GM, Candura F, Profili S, Cassar J. Factors affecting the quality, safety and marketing approval of clotting factor concentrates for haemophilia. *Blood Transfus.* 2018;16(6):525-534.
12. Bjorkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia.

- Clin Pharmacokinet. 2001;40(11):815-832.
13. Tiede A, Cid AR, Goldmann G, et al. Body mass index best predicts recovery of recombinant factor VIII in underweight to obese patients with severe haemophilia A. *Thromb Haemost.* 2020;120(2):277-288.
 14. Hemophilia of Georgia. Protocols for the Treatment of Hemophilia and von Willebrand Disease. Hemophilia of Georgia website. Sandy Springs, GA: Hemophilia of Georgia. <https://www.hog.org/publications/page/protocols-for-the-treatment-of-hemophilia-and-von-willebrand-disease-2>. Accessed September 25, 2019.
 15. Iorio A, Blanchette V, Blatny J, Collins P, Fischer K, Neufeld E. Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2017;15(12):2461-2465.
 16. Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rF VIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia.* 2009;15(3):676-685.
 17. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, Horozowski H, Heim M, Varon D. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol.* 1992;82(4):729-734.
 18. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, et al. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31(5):538-543.
 19. von Auer C, Oldenburg J, von Depka M, et al. Inhibitor development in patients with hemophilia A after continuous infusion of F VIII concentrates. *Ann NY Acad Sci.* 2005;1051:498-505.
 20. Batorova A, Holme P, Gringeri A, et al. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe. *Haemophilia.* 2012;18(5):753-759.
 21. Batorova A, Martinowitz U. Continuous infusion of coagulation products in hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*, 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2014:204-212.
 22. Alamelu J, Bevan D, Sorensen B, Rangarajan S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of plasma-derived vs. recombinant factor IX in patients with hemophilia B: a prospective crossover study. *J Thromb Haemost.* 2014;12(12):2044-2048.
 23. Ragni MV. New and emerging agents for the treatment of hemophilia: focus on extended half-life recombinant clotting proteins. *Drugs.* 2015;75(14):1587-1600.
 24. Curtis R, Baker J, Riske B, et al. Young adults with hemophilia in the U.S.: demographics, comorbidities, and health status. *Am J Hematol.* 2015;90(Suppl 2):S11-S16.
 25. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood.* 2015;125(13):2038-2044.
 26. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(7):493-508.
 27. Baldo BA. Chimeric fusion proteins used for therapy: indications, mechanisms, and safety. *Drug Saf.* 2015;38(5):455-479.
 28. Lubich C, Allacher P, de la Rosa M, et al. The mystery of antibodies against polyethylene glycol (PEG)—what do we know? *Pharm Res.* 2016;33(9):2239-2249.
 29. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al. The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia.* 2016;22(4):487-498.
 30. Iorio A, Fischer K, Blanchette V, et al. Tailoring treatment of hemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates. *Thromb Haemost.* 2017;117(6):1023-1030.
 31. Cooley B, Broze GJ Jr, Mann DM, Lin FC, Pedersen LG, Stafford DW. Dysfunctional endogenous FIX impairs prophylaxis in a mouse hemophilia B model. *Blood.* 2019;133(22):2445-2451.
 32. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII—a critical review of the evidence. *Haemophilia.* 2018;24(3):348-358.
 33. Ragni MV, Croteau SE, Morfini M, et al. Pharmacokinetics and the transition to extended half-life factor concentrates: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(7):1437-1441.
 34. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
 35. Negrier C, Dargaud Y, Bordet JC. Basic aspects of bypassing agents. *Haemophilia.* 2006;12(Suppl 6):48-52; discussion.
 36. Giansily-Blaizot M, Schved JF. Recombinant human factor VIIa (rF VIIa) in hemophilia: mode of action and evidence to date. *Ther Adv Hematol.* 2017;8(12):345-352.
 37. NovoSeven® RT (coagulation factor VIIa, recombinant) lyophilized powder for solution, for intravenous use [U.S. prescribing information]. Plainsboro, NJ: Novo Nordisk; Revised 01/2019.
 38. Negrier C, Voisin S, Baghaei F, et al. Global post-authorization safety surveillance study: real-world data on prophylaxis and on-demand treatment using FEIBA (an activated prothrombin complex concentrate). *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016;27(5):551-556.
 39. FEIBA (anti-inhibitor coagulant complex) for intravenous use, lyophilized powder for solution [U.S. prescribing

- information]. Lexington, MA: Baxalta US; Revised 02/2020.
40. Varadi K, Tangada S, Loeschberger M, et al. Pro- and anticoagulant factors facilitate thrombin generation and balance the haemostatic response to FEIBA® in prophylactic therapy. *Haemophilia*. 2016;22(4):615-624.
 41. Kasper CK. Products for clotting factor replacement in developing countries. *Semin Thromb Hemost*. 2005;31(5):507-512.
 42. Chamberland ME. Surveillance for transfusion-transmitted viral infections in the United States. *Biologicals*. 1998;26(2):85-88.
 43. Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;179-186.
 44. Budde U, Drewke E. Von Willebrand factor multimers in virus-inactivated plasmas and F VIII concentrates. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed*. 1994;32:408-414.
 45. Chin S, Williams B, Gotlieb P, et al. Virucidal short wavelength ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: protection of proteins by antioxidants. *Blood*. 1995;86(11):4331-4336.
 46. Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakornjung A, et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia A. *J Med Assoc Thai*. 1999;82(Suppl 1):S69-S73.
 47. El-Ekiaby M, Sayed MA, Caron C, et al. Solvent-detergent filtered (S/D-F) fresh frozen plasma and cryoprecipitate minipools prepared in a newly designed integral disposable processing bag system. *Transfus Med*. 2010;20(1):48-61.
 48. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood*. 1997;90(7):2515-2521.
 49. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia*. 2005;11(5):504-509.
 50. van Velzen AS, Eckhardt CL, Peters M, et al. Intensity of factor VIII treatment and the development of inhibitors in non-severe hemophilia A patients: results of the INSIGHT case-control study. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1422-1429.
 51. Loomans JJ, Kruijff M, Carcao M, et al. Desmopressin in moderate hemophilia A patients: a treatment worth considering. *Haematologica*. 2018;103(3):550-557.
 52. Leissinger C, Becton D, Cornell C Jr, Cox Gill J. High-dose DDAVP intranasal spray (Stimate) for the prevention and treatment of bleeding in patients with mild haemophilia A, mild or moderate type 1 von Willebrand disease and symptomatic carriers of haemophilia A. *Haemophilia*. 2001;7(3):258-266.
 53. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood*. 2005;105(8):3382.
 54. Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P, Kadir RA. A systematic review: the use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia*. 2012;18(1):25-33.
 55. Castaman G. Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 1):15-20.
 56. Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol*. 1992;82(1):87-93.
 57. Khair K, Baker K, Mathias M, Burgess C, Liesner R. Intranasal desmopressin (Octim): a safe and efficacious treatment option for children with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2007;13(5):548-551.
 58. Rose EH, Aledort LM. Nasal spray desmopressin (DDAVP) for mild hemophilia A and von Willebrand disease. *Ann Intern Med*. 1991;114(7):563-568.
 59. Ozgonenel B, Rajpurkar M, Lusher JM. How do you treat bleeding disorders with desmopressin? *Postgrad Med J*. 2007;83(977):159-163.
 60. Sica DA, Gehr TW. Desmopressin: safety considerations in patients with chronic renal disease. *Drug Saf*. 2006;29(7):553-556.
 61. Das P, Carcao M, Hitzler J. DDAVP-induced hyponatremia in young children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(6):330-332.
 62. Smith TJ, Gill JC, Ambruso DR, Hathaway WE. Hyponatremia and seizures in young children given DDAVP. *Am J Hematol*. 1989;31(3):199-202.
 63. Stoof SC, Cnossen MH, de Maat MP, Leebeek FW, Kruijff MJ. Side effects of desmopressin in patients with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016;22(1):39-45.
 64. Leissinger C, Carcao M, Gill JC, Journeycake J, Singleton T, Valentino L. Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders. *Haemophilia*. 2014;20(2):158-167.
 65. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med*. 1998;339(4):245-253.
 66. Coetzee MJ. The use of topical crushed tranexamic acid tablets to control bleeding after dental surgery and from skin

ulcers in haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(4):443-444.

67. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(3):270-275.
68. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol*. 2009;145(2):212-220.
69. Franchini M, Zaffanello M, Lippi G. The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(7):615-619.
70. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, Christiansen K, Ingerslev J, Sorensen B. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2007;5(12):2408-2414.
71. Tran HT, Sorensen B, Rea CJ, et al. Tranexamic acid as adjunct therapy to bypassing agents in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2014;20(3):369-375.
72. Holmstrom M, Tran HT, Holme PA. Combined treatment with APCC (FEIBA®) and tranexamic acid in patients with haemophilia A with inhibitors and in patients with acquired haemophilia A—a two-centre experience. *Haemophilia*. 2012;18(4):544-549.
73. Luu H, Ewenstein B. FEIBA safety profile in multiple modes of clinical and home-therapy application. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 2):10-16.
74. Franchini M, Marano G, Pati I, et al. Emicizumab for the treatment of haemophilia A: a narrative review. *Blood Transfus*. 2019;17(3):223-228.
75. HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; Revised 10/2018.
76. European Medicines Agency. European public assessment report: summary of risk management plan for Hemlibra (emicizumab). Updated April 12, 2019. http://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/hemlibra-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. Accessed February 13, 2020.
77. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of anti-thrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(9):819-828.
78. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of conizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2018;16(11):2184-2195.

INFORMAÇÕES DE SUPORTE

Outras informações de suporte podem ser encontradas on-line na seção Informações de Suporte.

6 PROFILAXIA NA HEMOFILIA

**Manuel Carcao¹ | H. Marijke van den Berg² | Emna Gouider³ | Kate Khair⁴ |
Manuel A. Baarslag⁵ | Lisa Bagley⁶ | Francisco de Paula Careta⁷ | Rolf C. R. Ljung⁸ |
Margaret V. Ragni⁹ | Elena Santagostino¹⁰ | Glenn F. Pierce¹¹ | Alok Srivastava¹²**

1. Departamento de Pediatria, University of Toronto, Divisão de Hematologia/Oncologia, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canadá
2. PedNet Haemophilia Research Foundation, Baarn, Países Baixos
3. Medical School, University of Tunis El Manar, Hemophilia Centre, Aziza Othmana Hospital, Tunis, Tunísia
4. Centre for Outcomes and Experience Research in Child Health, Illness and Disability Research Unit (ORCHID) e Great Ormond Street Hospital for Children, Londres, Reino Unido
5. Bemmel, Países Baixos
6. Londres, Reino Unido
7. Departamento de Farmácia e Nutrição, Universidade Federal do Espírito Santo, campus de Alegre, Alegre, ES, Brasil
8. Departamento de Ciências Clínicas – Pediatria, Lund University, Lund, Suécia
9. Divisão de Hematologia/Oncologia, Departamento de Medicina, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pensilvânia, EUA
10. Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Centre, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Cà Granda Foundation, Maggiore Hospital Policlinico, Milão, Itália, e Sobi, Basileia, Suíça
11. Federação Mundial de Hemofilia, Montreal, QC, Canadá
12. Departamento de Hematologia, Christian Medical College, Vellore, Índia

Este capítulo discute a profilaxia para hemofílicos na ausência de inibidores do fator VIII ou IX. Para profilaxia em pacientes com inibidores, ver o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação.

Todas as declarações identificadas como recomendações são baseadas em consenso, o que é indicado por CB.

6.1 | Introdução

- A profilaxia na hemofilia consiste na administração regular de produtos terapêuticos destinados a manter a hemostasia para prevenir sangramentos, especialmente hemorragias articulares, que podem provocar artropatia e incapacidade. A profilaxia deve permitir que os hemofílicos tenham vidas saudáveis e ativas, incluindo a participação na maioria das atividades físicas e sociais (em casa, na escola, no trabalho e na comunidade), de modo semelhante à população não hemofílica.
- A profilaxia com concentrados de fatores de coagulação (CFCs) é referida como terapia de reposição regular; isto é diferente da terapia de reposição episódica (também conhecida como terapia por demanda), que é definida como a administração de CFCs apenas no momento de um sangramento.¹ A terapia episódica, independentemente das doses usadas, embora essencial para reduzir a dor e o impacto incapacitante de sangramentos individuais, não altera o perfil hemorrágico de modo significativo e consequentemente não altera a história natural da hemofilia que leva à lesão musculoesquelética e outras complicações decorrentes de sangramentos.

- Portanto, o uso de profilaxia é sempre recomendado preferencialmente à terapia episódica. Em países com limitações nos cuidados de saúde e pacientes com acesso limitado a CFCs, regimes profiláticos menos intensivos podem ser usados. (Ver 6.9 Economia de saúde da profilaxia.) Mesmo assim, em todos os países, o ideal é que os pacientes não apresentem nenhum sangramento (ou seja, obtenham “zero” sangramentos).
- Com o advento das inovadoras terapias de reposição não relacionadas a fatores, que, em sua maioria, podem ser administradas por via subcutânea, a profilaxia está sendo redefinida como a administração regular (por via intravenosa, subcutânea ou outra) de um ou mais agentes hemostáticos para melhorar a hemostasia e prevenir sangramentos de modo efetivo em hemofílicos.^{2,3}

Recomendação 6.1.1:

- **Para pacientes com hemofilia A ou B com um fenótipo grave (observar que isto pode incluir pacientes com hemofilia moderada que apresentam um fenótipo grave), a WFH recomenda com veemência que esses pacientes recebam uma profilaxia suficiente para prevenir sangramentos em todos os momentos, mas essa profilaxia deve ser individualizada, levando em conta o fenótipo hemorrágico do paciente, o estado das articulações, a farmacocinética individual e a autoavaliação e preferência do paciente.**

- **OBSERVAÇÃO:** A individualização da profilaxia significa que, se os pacientes continuarem a apresentar sangramentos, seu regime profilático pode ser escalonado (em termos de dose/frequência ou ambas) para prevenir sangramentos.
- **OBSERVAÇÃO:** Em países com limitações importantes nos cuidados de saúde, a WFH ainda preconiza o uso da profilaxia preferencialmente à terapia episódica, mas reconhece que uma profilaxia menos intensiva pode ser usada. **CB**
- Ver 6.9 Economia de saúde da profilaxia e 6.10 Profilaxia em baixa dose para pacientes com acesso limitado a CFCs.
- O uso de CFCs de meia-vida estendida (EHL) enquadra-se na definição de profilaxia convencional com fator, mas permite uma profilaxia mais ambiciosa que a simples conversão de um indivíduo de um fenótipo grave para moderado.
- Este é particularmente o caso de alguns produtos de FIX EHL que permitem que os indivíduos apresentem níveis de FIX em uma faixa não hemofílica (> 40 UI/dL [40%]) por uma proporção substancial do tempo e níveis na faixa de hemofilia leve (5–40 UI/dL [5%–40%]) imediatamente antes da infusão seguinte.⁹
- Embora a profilaxia com CFCs tenha constituído a base do tratamento da hemofilia por muitas décadas, o panorama terapêutico está mudando com o desenvolvimento de novos tipos de tratamento.

Terapia de reposição de fator com meia-vida padrão

- Como convenção, profilaxia é definida como a infusão intravenosa (IV) regular do fator de coagulação VIII (FVIII) ausente em pacientes com hemofilia A e do fator IX (FIX) em pacientes com hemofilia B, administrados para aumentar o nível de FVIII/FIX com a intenção de prevenir sangramentos. 1 O foco desta definição convencional de profilaxia é a prevenção de sangramentos articulares e a manutenção da saúde musculoesquelética.
- O objetivo da profilaxia é converter uma pessoa com hemofilia grave (nível basal de FVIII/FIX < 1 UI/dL [1%]) em um fenótipo hemorrágico típico de hemofilia B moderada ou leve, mantendo os níveis de fator acima de 1 UI/dL (1%) em todos os momentos.⁴
- Isso é baseado na observação de que pessoas com hemofilia moderada raramente apresentam sangramento espontâneo e exibem uma preservação muito melhor da função articular.
- Contudo, há um reconhecimento e evidências cada vez maiores de que níveis mínimos de fator de 1–3 UI/dL (1%–3%) são insuficientes para prevenir sangramentos por completo em todos os hemofílicos e permitem sangramentos clínicos e subclínicos ocasionais, resultando em progressão gradual da doença articular durante a vida.⁵
- Em geral, quanto maiores os níveis de fator em todos os momentos, haverá menos sangramentos. Para cada aumento de 1% dos níveis basais de fator (em hemofílicos sem profilaxia), há uma diminuição da frequência de sangramento e, quando os níveis basais de FVIII:C estão acima de 15 UI/dL (15%), o sangramento espontâneo é raro.^{6–8} Acredita-se que o mesmo seja aplicável aos níveis de FIX:C, embora isto tenha sido menos estudado. Do mesmo modo, foi demonstrado que quanto mais tempo passado com níveis de FVIII abaixo de 1 UI/dL (1%), maior é a taxa de sangramentos agudos durante a profilaxia.⁶

Terapia de reposição de fator de meia-vida estendida

Terapia de reposição não relacionada a fatores

- A terapia de reposição não relacionada a fatores difere da terapia de reposição de fatores de coagulação pelo fato de fornecer hemostasia por um mecanismo diferente da reposição de FVIII/FIX. A primeira e, no momento desta publicação, única terapia de reposição não relacionada a fatores autorizada para hemofilia A é emicizumabe.¹⁰ Emicizumabe mimetiza a atividade de cofator de FVIII. Ele é administrado por via subcutânea uma vez por semana e, em alguns casos, pode ser administrado com uma baixa frequência de uma vez a cada 2 ou 4 semanas.¹¹ (Ver 6.5 Profilaxia com terapia de reposição não relacionada a fatores.)

Definições e conceitos básicos em profilaxia com CFCs

- A profilaxia é caracterizada de acordo com o momento em que é iniciada e de acordo com sua intensidade. Essas definições são aplicáveis à hemofilia A e B. (Ver as Tabelas 6-1 e 6-2.)

Início da profilaxia: momento e abordagem

- A idade no momento de início da profilaxia é um indicador robusto dos resultados clínicos em longo prazo.
- Os hemofílicos que iniciam a profilaxia cedo (ou seja, profilaxia primária ou secundária) apresentaram os melhores resultados em longo prazo.¹² (Ver a Tabela 6-1 para as definições de profilaxia.) Além disso, o início precoce da profilaxia também reduz o risco e a incidência de hemorragia intracraniana (HIC), que são maiores em crianças muito pequenas.¹³
- Estudos de coortes de longa duração mostraram que um pequeno número de sangramentos articulares

que ocorrem no início da vida, antes do início da profilaxia, em última análise podem (em alguns pacientes) resultar em artropatia hemofílica.¹⁴⁻¹⁶

- Portanto, a profilaxia regular iniciada precocemente e administrada em doses adequadas deve ser considerada o padrão de cuidados para tratar a hemofilia até que um tratamento alternativo em longo prazo como a terapia gênica esteja disponível.
- Existem vários métodos para iniciar a profilaxia convencional com terapia de reposição de fator IV. Os dois modos principais (profilaxia em alta dose e profilaxia escalonada em baixa dose) são diferenciadas principalmente pela frequência de administração de CFC e menos pelas doses empregadas.¹⁷
- A profilaxia de frequência escalonada, que começa com uma profilaxia menos intensa (por ex., infusões semanais) seguida por um aumento da frequência, permite que crianças pequenas e suas famílias se adaptem gradualmente aos ônus da profilaxia (por ex., infusão venosa periférica).^{18,19} Crianças pequenas que iniciam a profilaxia escalonada em baixa dose devem ser acompanhadas com atenção e deve-se considerar fortemente o escalonamento rápido da profilaxia (em todos os pacientes ou de acordo com os sintomas hemorrágicos) para prevenir sangramentos e a morbidade resultante.
- O início com uma profilaxia menos intensa seguido

por um escalonamento gradual pode melhorar a aceitação familiar do início precoce da profilaxia e pode melhorar a aderência à profilaxia. Esta abordagem também parece resultar em menor necessidade de colocação de cateteres venosos centrais (CVCs). Contudo, pacientes em profilaxia menos intensa correm um maior risco de sangramento até que o escalonamento da profilaxia tenha ocorrido.^{20,21}

- Para pacientes com hemofilia A, o início do tratamento com pequenas doses de CFC de FVIII pode ter o benefício adicional (não comprovado) de diminuir o desenvolvimento de inibidores, uma vez que doses grandes e frequentes de FVIII desde o início foram associadas a um aumento na taxa de desenvolvimento de inibidores.²²
- Contudo, indivíduos com hemofilia grave/moderada que tenham apresentado um sangramento com risco à vida no início da infância não devem ser colocados em profilaxia com escalonamento da dose; em vez disso devem iniciar imediatamente uma profilaxia de alta dose.
- Como e quando a profilaxia deve ser iniciada não é significativamente diferente com o uso de CFCs de meia-vida padrão (SHL) ou meia-vida estendida (EHL). Nos dois casos, a profilaxia deve ser iniciada cedo, começar com uma abordagem de alta dose/alta frequência ou uma abordagem de baixa frequência seguida por escalonamento da frequência.

TABELA 6-1 Profilaxia convencional com fator para hemofilia A e B, definida de acordo com o momento de início da profilaxia¹

Profilaxia primária	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia regular contínua iniciada na ausência de doença articular documentada, determinada por exame físico e/ou estudos de imagem, e antes da segunda hemorragia articular clinicamente evidente e 3 anos de idade
Profilaxia secundária	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia regular contínua iniciada após 2 ou mais sangramentos articulares, mas antes do início de doença articular; isso geralmente corresponde a 3 anos de idade ou mais
Profilaxia terciária	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia regular contínua iniciada após o início de doença articular documentada. A profilaxia terciária normalmente é aplicável à profilaxia iniciada na idade adulta

TABELA 6-2 Profilaxia convencional com fator usando fator de coagulação com meia-vida padrão, definida de acordo com sua intensidade

Intensidade da profilaxia	Hemofilia B	Hemofilia A
<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia em alta dose⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • 25–40 UI de FVIII/kg a cada 2 dias (> 4.000 UI/kg por ano) 	<ul style="list-style-type: none"> • 40–60 UI de FIX/kg duas vezes por semana (> 4.000 UI/kg por ano)
<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia em dose intermediária 	<ul style="list-style-type: none"> • 15–25 UI de FVIII/kg 3 dias por semana (1.500–4.000 UI/kg por ano) 	<ul style="list-style-type: none"> • 20–40 UI de FIX/kg duas vezes por semana (2.000–4.000 UI/kg por ano)
<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia em baixa dose (com escalonamento da intensidade das doses, conforme necessário^a) 	<ul style="list-style-type: none"> • 10–15 UI de FVIII/kg 2–3 dias por semana (1.000–1.500 UI/kg por ano) 	<ul style="list-style-type: none"> • 10–15 UI de FIX/kg 2 dias por semana (1.000–1.500 UI/kg por ano)

Abreviações: FIX: fator IX; FVIII: fator VIII; UI: unidade internacional; kg: quilograma.

^a Também deve ser considerada como o ponto inicial da terapia de reposição que será individualizada, quando possível, para prevenir sangramentos.

- Com CFCs EHL, infusões menos frequentes (por ex., uma vez por semana) podem ser suficientes para muitos indivíduos, em particular aqueles com hemofilia B grave que estejam recebendo CFCs de FIX EHL. Uma vez que os CFCs EHL ainda precisam ser administrados por via intravenosa, sua administração ainda é difícil em crianças muito pequenas com acesso venoso periférico inadequado.¹⁷
- O tempo até o início da profilaxia com agentes de reposição não relacionados a fatores não foi bem estudado. Uma vez que emicizumabe é administrado por via subcutânea, as dificuldades do acesso venoso são mitigadas. Ele pode ser introduzido em um momento semelhante ao início da profilaxia com CFC ou talvez antes, embora os dados ainda sejam muito limitados.²³ São necessárias mais pesquisas sobre a introdução de emicizumabe em recém-nascidos.²⁴
- Ver as Tabelas 6-1 e 6-2, acima, e o Capítulo 3: Diagnóstico e Monitoramento Laboratorial — Teste de inibidores.

Recomendação 6.1.2:

- **Parapacientes pediátricos com hemofilia A ou B grave, a WFH recomenda o início precoce de profilaxia com concentrados de fatores de coagulação (FVIII/ FIX de meia-vida padrão ou estendida) ou outro(s) agente(s) hemostático(s) antes do início da doença articular e, idealmente, antes dos 3 anos de idade, para prevenir hemorragias espontâneas e agudas, incluindo hemartroses que podem provocar doença articular. CB**

Recomendação 6.1.3:

- **Para adolescentes e adultos com hemofilia que apresentem evidências de lesão articular e ainda não tenham recebido profilaxia, a WFH recomenda o início da profilaxia terciária para reduzir o número de hemartroses, sangramentos espontâneos e agudos e reduzir a progressão da artropatia hemofílica. CB**

Intensidade da profilaxia

- Embora a intensidade da profilaxia em geral seja referida em termos de dose alta, intermediária e baixa, deve-se considerar que a intensidade é uma função tanto da dose quanto da frequência e que uma alta dose geralmente se refere a uma combinação de altas doses e altas frequências, enquanto uma baixa dose geralmente se refere a uma combinação de doses mais baixas e frequências menores, embora nem sempre.
- Ver 6.6 Regimes profiláticos com fator fixos/não individualizados, a seguir, e 6.7 Regimes profiláticos com fator individualizados, a seguir.

6.2 | Benefícios da profilaxia

Profilaxia usando concentrados de fatores de coagulação

- Todas as formas de profilaxia (dose alta/intermediária/baixa com CFCs ou profilaxia com agentes de reposição não relacionados a fatores, por ex., emicizumabe) fornecem benefícios superiores em comparação à terapia episódica. A profilaxia convencional com dose alta e intermediária, iniciada no início da vida, está associada a uma redução de mais de 90% nas taxas de sangramento articular, taxas anualizadas de sangramento articular (AJBRs) abaixo de 3 por ano e redução significativa na deterioração articular e doença articular degenerativa.^{12,25}
- A profilaxia também protege contra outros tipos de hemorragia na hemofilia, incluindo a prevenção ou uma redução substancial do risco de hemorragia intracraniana.¹³
- Os benefícios em longo prazo incluem redução da dor musculoesquelética crônica, limitações funcionais e incapacidade, necessidade de cirurgia ortopédica, hospitalização, visitas ao pronto-socorro e menor duração de hospitalizações; tudo isso promove uma maior participação (ou seja, comparecimento regular) em atividades educacionais, recreativas e profissionais, com melhor qualidade de vida.²⁶
- Por causa desses benefícios, a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Federação Mundial de Hemofilia (WFH) e muitas organizações nacionais e internacionais de hemofilia apoiam a profilaxia precoce como o padrão de cuidados para crianças com um fenótipo hemofílico grave²⁷ e recomendam que a profilaxia continue por toda a vida. Além disso, adultos com um fenótipo hemofílico grave (se já não estiverem em profilaxia) também devem iniciar a profilaxia.²²

Profilaxia usando terapias de reposição não relacionadas a fatores

- Em vários estudos clínicos, foi demonstrado que a profilaxia com emicizumabe está associada a taxas muito baixas de sangramento (uma taxa anualizada de sangramento [ABR] de 1,5) e ABRs menores que as relatadas anteriormente por pacientes em profilaxia com CFCs.² São necessárias mais pesquisas sobre os resultados em longo prazo com emicizumabe. No momento, os dados sobre o uso de outros tratamentos não relacionados a fatores para profilaxia são muito mais limitados.

Recomendação 6.2.1:

- Para pacientes com um fenótipo grave de hemofilia A ou B, especialmente crianças, a WFH recomenda a profilaxia regular em longo prazo como padrão de cuidados para prevenir hemartrose e outros sangramentos espontâneos e agudos, manter a saúde musculoesquelética e promover a qualidade de vida. Quando a profilaxia não for viável, a terapia episódica será o tratamento essencial para hemorragias agudas, mas não prevenirá a lesão articular em longo prazo.
- **OBSERVAÇÃO:** Em longo prazo, a profilaxia precoce e regular para crianças reduz a hemartrose e outros sangramentos hemofílicos, promove melhores resultados de saúde e articulares, reduz o número de visitas e internações hospitalares e pode evitar a necessidade de intervenções ortopédicas, incluindo cirurgia, no futuro. CB

6.3 | Profilaxia com fator de meia-vida padrão

- Todos os CFCs SHL (ou seja, derivados de plasma e recombinante) têm propriedades farmacocinéticas essencialmente semelhantes. A meia-vida curta dos CFCs SHL resulta na necessidade de punções venosas frequentes para profilaxia (3–4 vezes por semana para FVIII e 2–3 vezes por semana para FIX); com frequência isto leva à necessidade de CVCs em crianças pequenas e redução da aderência em crianças mais velhas/adultos.²⁸
- Com CFCs SHL, é difícil obter níveis mínimos de fator muito acima de 1 UI/dL (1%); para isso, seriam necessárias infusões muito frequentes (possivelmente diárias) que, com toda a probabilidade, muitos pacientes não estariam dispostos ou não seriam capazes de manter.
- Os níveis de fatores individuais em hemofílicos durante a profilaxia são determinados por:
 - o regime profilático (dose e frequência) empregado para os indivíduos;
 - o manipulação farmacocinética (PK) individual do fator (recuperação do fator e meia-vida/clearance); e
 - o características PK do produto de CFC usado. (Ver a Tabela 6-3.)

Recomendação 6.3.1:

- Para pacientes com um fenótipo grave de hemofilia A ou B, a profilaxia com concentrados de fatores de coagulação (de meia-vida padrão ou estendida) é recomendada em uma dose e intervalo posológico (dependendo das propriedades

farmacocinéticas [PK] do concentrado de fator de coagulação) que permita a presença em todos os momentos de fator circulante suficiente para prevenir hemartrose e sangramentos espontâneos e agudos, com base em suas necessidades e estilos de vida individuais, e preservar a função musculoesquelética.

- **OBSERVAÇÃO:** No passado, um nível mínimo de fator de 1 UI/dL (1%) era considerado uma meta adequada. Atualmente, com o reconhecimento de que os pacientes continuam com risco de sangramento com um nível mínimo de 1%, a maioria dos médicos prefere visar níveis mínimos mais altos (> 3%–5% ou mais). Estudos recentes mostram que esses níveis mínimos resultam em menos sangramentos. Contudo, a contrapartida é que níveis mínimos mais altos podem exigir doses maiores ou infusões mais frequentes de concentrados de fatores de coagulação. Portanto, isto deve ser personalizado com base nas atividades, estilo de vida e manejo PK do fator do indivíduo. CB

Horário do dia para administração de CFCs SHL

- O horário das doses profiláticas é particularmente importante para os CFCs convencionais com meias-vidas mais curtas (ou seja, FVIII/FIX SHL). Devido à meia-vida curta dos CFCs SHL, a profilaxia convencional produz uma curva sinusoidal de picos e vales dos fatores, correspondentes a momentos em que os pacientes podem estar mais ativos com segurança e momentos em que não podem.
- Uma vez que as pessoas provavelmente estarão mais ativas durante o dia, faz sentido que a maioria realize as infusões de CFCs SHL pelas manhãs, em vez da noite.

Recomendação 6.3.2:

- Para pacientes que aderem ao regime profilático prescrito, mas ainda apresentam sangramentos agudos, a WFH recomenda o escalonamento da profilaxia com a mensuração dos níveis mínimos e, se necessário, intervenções ortopédicas apropriadas.
- **OBSERVAÇÃO:** Qualquer paciente que não responda a uma terapia de reposição de fator adequada após um período de resposta no passado deve ser testado para pesquisar o desenvolvimento de inibidores antes do escalonamento do tratamento. CB

6.4 | Profilaxia com fatores de meia-vida estendida

- As limitações da profilaxia com CFCs SHL levaram ao recente desenvolvimento, introdução e uso crescente de CFCs EHL.

Meia-vida/clearance

- Os CFCs EHL de FVIII atuais exibem uma melhora modesta (1,4 a 1,6 vezes) da meia-vida/clearance em comparação aos CFCs de FVIII SHL, sem diferenças significativas nas propriedades PK entre esses FVIII EHLs. (Observe que existe um FVIII EHL ainda em estudos clínicos [BIVV001] que exibe um prolongamento da meia vida de 3 a 4 vezes.) Em contraste, os CFCs de FIX EHL apresentam meias-vidas muito melhores (3 a 5 vezes mais longas) em comparação a FIX SHL mas, ao contrário dos FVIII EHLs, há diferenças importantes nas propriedades PK entre os CFCs de FIX EHL.^{9,30-32}

Dose

- Ainda não foi determinado o que constitui uma profilaxia de dose alta, intermediária e baixa de CFCs EHL e se essas definições deveriam ser revistas, já que é possível alcançar níveis mínimos de fator muito maiores com CFCs EHL, em particular com FIX EHLs. Na maior parte, FVIII EHLs apresentam recuperações semelhantes aos FVIII SHLs e, portanto, as doses usadas para profilaxia serão semelhantes. Alguns

produtos de FIX EHL exibem recuperações mais altas com base em uma menor distribuição extravascular que FIX SHL; para esses produtos, doses mais baixas podem ser usadas para profilaxia.^{9,31} Foi levantada a hipótese de que as diferenças na distribuição extravascular de FIX entre os vários CFCs de FIX EHL e SHL possam ser importantes para o efeito protetor fornecido por esses CFCs.^{33,34} São necessárias mais pesquisas sobre o assunto.

Frequência de administração

- Em geral, os CFCs EHL permitem que os hemofílicos diminuam o número de infusões necessárias para ainda obter níveis de proteção semelhantes aos CFCs SHL ou permitir que aumentem seus níveis mínimos de fator e obtenham maiores níveis de proteção contra sangramentos com um número de infusões semelhante, ou uma combinação de ambos. Reduções modestas da frequência de infusão ou aumentos modestos dos níveis mínimos de fator (mas provavelmente não os dois) podem ser conseguidos com os concentrados de FVIII EHL.
- Alguns (mas não todos) concentrados de FIX EHL permitem que os pacientes recebam infusões muito menos frequentes (por ex., uma vez a cada 7-14 dias) e ainda mantenham níveis mínimos de FIX $\geq 10\%$ – 20% ^{9,31,32,35} ou infusões semanais ou mais frequentes para atingir níveis mínimos de FIX de 20%, 30% ou possivelmente mais altos. A única ressalva nesse sentido é que as diferenças na distribuição extravascular de FIX podem ser importantes para o efeito protetor de FIX.³⁶

TABELA 6-3 Variáveis que afetam os níveis de fator (aplicáveis a fatores de coagulação SHL e EHL) em hemofílicos

Variáveis	Impactos sobre os níveis de fator
Mais importantes	
Frequência de administração ^a	<ul style="list-style-type: none"> • A duplicação da frequência de infusões (sem alterar a dose/infusão) fornece em média 5 meias-vidas de cobertura adicional
Meia-vida/clearance ^b	<ul style="list-style-type: none"> • A duplicação da meia-vida fornece em média 5 meias-vidas de cobertura adicional
Menos importantes	
Dose	<ul style="list-style-type: none"> • A duplicação da dose fornece 1 meia-vida de cobertura adicional
Recuperação	<ul style="list-style-type: none"> • A duplicação da recuperação fornece 1 meia-vida de cobertura adicional

Observação: Esta tabela é adaptada de Carcao (2015).²⁹

Abreviações: CFC: concentrado do fator de coagulação; EHL: meia-vida estendida; FIX: fator IX; SHL: meia-vida padrão.

a Doses pequenas e frequentes de CFC em geral são muito mais eficientes que doses grandes e pouco frequentes. A profilaxia diária seria o regime profilático mais eficiente com CFCs SHL, pois permitiria o uso de doses relativamente baixas de CFC e mesmo assim permitiria a manutenção de altos níveis de fator. Contudo, a aderência a esse regime pode ser muito difícil, em particular para pacientes mais jovens.

b As variáveis conhecidas que afetam a meia-vida/clearance de FVIII incluem o grupo sanguíneo (O versus não-O) e os níveis de fator de von Willebrand; menos é conhecido sobre as contribuições para as diferenças individuais no manejo de farmacocinética de FIX. Na maior parte, a recuperação e as meias-vidas do fator individual aumentam com a idade. Isto pode fazer com que pacientes mais velhos precisem de uma dose menor por infusão para manter níveis mínimos de fator semelhantes.

TABELA 6-4 Benefícios documentados dos CFCs EH

Benefícios da menor frequência de infusão	Benefícios de maiores níveis mínimos do fator
<ul style="list-style-type: none"> Menos visitas a clínicas ou vistas de enfermagem em domicílio ao iniciar a profilaxia em pacientes, possivelmente levando a um início mais precoce da profilaxia 	Profilaxia mais efetiva — maior nível de prevenção de sangramentos (tanto os clinicamente evidentes quanto sangramentos microscópicos subclínicos) mantendo esquemas posológicos semelhantes
<ul style="list-style-type: none"> Menor necessidade de CVCs, promovendo algum grau de economia e menor morbidade 	Possivelmente, maior nível de participação em esportes (talvez incluindo esportes que seriam tradicionalmente desencorajados) sem acarretar um risco substancialmente maior de sangramentos
<ul style="list-style-type: none"> Cronogramas de infusão menos incômodos (dias e horas de infusão): <ul style="list-style-type: none"> o menos infusões matinais o menos infusões em dias de trabalho/escola 	
<ul style="list-style-type: none"> Maior adoção da profilaxia entre pacientes que não estejam em profilaxia no momento 	

Observação: Esta tabela é adaptada de Carcao (2015). 29

Abreviações: CFC: concentrado do fator de coagulação; CVCs: cateteres venosos centrais; EHL: meia-vida estendida.

Horário do dia para administração de CFCs EHL

- Quanto maior a meia-vida de um produto, menos crítico será o horário das infusões. Este é particularmente o caso de alguns concentrados de FIX EHL.³⁷⁻³⁹ (Ver a Tabela 6-4.)

Recomendação 6.4.1:

- Para pacientes com um fenótipo grave de hemofilia A ou B em uso de concentrados de FVIII ou FIX EHL, a WFH recomenda a profilaxia com concentrados de fatores de coagulação EHL em doses e intervalos posológicos suficientes para prevenir a hemartrose e sangramentos espontâneos e agudos e preservar a função articular. CB**

6.5 | Profilaxia com terapia de reposição não relacionada a fatores

- Observação: Emicizumabe é o único produto de reposição não relacionado a fator autorizado disponível no momento desta publicação.
- O desenvolvimento de novos tratamentos hemostáticos não relacionados a fatores em hemofilia está causando uma reconsideração dos conceitos e definições de profilaxia. Esses novos tratamentos não relacionados a fatores incluem emicizumabe, um mimetizador de FVIII já em uso clínico para hemofilia A,¹⁰ e outros ainda em desenvolvimento, incluindo agentes que inibem anticoagulantes endógenos naturais (antitrombina, inibidor da via do fator tecidual [TFPI] e proteína C ativada).

- Emicizumabe e esses agentes não relacionados a fatores em desenvolvimento diferem dos tipos convencionais de profilaxia porque não repõem o fator de coagulação ausente, são administrados por via subcutânea e, em alguns casos, podem ser administrados com pouca frequência, como uma vez a cada 2 ou 4 semanas.¹¹ Além disso, esses agentes não estão associados às curvas de proteção com picos e vales que observamos atualmente nos regimes profiláticos com fatores.
- Já houve extensos estudos clínicos sobre emicizumabe em pacientes com hemofilia A com e sem inibidores que atestam a segurança e a proteção contra hemorragias deste agente.^{2,32,40} (Para uso de emicizumabe em pacientes com inibidores, ver o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação.)
- Emicizumabe já está facilitando a introdução da profilaxia para os pacientes em uma idade mais precoce e sem a necessidade de CVCs. Isto pode causar uma reavaliação do que constitui uma profilaxia primária (ver a Tabela 6-1), já que talvez a profilaxia possa ser iniciada muito mais cedo que o usual. Isto poderia reduzir o risco de sangramento que atualmente ocorre em crianças muito pequenas (6-12 meses de idade) antes da introdução usual da profilaxia.^{12,30,41} São necessárias mais pesquisas sobre a segurança de emicizumabe nesta população muito jovem.²⁴
- Os produtos não relacionados a fatores devem permitir uma profilaxia menos incômoda, o que pode melhorar a aderência e promover uma maior adoção da profilaxia entre pacientes que não estejam em profilaxia no momento (incluindo aqueles com hemofilia moderada), permitindo uma maior participação em atividades sociais e esportivas. Isso

já está sendo demonstrado pela crescente adoção e uso de emicizumabe.

- Todos esses desenvolvimentos estão transformando os conceitos de intensidade profilática. Não é mais possível se referir à profilaxia de alta dose como uma profilaxia que resulte em níveis mínimos do fator de 1%–3%.³

Recomendação 6.5.1:

- **Para pacientes com um fenótipo grave de hemofilia A sem inibidores, a profilaxia com emicizumabe previne hemartrose, sangramentos espontâneos e agudos.**
- **OBSERVAÇÃO: Contudo, a WFH observa que há muito poucos dados em longo prazo sobre as evoluções dos pacientes com essa abordagem e recomenda que esses dados sejam obtidos. CB**
- Ver também Capítulo 5: Agentes Hemostáticos e o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação.

6.6 | Regimes profiláticos com fator fixos/não individualizados

- Muitos regimes profiláticos com fatores foram desenvolvidos e preconizados por diferentes grupos. Esses regimes, em geral, podem ser classificados como não individualizados/de dose fixa (“tamanho único”) ou regimes profiláticos individualizados.

Regimes profiláticos com fator SHL não individualizados

Profilaxia em alta dose e dose intermediária

- A abordagem de profilaxia em alta dose geralmente envolve a administração de 25–40 UI/kg por dose, administrados em dias alternados ou 3 vezes por semana (para concentrados de FVIII SHL) ou duas vezes por semana (para concentrados de FIX SHL) para garantir a proteção contra sangramentos espontâneos e agudos. A profilaxia em dose intermediária é diferenciada da profilaxia em alta dose principalmente pelo uso de doses menores (15–25 UI/kg), mas em geral com frequências de infusão semelhantes ou quase semelhantes. (Ver as Tabelas 6-2 e 6-5.)
- Os regimes de alta dose estão associados a uma maior necessidade de CVCs em crianças. Isto pode encorajar os pais a tratar a hemofilia de seu filho em casa, para que não precisem depender de viagens regulares ao hospital. Também tornam o tratamento menos estressante para pacientes jovens, possivelmente melhorando a aderência.

Contudo, há despesas e desconforto associados à inserção de CVCs e há uma frequência considerável de complicações (ou seja, infecção, trombose e falha mecânica do dispositivo) que muitas vezes provocam a hospitalização e substituição do CVC.^{28,42} Como consequência, os CVCs devem ser vistos como um auxílio temporário e mantidos no local pelo menor tempo possível até a transição para o uso de veias periféricas.

- Como resultado do maior reconhecimento das complicações do CVC, houve um afastamento da introdução imediata da profilaxia em alta dose em crianças pequenas. Cada vez mais crianças pequenas com fenótipos hemofílicos graves têm iniciado regimes profiláticos escalonados, que começam com uma profilaxia semanal seguida por um aumento gradual da frequência das infusões, independentemente do fenótipo hemorrágico.²
- Em pacientes que apresentaram uma hemorragia de risco à vida, as doses de CFC ou tratamentos não relacionados a fatores usados para profilaxia devem ser adequados para prevenir sangramentos subsequentes; contudo, as doses ideais para conseguir esse objetivo ainda precisam ser definidas.

Recomendação 6.6.1:

- **Para pacientes com hemofilia A ou B moderada/grave, especialmente aqueles que apresentaram uma hemorragia de risco à vida (por ex., hemorragia intracraniana [HIC]), a WFH recomenda profilaxia com concentrados de FVIII ou FIX ou com tratamentos não relacionados a fatores (por ex., emicizumabe para hemofilia A) para prevenir uma hemorragia de risco à vida recorrente. Isto é particularmente importante durante os primeiros 3–6 meses após uma HIC, pois o risco de recorrência é maior durante esse período.**
- **OBSERVAÇÃO: Uma vez que o desenvolvimento de inibidores está associado a uma exposição intensa, como ocorreria no contexto de uma HIC, esses pacientes requerem um bom monitoramento clínico da resposta ao tratamento e testes laboratoriais de inibidores frequentes. CB**

Recomendação 6.6.2:

- **Para pacientes com hemofilia e dificuldades de acesso venoso que impeçam infusões regulares de concentrados de fatores de coagulação, a WFH recomenda a inserção de um cateter venoso central (CVC) para facilitar as infusões profiláticas do concentrado de fator de coagulação. Outra opção disponível no momento consiste no uso de emicizumabe, enquanto no futuro pode haver a disponibilização de outros tratamentos não relacionados a fatores subcutâneos. CB**

TABELA 6-5 Vantagens e desvantagens de regimes profiláticos com fator SHL fixos, não individualizados

Regime	Vantagens	Desvantagens
Alta dose/alta frequência	<ul style="list-style-type: none"> • Garante que, em média, pacientes com hemofilia apresentem níveis mensuráveis de FVIII/FIX em todos os momentos, ou seja, níveis acima de 1 UI/dL (1%) • Garante que virtualmente todos os indivíduos recebam tratamento suficiente para prevenir virtualmente todos os sangramentos • Alcança as menores AJBRs e os melhores resultados articulares em longo prazo • Oferece benefícios para indivíduos muito ativos 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode estar associada a problemas de aderência e conveniência devido às maiores demandas de infusão para os pacientes • Está associada a uma maior utilização do fator e, conseqüentemente, custos mais altos • Promove uma alta necessidade de CVCs ou FAVs • Pode causar um tratamento excessivo em alguns indivíduos que apresentem um fenótipo mais leve, o que pode afetar negativamente a aderência • Não é ideal para países com limitação de recursos
Dose intermediária/frequência intermediária	<ul style="list-style-type: none"> • Reduz a AJBRs em aproximadamente 90%, para < 1 ao ano • É menos dispendiosa que a profilaxia em alta dose e, conseqüentemente, acessível em mais países • Proporciona taxas de qualidade de vida e participação em atividades comparáveis à profilaxia em alta dose • Pode ser melhor para adolescentes e adultos 	<ul style="list-style-type: none"> • Provoca tratamento insuficiente em alguns pacientes • Produz resultados ME discretamente piores em longo prazo
Dose baixa/frequência baixa	<ul style="list-style-type: none"> • É o regime fixo menos dispendioso e, como consequência, acessível em mais países • Reduz a incidência de sangramento em aproximadamente 80% ou mais em comparação à terapia episódica e pode obter AJBRs por volta de < 3 por ano²⁰ 	<ul style="list-style-type: none"> • Tem um efeito desconhecido em longo prazo sobre os resultados ME, que provavelmente são piores que os alcançados com os regimes de dose intermediária/alta

Observação: Esta tabela é adaptada de Carcao (2015).²⁹

Abreviações: AJBR: taxa anual de sangramento articular; FAV: fístula arteriovenosa; CVC: cateter venoso central; FIX: fator IX; FVIII: fator VIII; ME: musculoesquelético; SHL: meia-vida padrão.

Profilaxia em baixa dose

- A profilaxia em baixa dose envolve a administração da terapia de reposição de fator em intervalos menos frequentes (em geral profilaxia semanal ou duas vezes por semana) ou usando doses mais baixas, ou ambos.
- Em países com recursos adequados, a profilaxia em baixa dose tende a consistir em uma profilaxia de baixa frequência com as doses usuais. Muitas vezes, isto é usado como um modo de iniciar a profilaxia, que então é seguido por um aumento da frequência até um maior grau de proteção.
- Alguns centros preferem realizar o escalonamento apenas em pacientes que demonstrem sangramentos agudos durante uma profilaxia menos intensa (abordagem de escalonamento individualizado para o fenótipo hemorrágico); outros centros preferem escalar rapidamente

todos os pacientes para uma profilaxia mais intensa, independentemente do fenótipo hemorrágico (abordagem de escalonamento independente do fenótipo hemorrágico) para fornecer maior proteção.

- Em países com recursos limitados, a profilaxia em baixa dose tende a focar o uso de doses menores. Este é um modo para que os pacientes nesses países comecem a receber profilaxia, porém com um custo menor. Para minimizar os custos, o foco tende a se voltar para a minimização das doses, mantendo frequências de infusão semelhantes.^{20,43-46}
- Isto permite uma terapia de reposição com consumo anual semelhante ao tratamento episódico, porém com uma taxa de sangramentos espontâneos muito menor.
- As vantagens e desvantagens dos regimes profiláticos com fator SHL fixos, não individualizados, são mostradas na Tabela 6-5.

6.7 | Regimes profiláticos com fator individualizados

- Os regimes profiláticos individualizados são personalizados para as necessidades de cada paciente; isto significa que os pacientes recebem um regime profilático individualizado para suas necessidades, em vez de um regime genérico recebido por todos. Idealmente, isto permite que “a quantidade correta de profilaxia seja administrada ao paciente correto”. Isto tem o potencial de alocar CFCs com maior eficiência, de modo que não sejam “desperdiçados” em pacientes que podem não precisar tanto e não sejam negados a pacientes que precisem mais. (Ver 6.9 Economia de saúde da profilaxia, a seguir.)
- A profilaxia pode ser individualizada de diferentes modos. Isto é aplicável à hemofilia A e B. (Ver as Tabelas 6-2 e 6-6).
- As diferenças no fenótipo da doença, assim como as diferenças no manejo PK individual do fator, constituem a base da justificativa para a personalização da profilaxia para o indivíduo.
- As vantagens e desvantagens dos regimes profiláticos fixos e regimes profiláticos individualizados são mostradas na Tabela 6-5 (regimes de dose fixa) e na Tabela 6-6 (regimes individualizados). Provavelmente não existe um regime único que seja melhor todos os pacientes e para todas as economias.
- A meta final de todos os tratamentos profiláticos deve ser a mesma — a ausência de sangramentos espontâneos.
- Ver o Capítulo 11: Avaliação dos Resultados.

Variáveis que afetam o fenótipo hemorrágico

- Os hemofílicos exibem uma heterogeneidade fenotípica significativa nos sangramentos; esta variabilidade interindividual é observada mesmo entre pessoas com hemofilia grave e níveis basais de fator comparáveis.^{6,17,30}
- O fenótipo hemorrágico é o resultado do efeito combinado do perfil genotípico individual do paciente (incluindo genótipo de hemofilia, perfis genéticos para todos os outros fatores hemostáticos e outros traços genéticos), estado de saúde das articulações e características comportamentais. (Ver a Tabela 6-7.)
- Foi observado que os hemofílicos que apresentam sangramentos recorrentes quando jovens e desenvolvem dano articular (articulações-alvo) em geral precisam de níveis mínimos de fator muito maiores para prevenir sangramentos no futuro.
- As diferenças interindividuais no equilíbrio entre os

reguladores positivos e negativos da coagulação produzem um risco de sangramento diferenciado.⁴⁹

- Além disso, os níveis de atividade podem variar muito durante a vida de uma pessoa. As crianças pequenas podem permanecer ativas de modo constante e imprevisível, enquanto crianças mais velhas e adultos podem ser muito menos ativos e, quando ativos, podem se envolver em atividades físicas planejadas com menor probabilidade de causar um sangramento.
- Como consequência, o regime profilático de um paciente pode precisar ser alterado ao longo do tempo, em particular quando houver alterações nos níveis de atividade. Sendo assim, a profilaxia pode ser individualizada durante a vida de uma pessoa.
- Parte desta individualização pode estar relacionada ao estilo de vida individual; algumas pessoas que tendem a ser mais sedentárias podem optar por menos infusões, levando a um menor grau de proteção, enquanto indivíduos mais ativos podem optar por infusões mais frequentes e um maior nível de proteção. Isto promove uma maior individualização interpaciente e intrapaciente da profilaxia, conforme os pacientes envelhecem.
- Todos os fatores descritos acima contribuem para a grande variabilidade no fenótipo clínico entre os hemofílicos. Esta variabilidade no fenótipo hemorrágico inerente é demonstrada na ampla variação de idade em que as crianças apresentam sua primeira hemorragia articular, que pode variar de < 1 ano a aproximadamente 6 anos, com uma mediana de cerca de 2 anos de idade.⁵⁰ Vários estudos demonstraram que a idade no momento da primeira hemorragia articular prevê o fenótipo hemorrágico nos anos posteriores, o que é refletido pelas taxas anuais subsequentes de utilização de fatores de coagulação e artropatia, onde pacientes que tiveram sua primeira hemorragia articular em uma idade mais tardia necessitaram de menos tratamento e desenvolveram menos artropatia.⁵⁰⁻⁵³

6.8 | Aderência e educação do paciente/cuidador

- Apesar dos benefícios da profilaxia, a aderência tradicionalmente é um problema significativo. Há muitos motivos para a pouca aderência à profilaxia. O principal motivo provavelmente é o ônus da administração de CFCs por via intravenosa e com frequência. Isto resulta em dificuldades de acesso venoso (particularmente em crianças pequenas, mas também em adultos mais velhos com artropatia significativa e veias possivelmente extintas) e a resistência da criança/família à característica demorada da profilaxia convencional.

TABELA 6-6 Individualização da profilaxia às necessidades do paciente

Abordagem de individualização	Vantagens	Desvantagens
Farmacocinética <ul style="list-style-type: none"> Envolve a realização de pelo menos uma avaliação PK mínima dos pacientes, seguida por ajuste da dose/frequência das infusões do fator para obter um nível mínimo predeterminado do fator em cada paciente. Pode ser estimada por modelagem de PK populacional (por ex., WAPPS-Hemo) a usando análise Bayesiana. 	<ul style="list-style-type: none"> Reconhece que pacientes hemofílicos apresentam diferenças no manejo PK do fator, o que afetará as necessidades de profilaxia. Mantém uma correspondência entre a quantidade de CFCs administrada a um paciente e suas necessidades PK percebidas, garantindo que cada paciente esteja recebendo uma quantidade suficiente de tratamento para obter níveis de fator semelhantes. Não força os pacientes a apresentar sangramentos para declarar sua necessidade de profilaxia. Pode promover economias substanciais do consumo do fator, uma vez que os pacientes receberiam as quantidades necessárias para obter os níveis mínimos de determinados fatores. Permite a individualização da profilaxia com o envelhecimento, já que a PK muda com a idade do paciente. As avaliações PK exigirão repetições com a idade⁴⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> Exige que os pacientes realizem pelo menos uma avaliação PK mínima. Requer competência para a interpretação dos resultados de PK. Enfoca apenas um atributo que contribui para os sangramentos (manejo PK do fator) e ignora outras diferenças entre os pacientes, incluindo os níveis de atividade física. A participação em esportes pode ser favorecida de modo mais adequado pela atenção aos níveis de fator no momento da participação, em vez de focar apenas os níveis mínimos do fator. Pode provocar um tratamento excessivo em alguns pacientes que poderiam ficar bem com níveis mínimos de fator mais baixos e pode provocar tratamento insuficiente em alguns pacientes (por ex., pacientes muito ativos) que podem precisar de níveis mínimos de fator mais altos.
Fatores clínicos (fenótipo hemorrágico e padrões de atividade física) <ul style="list-style-type: none"> Envolve a seleção de um regime inicial, que pode ter qualquer frequência, e os pacientes são monitorados com atenção para detectar sangramentos. A dose e a frequência são ajustadas (aumentadas ou diminuídas) conforme a necessidade para suprimir um sangramento clínico excessivo com uma profilaxia de intensidade mínima. 	<ul style="list-style-type: none"> Reconhece que os pacientes hemofílicos são heterogêneos, não apenas em termos do manejo PK do fator, mas em muitos outros aspectos (alguns desconhecidos) que contribuem para os resultados hemorrágicos e ME. Efetua uma melhor correspondência entre a quantidade de profilaxia e as necessidades do paciente, possivelmente economizando uma determinada quantidade de CFCs em nível populacional. Adequada para os estágios de transição da vida, por ex., aumento da profilaxia no início da infância; diminuição da profilaxia na idade adulta. Permite que crianças muito pequenas se acostumem a receber infusões IV ao escalar a profilaxia e pode permitir que CVCs sejam evitados. 	<ul style="list-style-type: none"> Força os pacientes a apresentar sangramentos para declarar seu fenótipo hemorrágico e necessidade de profilaxia. Depende muito dos critérios hemorrágicos usados para ajuste do tratamento. Embora alguns pacientes possam tolerar alguns sangramentos sem lesão articular em longo prazo, outros pacientes (em particular crianças pequenas) são muito mais suscetíveis; nesses pacientes, mesmo um ou poucos sangramentos podem contribuir para uma lesão articular em longo prazo. Coloca os pacientes em risco de um sangramento sério (por ex., HIC) durante o escalonamento da profilaxia. Requer uma adaptação constante da profilaxia aos padrões de atividade física, o que pode ser difícil se os padrões de atividade física mudarem com frequência.

Observação: Esta tabela é adaptada de Carcao (2015).²⁹

Abreviações: CFC: concentrado do fator de coagulação; CVCs: cateteres venosos centrais; HIC: hemorragia intracraniana; IV: intravenoso; ME: musculoesquelético; PK: farmacocinética.

^a Disponível em: <http://www.wapps-hemo.org>.⁴⁷

• Outro motivo para a redução da aderência tem origem no fato de que a profilaxia é projetada principalmente para prevenir as complicações em longo prazo da hemofilia. Pode não haver compreensão por parte do paciente/cuidador das complicações da hemofilia

que podem ocorrer em longo prazo se a profilaxia não for iniciada precocemente, nem uma valorização dos benefícios da profilaxia.⁵⁴ (Ver o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia — Transição de cuidados pediátricos para adultos.)

TABELA 6-7 Fatores que afetam o fenótipo hemorrágico e contribuem para a variabilidade fenotípica entre os pacientes

Diferenças genéticas	Diferenças não genéticas
<ul style="list-style-type: none"> Variantes hemofílicas 	<ul style="list-style-type: none"> Níveis e padrões de atividade
<ul style="list-style-type: none"> Níveis de outras proteínas pró-coagulantes e anticoagulantes 	<ul style="list-style-type: none"> Capacidade funcional e coordenação física (ou seja, força, flexibilidade, equilíbrio, estabilidade, mobilidade)
<ul style="list-style-type: none"> Respostas inflamatórias que possam afetar a suscetibilidade de uma pessoa à lesão articular decorrente de sangramento 	<ul style="list-style-type: none"> Comportamentos de risco
	<ul style="list-style-type: none"> Constituição corporal (ou seja, estado da musculatura)
	<ul style="list-style-type: none"> Presença ou ausência de articulações-alvo existentes ou artropatia hemofílica estabelecida
	<ul style="list-style-type: none"> Ocorrência de trauma

- As consequências da menor aderência consistem na redução da eficácia da profilaxia; na situação mais extrema, a menor aderência provoca o término da profilaxia e coloca o paciente em um risco considerável de sangramento. Este problema de menor aderência é observado tanto em países com recursos adequados quando naqueles com recursos mais limitados.
- Com CFCs SHL, doses de profilaxia perdidas ou atrasadas aumentam imediatamente o risco de sangramento; portanto, doses perdidas/atrasadas explicam uma proporção substancial de sangramentos agudos.⁶ Com CFCs EHL, as consequências de uma dose perdida podem ser ainda maiores, porém há uma margem muito maior para que uma dose seja simplesmente atrasada, em vez de perdida.
- Os CFCs EHL podem melhorar a aderência ao permitir que o tratamento seja administrado com menos frequência e em horários menos incômodos (à noite em vez de pela manhã e nos fins de semanas em vez de dias úteis). Este é o caso especialmente para alguns CFCs de FIX EHL.
- Emicizumabe, que pode ter administração semanal, quinzenal ou a cada 4 semanas, deve melhorar a aderência ainda mais; isto precisa ser estudado. O impacto de outros tratamentos não relacionados a fatores, se forem considerados efetivos e seguros e forem disponibilizados clinicamente, também precisará ser estudado.
- A profilaxia é um trabalho de equipe que depende da educação contínua e consulta com o paciente/cuidador. A equipe de atendimento do centro para

tratamento de hemofilia tem um papel fundamental no ensino do paciente/família sobre a profilaxia, a importância de manter um diário eletrônico ou em papel de episódios hemorrágicos e da quantidade de CFC ou outro tratamento administrado, e sobre a importância de obedecer ao plano de tratamento.

- Um componente central da profilaxia consiste em ensinar aos pacientes/famílias como realizar as infusões intravenosas do tratamento em casa; isto é chamado de tratamento domiciliar. (Ver o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia — Tratamento domiciliar.)
- Avaliações regulares no centro para tratamento de hemofilia durante toda a vida são importantes para a revisão conjunta do plano de profilaxia, incluindo o tipo de tratamento, dose e frequência, com ajustes de acordo com o peso corporal, padrões de sangramento ou outros fatores do paciente.

TABELA 6-8 Requisitos básicos para uma profilaxia efetiva

- Suprimento confiável e contínuo de tratamentos profiláticos (concentrados de fatores de coagulação e/ou tratamentos não relacionados a fatores)
- Monitoramento constante e especializado (clínico e laboratorial) da profilaxia e sua eficácia
- Tratamento domiciliar, de preferência administrado pelo paciente/cuidador
- Compreensão adequada pelo paciente do valor da profilaxia
- Boa aderência pelo paciente à profilaxia

- Os itens acima são requisitos importantes para uma profilaxia efetiva. Outras exigências para uma profilaxia efetiva estão indicadas na Tabela 6-8.

Recomendação 6.8.1:

- **Para pacientes com um fenótipo grave de hemofilia A ou B em profilaxia, a WFH recomenda que os pacientes/cuidadores sejam ensinados a manter registros atualizados e exatos dos episódios hemorrágicos e tratamentos e sejam acompanhados em centros para tratamento de hemofilia.**

6.9 | Economia de saúde da profilaxia

- Os CFCs em geral são caros e normalmente representam mais de 90% dos custos dos cuidados para hemofilia. Historicamente, isto fez com que a profilaxia em curto prazo fosse consideravelmente mais cara que a terapia de reposição episódica de fator.
- O custo da profilaxia é muito sensível ao custo de CFCs e à intensidade (frequência e dose) da profilaxia. Em longo prazo, parte do custo da profilaxia precoce e de rotina pode ser mitigada pelos menores custos de saúde na vida adulta em decorrência de melhores resultados de saúde articular, que podem diminuir a hemartrose e outros sangramentos hemofílicos e, portanto, reduzir o número de visitas e internações hospitalares ao longo dos anos, assim como diminuir ou eliminar a necessidade de cirurgias ortopédicas dispendiosas no futuro.
- Em contraste, os custos diretos da terapia episódica aumentam com o tempo porque os numerosos sangramentos articulares provocam lesão articular e maior suscetibilidade ao sangramento, muitas vezes resultando em maior necessidade de infusões episódicas de CFC e cirurgia ortopédica em anos futuros.
- Existem custos indiretos consideráveis em longo prazo, tanto pessoais quanto sociais, originados da ausência de profilaxia em hemofílicos, incluindo absenteísmo da escola ou trabalho e limitações das oportunidades vocacionais para adultos com artropatia hemofílica.
- O desenvolvimento de novos tratamentos para hemofilia provavelmente terá ramificações econômicas consideráveis. Historicamente, quando novos tratamentos são introduzidos, eles tendem a ser mais caros que os “tratamentos mais antigos” disponíveis.
- Contudo, muitas vezes eles causam uma queda do preço dos “tratamentos mais antigos”. Isto pode provocar uma maior adoção da profilaxia (e

possivelmente da profilaxia em alta dose) com CFCs mais antigos, quando seus preços reduzidos podem tornar a profilaxia convencional muito mais acessível e amplamente disponível.

- Além disso, muitos países tiveram diminuições substanciais nos preços de CFC por meio de licitações nacionais e regionais.⁵⁵

6.10 | Profilaxia em baixa dose para pacientes com acesso limitado a CFCs

- Por mais de duas décadas, a profilaxia tem sido o padrão de cuidados na maioria dos países com recursos adequados, mas é raramente realizada em países de recursos limitados por ser considerada economicamente inviável nas doses convencionais utilizadas.⁵⁶ No início da década de 2000, vários estudos de observação mostraram os benefícios da profilaxia com fator em baixa dose (ou seja, redução de sangramentos e melhor preservação da saúde articular) em comparação à terapia de reposição episódica de fator, sem um aumento dramático dos custos.^{20,57} Como consequência, foi reconhecido que a profilaxia com fator em baixa dose também deve constituir o modo preferido para manejo de pacientes, mesmo em países com recursos limitados.
- A demonstração dos benefícios dos regimes profiláticos em baixa dose em comparação à terapia episódica pode ser uma etapa importante para convencer as partes interessadas em países de recursos limitados a efetuarem uma transição gradual da terapia episódica para a profilaxia em pacientes com hemofilia^{20,43-46,58,59}
- Em relação aos países com limitações nos serviços de saúde, onde a profilaxia teria o potencial de ser instituída gradualmente, a posição da WFH é que é essencial iniciar a profilaxia em crianças pequenas, uma vez que a prevenção do desenvolvimento de articulações-alvo pode oferecer benefícios pronunciados em longo prazo para a saúde articular.

Recomendação 6.10.1:

- **Para pacientes com um fenótipo grave de hemofilia A ou B em países com limitações nos serviços de saúde, a WFH ainda recomenda a profilaxia com veemência (mesmo que a única opção seja o uso de doses mais baixas dos fatores) preferencialmente à terapia episódica com fatores para reduzir a hemartrose e outros sangramentos espontâneos e agudos e preservar melhor a função articular.**

6.11 | Novas definições de profilaxia

- Com emicizumabe e possivelmente outros tratamentos não relacionados a fatores no futuro, assim como com CFCs EHL (particularmente FIX EHL), são necessárias novas definições de profilaxia. As definições modernas de profilaxia deverão incluir uma grande variedade de agentes hemostáticos com diferentes mecanismos de ação e modos de administração.
- A WFH propõe o seguinte como nova definição de profilaxia, com base nos resultados em vez das doses de produtos terapêuticos ou do momento de início do regime terapêutico: a administração regular de um ou mais agentes hemostáticos com o objetivo de prevenir sangramentos em hemofílicos, ao mesmo tempo permitindo que tenham vidas ativas e alcancem uma qualidade de vida comparável à de indivíduos não hemofílicos.

6.12 | Questões que devem ser abordadas em pesquisas futuras

- A profilaxia no futuro criará novos desafios e a necessidade de estudos de pesquisa, incluindo:
 - como avaliar os efeitos farmacodinâmicos e a farmacocinética dos novos tratamentos, considerando que o monitoramento será mais complexo que a simples mensuração dos níveis de FVIII ou FIX;
 - como determinar a intensidade da profilaxia com emicizumabe e possivelmente outros tratamentos não relacionados a fatores, especialmente considerando os desafios atuais no monitoramento desses tratamentos;
 - como lidar com sangramentos agudos e procedimentos cirúrgicos em pacientes em profilaxia com emicizumabe e possivelmente outros tratamentos não relacionados a fatores;
 - como monitorar melhor os resultados clínicos e eventos adversos em curto e longo prazo com esses novos produtos, já que podem estar associados a resultados e eventos adversos não encontrados previamente;
 - como abordar o desenvolvimento de inibidores (tradicionalmente a maior ameaça ao manejo da hemofilia) e a erradicação de inibidores em vista de emicizumabe e possivelmente outros tratamentos não relacionados a fatores;
 - como selecionar melhor um tratamento hemostático ou uma combinação de tratamentos personalizada para um paciente individual.

REFERÊNCIAS

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
2. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med.* 2018;379(9):811-822.
3. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia.* 2019;25(4):676-684.
4. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992;232(1):25-32.
5. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood.* 2015;125(13):2038-2044.
6. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):413-420.
7. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia.* 2011;17(1):41-44.
8. Soucie JM, Monahan PE, Kulkarni R, Konkle BA, Mazepa MA. The frequency of joint hemorrhages and procedures in nonsevere hemophilia A vs B. *Blood Adv.* 2018;2(16):2136-2144.
9. 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(26):3880-3886.
10. Kruse-Jarres R, Oldenburg J, Santagostino E, et al. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia.* 2019;25(2):213-220.
11. Shima M, Nogami K, Nagami S, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia.* 2019;25(6):979-987.
12. 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(6):535-544.
13. Andersson NG, Auerswald G, Barnes C, et al. Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B—the impact of prophylactic treatment.

- Br J Haematol. 2017;179(2):298-307.
14. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002;99(7):2337-2341.
 15. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol*. 1999;105(4):1109-1113.
 16. Oldenburg J, Zimmermann R, Katsarou O, et al. Controlled, cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs. on demand. *Haemophilia*. 2015;21(2):171-179.
 17. Fischer K, Collins PW, Ozelo MC, Srivastava A, Young G, Blanchette VS. When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(5):1105-1109.
 18. Feldman BM, Rivard GE, Babyn P, et al. Tailored frequency-escalated primary prophylaxis for severe haemophilia A: results of the 16-year Canadian Hemophilia Prophylaxis Study longitudinal cohort. *Lancet Haematol*. 2018;5(6):e252-e260.
 19. Nijdam A, Kurnik K, Liesner R, et al. How to achieve full prophylaxis in young boys with severe haemophilia A: different regimens and their effect on early bleeding and venous access. *Haemophilia*. 2015;21(4):444-450.
 20. Gouider E, Jouini L, Achour M, et al. Low dose prophylaxis in Tunisian children with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(1):77-81.
 21. Ljung R, Gretenkort Andersson N. The current status of prophylactic replacement therapy in children and adults with haemophilia. *Br J Haematol*. 2015;169(6):777-786.
 22. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121(20):4046-4055.
 23. Barg AA, Avishai E, Budnik I, et al. Emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors—a single-center cohort. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(11):e27886.
 24. Pierce GF, Hart DP, Kaczmarek R, WFH Coagulation Product Safety, Supply, and Access (CPSSA) Committee of the World Federation of Hemophilia (WFH). Safety and efficacy of emicizumab and other novel agents in newborns and infants. *Haemophilia*. 2019;25(5):e334-e335.
 25. Fischer K, Steen Carlsson K, Petrini P, et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood*. 2013;122(7):1129-1136.
 26. Manco-Johnson MJ, Soucie JM, Gill JC. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood*. 2017;129(17):2368-2374.
 27. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ*. 1995;73(5):691-701.
 28. Khair K, Ranta S, Thomas A, Lindvall K. The impact of clinical practice on the outcome of central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(4):e276-e281.
 29. Carcao MD, Iorio A. Individualizing factor replacement therapy in severe hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(8):864-871.
 30. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *New Engl J Med*. 2013;369(24):2313-2323.
 31. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, et al. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood*. 2016;127(14):1761-1769.
 32. Oldenburg J, Carcao M, Lentz SR, et al. Once-weekly prophylaxis with 40 IU/kg nonacog beta pegol (N9-GP) achieves trough levels of > 15% in patients with haemophilia B: pooled data from the paradigm trials. *Haemophilia*. 2018;24(6):911-920.
 33. Cooley B, Broze GJ Jr, Mann DM, Lin FC, Pedersen LG, Stafford DW. Dysfunctional endogenous FIX impairs prophylaxis in a mouse hemophilia B model. *Blood*. 2019;133(22):2445-2451.
 34. Malec LM, Croteau SE, Callaghan MU, Sidonio RF Jr. Spontaneous bleeding and poor bleeding response with extended half-life factor IX products: a survey of select US haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2020. [published online ahead of print, March 6, 2020] <https://doi.org/10.1111/hae.13943>
 35. Chowdhary P, Kearney S, Regnault A, Hoxer CS, Yee DL. Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product. *Haemophilia*. 2016;22(4):e267-e274.
 36. Stafford DW. Extravascular FIX and coagulation. *Thromb J*. 2016;14(Suppl 1):35.
 37. Carcao M. Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. *Haemophilia*. 2014;20:99-105.
 38. Rath T, Baker K, Dumont JA, et al. Fc-fusion proteins and FcRn: structural insights for longer-lasting and more effective therapeutics. *Crit Rev Biotechnol*. 2013;35(2):235-254.

39. Metzner HJ, Pipe SW, Weimer T, Schulte S. Extending the pharmacokinetic half-life of coagulation factors by fusion to recombinant albumin. *Thromb Haemost*. 2013;110(5):931-939.
40. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(6):e295-e305.
41. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe haemophilia A. *Blood*. 2014;123(3):317-325.
42. Komvilaisak P, Connolly B, Naqvi A, Blanchette V. Overview of the use of implantable venous access devices in the management of children with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2006;12:87-93.
43. Chozie NA, Primacakti F, Tulaar A, Setiabudy R, Prasetyo M, Gatot D. Low-dose prophylaxis versus on-demand treatment in Indonesian children with severe haemophilia A: an interim report [M-P-100 (95) abstract]. *Haemophilia*. 2018;24(S5).
44. Chozie NA, Primacakti F, Gatot D, Setiabudhy RD, Tulaar ABM, Prasetyo M. Comparison of the efficacy and safety of 12-month low-dose factor VIII tertiary prophylaxis vs on-demand treatment in severe haemophilia A children. *Haemophilia*. 2019;25(4):633-639.
45. Tang L, Wu R, Sun J, et al. Short-term low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A children is beneficial to reduce bleed and improve daily activity, but there are obstacles in its execution: a multi-centre pilot study in China. *Haemophilia*. 2013;19(1):27-34.
46. Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, et al. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia—a success story from a resource limited country. *Haemophilia*. 2016;22(3):342-348.
47. WAPPS-Hemo Research Network. WAPPS-Hemo. Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service—Haemophilia (WAPPS-Hemo). WAPPS-Hemo website. Hamilton, ON: McMaster University. <https://www.wapps-hemo.org>. Accessed April 24, 2020.
48. Ljung R, Auerswald G, Benson G, et al. Novel coagulation factor concentrates: issues relating to their clinical implementation and pharmacokinetic assessment for optimal prophylaxis in haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(4):481-486.
49. Brummel-Ziedins KE, Wolberg AS. Global assays of hemostasis. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(5):395-403.
50. van Dijk K, van der Bom J, Lenting P, et al. Factor VIII half-life and clinical phenotype of severe haemophilia A. *Haematologica*. 2005;90(4):494-498.
51. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia*. 2005;11(5):438-443.
52. Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jurgens H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study. *Eur J Pediatr*. 1999;158(Suppl 3):S166-S170.
53. Carcao M, Chambost H, Ljung R. Devising a best practice approach to prophylaxis in boys with severe haemophilia: evaluation of current treatment strategies. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 2):4-9.
54. Lee Mortensen G, Strand AM, Almen L. Adherence to prophylactic haemophilic treatment in young patients transitioning to adult care: a qualitative review. *Haemophilia*. 2018;24(6):862-872.
55. O'Mahony B, Noone D, Prihodova L. Survey of coagulation factor concentrates tender and procurement procedures in 38 European Countries. *Haemophilia*. 2015;21(4):436-443.
56. Srivastava A, Chuansumrit A, Chandy M, Duraiswamy G, Karagas C. Management of haemophilia in the developing world. *Haemophilia*. 1998;4(4):474-480.
57. Srivastava A. Factor replacement therapy in haemophilia—are there models for developing countries? *Haemophilia*. 2003;9(4):391-396.
58. Gouider E, Rauchensteiner S, Andreeva T, et al. Real-life evidence in evaluating effectiveness of treatment in haemophilia A with a recombinant FVIII concentrate: a non-interventional study in emerging countries. *Haemophilia*. 2015;21(3):e167-e175.
59. Tang L, Xu W, Li CG, et al. Describing the quality of life of boys with haemophilia in China: results of a multicentre study using the CHO KLAT. *Haemophilia*. 2018;24(1):113-119.

INFORMAÇÕES DE SUPORTE

Outras informações de suporte podem ser encontradas on-line na seção Informações de Suporte.

7 TRATAMENTO DE HEMORRAGIAS ESPECÍFICAS

Johnny Mahlangu¹ | Gerard Dolan² | Alison Dougall³ | Nicholas J. Goddard⁴ | Enrique D. Preza Hernández⁵ | Margaret V. Ragni⁶ | Bradley Rayner⁷ | Jerzy Windyga⁸ | Glenn F. Pierce² | Alok Srivastava¹⁰

1. Departamento de Medicina Molecular e Hematologia, University of the Witwatersrand, National Health Laboratory Service, Johannesburgo, África do Sul
2. Guy's and St. Thomas' Hospitals NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido
3. Special Care Dentistry Division of Child and Public Dental Health, School of Dental Science, Trinity College Dublin, Dublin Dental University Hospital, Dublin, Irlanda
4. Departamento de Traumatologia e Ortopedia, Royal Free Hospital, Londres, Reino Unido
5. Cidade do México, México
6. Divisão de Hematologia/Oncologia, Departamento de Medicina, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pensilvânia, EUA
7. Cidade do Cabo, África do Sul
8. Departamento de Distúrbios da Hemostasia e Medicina Interna, Laboratório de Hemostasia e Doenças Metabólicas, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Varsóvia, Polónia
9. Federação Mundial de Hemofilia, Montreal, QC, Canadá
10. Departamento de Hematologia, Christian Medical College, Vellore, Índia

Todas as declarações identificadas como recomendações são baseadas em consenso, o que é indicado por CB.

7.1 | Introdução

- A principal característica clínica da hemofilia consiste em hemorragias espontâneas e/ou traumáticas prolongadas, mais comumente no sistema musculoesquelético, com predominância de sangramentos intra-articulares nas grandes articulações sinoviais, ou seja, tornozelos, joelhos e cotovelos, e com frequência nas articulações do ombro, punho e quadris. O sangramento hemofílico também é comum nos músculos e tecidos moles de mucosas e menos comum em outros tecidos moles, encéfalo e órgãos internos. Sem um tratamento adequado, esses sangramentos internos podem causar complicações sérias e até mesmo apresentar um risco à vida.
- Os sintomas e tendências hemorrágicas dependem da gravidade da hemofilia e do nível de fator de coagulação do paciente.
- Indivíduos com hemofilia podem não apresentar necessariamente problemas com hemorragias anormais ou prolongadas que exijam terapia de reposição de fatores de coagulação até apresentarem um trauma sério ou passarem por uma cirurgia. Os pacientes com hemofilia moderada podem apresentar sangramento espontâneos ocasionais e/ou sangramento prolongado com trauma ou cirurgia de pequeno porte. (Ver o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia — Tabela 2-1: Relação entre a gravidade do sangramento e o nível do fator de coagulação.)
- Em geral, o principal tratamento para episódios hemorrágicos em pacientes com hemofilia grave consiste na terapia de reposição de fatores de coagulação imediata e reabilitação. Contudo, diferentes tipos de sangramentos e hemorragias em regiões anatômicas específicas podem exigir um manejo mais específico com medidas adicionais. É importante consultar os especialistas apropriados para o manejo de sangramentos relacionados a regiões específicas. (Para a discussão e recomendações sobre hemorragias musculares e as complicações agudas e crônicas relacionadas a um sangramento musculoesquelético, ver o Capítulo 10: Complicações Musculoesqueléticas — Hemorragia muscular.)
- O objetivo do manejo de hemorragias específicas não é apenas tratar o sangramento, mas também prevenir a recorrência do sangramento, limitar as complicações e restaurar a função do tecido e/ou órgão até o estado pré-sangramento.

- O diagnóstico correto de um sangramento específico constitui a primeira etapa e pode exigir uma combinação de avaliação clínica, avaliação laboratorial e investigações de imagem.
- Na maioria dos casos de cuidados em hemofilia, a intervenção terapêutica pode preceder a avaliação diagnóstica do paciente. O objetivo da intervenção precoce é limitar a extensão do sangramento e reduzir as complicações hemorrágicas.
- A quantidade do agente hemostático usado para tratar o sangramento e a duração do tratamento dependem do local e da gravidade do sangramento.
- Cada vez mais pacientes com hemofilia A estão sendo tratados com profilaxia com emicizumabe; este medicamento não é destinado ao tratamento de episódios hemorrágicos agudos e sangramentos agudos (sangramentos que ocorrem entre as doses profiláticas).
- Para sangramento agudo em pacientes sem inibidores tratados com emicizumabe, deve ser usada uma infusão do fator VIII (FVIII) nas doses esperadas para obter hemostasia. Até o momento, não houve relatos de casos de trombose ou microangiopatia trombótica neste contexto.¹
- Pacientes com inibidores em uso de emicizumabe que apresentem sangramentos agudos devem ser tratados com fator VIIa ativado recombinante (rFVIIa) nas doses esperadas para obter hemostasia. O uso de concentrado de complexo de protrombina ativado (aPCC) deve ser evitado em pacientes com inibidores tratados com emicizumabe que apresentem um sangramento agudo. Se o uso de aPCC for inevitável, doses mais baixas de aPCC podem ser usadas com o monitoramento atento do paciente para detectar o desenvolvimento de trombose e/ou microangiopatia trombótica.²
- Para pacientes com inibidores que não estejam recebendo emicizumabe, devem ser usadas as doses padrão de rFVIIa ou aPCC.

Educação do paciente/cuidador

- Uma vez que a maioria dos sangramentos na hemofilia ocorre fora dos centros para tratamento de hemofilia, a educação contínua do paciente/cuidador na família é um componente essencial do manejo de sangramentos.
- É importante que os profissionais de saúde eduquem os pacientes e cuidadores sobre o reconhecimento e tratamento de sangramentos, autocuidados e automanejo em hemofilia e o possível risco de sangramentos e complicações associadas a diferentes circunstâncias e diferentes estágios do desenvolvimento. (Ver o Capítulo 2: Cuidados

Abrangentes para Hemofilia — Tratamento domiciliar — Automanejo.)

- A educação do paciente e do cuidador deve incluir instruções sobre as limitações e os possíveis efeitos colaterais dos agentes hemostáticos e quando consultar os profissionais de saúde para orientação e intervenção adicional.

7.2 | Hemorragia articular

- O início de um sangramento em uma articulação geralmente é vivenciado pelos pacientes como uma “aura” de sensação,³ descrita como uma sensação de formigamento e opressão na articulação que precede o aparecimento dos sinais clínicos. A hemorragia articular (hemartrose) é definida como um episódio caracterizado por uma combinação de qualquer um dos seguintes³:
 - o tumefação ou calor progressivos na pele sobre a articulação;
 - o dor progressiva; ou
 - o perda progressiva da amplitude de movimento ou dificuldade para usar o membro em comparação à condição basal.
- A perda da amplitude de movimento associada à hemorragia articular limita tanto a flexão quanto a extensão.

Terapia de reposição de fatores de coagulação

- O objetivo do tratamento da hemartrose aguda é deter o sangramento o mais rápido possível. Idealmente, o tratamento deve ser administrado assim que o paciente suspeitar de um sangramento e antes do início de uma tumefação visível, perda da função articular e dor.⁴
- Um concentrado do fator de coagulação (CFC) deve ser administrado imediatamente em uma dose suficiente para elevar o nível do fator do paciente o bastante para deter o sangramento.⁵⁻⁸ (Ver a Tabela 7-2.)
- Em situações agudas, a avaliação do sangramento deve incluir uma avaliação da história de sangramentos, exame físico e avaliação da dor. O ultrassom pode ser uma ferramenta útil para ajudar na avaliação de uma hemartrose inicial.⁵
- A resposta ao tratamento é demonstrada por uma diminuição da dor e tumefação e um aumento da amplitude de movimento na articulação. As definições apresentadas na Tabela 7-1 são recomendadas para a avaliação da resposta ao tratamento de uma hemartrose aguda.³

TABELA 7-1 Definições de resposta ao tratamento

Excelente	<ul style="list-style-type: none"> Alívio completo da dor e/ou resolução completa dos sinais de sangramento contínuo após a infusão inicial dentro de 8 h, sem exigir qualquer terapia de reposição de fator subsequente dentro de 72 h após o início do sangramento
Boa	<ul style="list-style-type: none"> Alívio significativo da dor e/ou melhora dos sinais de sangramento dentro de aproximadamente 8 h após uma única infusão, mas exigindo mais de uma dose de terapia de reposição de fator dentro de 72 h para resolução completa
Moderada	<ul style="list-style-type: none"> Alívio modesto da dor e/ou melhora dos sinais de sangramento dentro de aproximadamente 8 h após a infusão inicial e exigindo mais de uma infusão dentro de 72 h, porém sem resolução completa
Ausente	<ul style="list-style-type: none"> Melhora ausente ou mínima, ou agravamento da condição, dentro de aproximadamente 8 h após a infusão inicial

Observações: As definições de resposta ao tratamento de uma hemartrose aguda acima referem-se ao tratamento com produtos de meia-vida padrão em indivíduos hemofílicos negativos para inibidores. Essas definições podem exigir modificações para pacientes com inibidores que estejam recebendo agentes de bypass como cobertura hemostática e pacientes que tenham recebido concentrados de fatores de coagulação de meia-vida estendida. Podem ser necessárias modificações para estudos nos quais os pacientes recebem a priori infusões de concentrados de fatores de coagulação em múltiplas doses para o tratamento de hemorragias articulares/musculares agudas como parte de um programa de tratamento episódico otimizado. Adaptado de Blanchette et al. (2014).³

Recomendação 7.2.1:

- Pacientes hemofílicos com hemartrose grave devem ser tratados imediatamente com uma ou mais infusões intravenosas com concentrado do fator de coagulação para reposição até que ocorra resolução do sangramento. CB**

Recomendação 7.2.2:

- Pacientes hemofílicos com sangramento articular leve ou moderado devem receber uma infusão intravenosa de concentrado do fator de coagulação, repetida se houver indicação clínica, dependendo da resolução do sangramento. CB**

- Se o sangramento continuar durante as 6–12 horas seguintes, deve ser adotado um plano de avaliação revisado que inclua uma avaliação adicional do diagnóstico (ou seja, ensaios de fator) e/ou intensificação da terapia de reposição de fator.
- Dependendo da resposta à primeira dose do tratamento, outras doses podem ser necessárias, 12 horas após a dose de carga inicial para hemofilia A (usando FVIII de meia-vida padrão) ou após 24 horas para hemofilia B (usando um fator IX de meia-vida padrão [FIX]), para obter a resolução completa.⁷ (Ver a Tabela 7-2.)
- A necessidade de uma dose adicional de FVIII ou FIX de meia-vida estendida também dependerá da meia-vida do produto.
- Após uma resposta inicial moderada a excelente ao tratamento hemostático, um novo sangramento é definido como um sangramento que ocorre no período de 72 horas após a interrupção do

tratamento para o sangramento original para o qual o tratamento foi introduzido.³

- Uma articulação-alvo consiste em uma única articulação na qual três ou mais sangramentos espontâneos tenham ocorrido em um período de 6 meses consecutivos.³
- Se os sinais e sintomas de sangramento persistirem apesar de intervenções normalmente apropriadas e adequadas, a presença de inibidores ou diagnósticos alternativos como artrite séptica ou fratura devem ser considerados. (Ver o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação.)

Manejo da dor

- A hemartrose aguda pode ser extremamente dolorosa e a administração imediata de reposição do fator de coagulação e uma analgesia efetiva constituem os aspectos centrais do manejo da dor.
- Os analgésicos para uso em hemofílicos incluem paracetamol, inibidores seletivos da COX-2 (mas não outros AINEs), tramadol ou opioides.⁹⁻¹¹ (Ver o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia — Manejo da dor.)
- Muitos pacientes podem precisar de analgesia com opioides; qualquer uso de opioides deve ocorrer sob a orientação de um especialista em dor, uma vez que mesmo esforços bem-intencionados podem provocar uma adição ao medicamento.
- O uso de analgésicos opioides em longo prazo deve ser monitorado com atenção, mas de preferência evitado devido à natureza crônica dos episódios hemorrágicos em indivíduos com hemofilia grave e

os riscos de adição à medicação.

- Ver o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia — Manejo da dor.

Recomendação 7.2.3:

- **Em pacientes hemofílicos com hemartrose, a intensidade da dor deve ser classificada e monitorada de acordo com a escala de dor da Organização Mundial de Saúde (OMS). CB**

Recomendação 7.2.4:

- **Pacientes hemofílicos com dor decorrente de hemartrose devem receber medicação analgésica de acordo com a intensidade da dor. CB**

Recomendação 7.2.5:

- **Em pacientes hemofílicos com dor intensa, o manejo da dor deve incluir opioides com base nos sintomas clínicos, na extensão em que o paciente se sinta confortável ao apoiar o peso ou usar a articulação o máximo possível sem qualquer dor. CB.**

Tratamento adjunto

- Um elemento central no manejo dos sintomas de hemartrose é RICE (repouso, gelo, compressão, elevação). Nos cuidados para hemofilia, a imobilização também é considerada um aspecto desta abordagem; portanto, PRICE, que inclui o conceito de “proteção” da área lesada, costuma ser recomendado. A compressão pode ajudar a reduzir o risco de um sangramento recorrente. Entretanto, uma vez que o repouso prolongado pode ter um efeito negativo sobre a função articular por meio da redução da força muscular, o acrônimo POLICE, que substitui “repouso” por “carga ótima”, foi proposto para encorajar os médicos a estabelecer um equilíbrio entre repouso, mobilização precoce e apoio do peso para prevenir as complicações indesejáveis associadas à imobilização, ao mesmo tempo minimizando a ocorrência de sangramentos recorrentes que provocam sinovite e lesão da cartilagem.¹²
- Foi demonstrado que a aplicação de gelo reduz a dor relacionada à hemartrose aguda; porém, foi sugerido que uma diminuição da temperatura intra-articular poderia interferir com a coagulação na presença de lesões teciduais agudas.^{13,14} O uso de gelo sem contato direto por curtos períodos de 15–20 minutos logo após a ocorrência do sangramento é considerado aceitável, mas não deve exceder 6 horas.¹³ (Ver o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia — Tratamento adjunto.)

- Durante uma hemorragia articular, semiflexão geralmente é a posição mais confortável e qualquer tentativa de mudar essa posição muitas vezes exacerba a dor.¹⁵
- Dependendo do local da hemorragia articular, a elevação da articulação afetada, se tolerada e confortável, pode ajudar a reduzir a tumefação relacionada à hemartrose.¹³
- O repouso, no caso de hemorragia no quadril, joelho ou tornozelo, ou o uso de uma tipoia para sangramentos no cotovelo, ombro ou punho, é aconselhável para imobilizar uma articulação com sangramento grave até a resolução da dor.
- Assim que a dor e a tumefação começarem a ceder, o paciente pode mudar a posição da articulação afetada de uma posição de repouso para uma posição de função, aumentando a mobilização da articulação de modo delicado e gradual.
- Pacientes com sangramentos articulares no quadril, joelho ou tornozelo devem restringir o apoio do peso até a restauração completa da amplitude de movimento e função articular pré-sangramento e o desaparecimento da dor aguda e sintomas inflamatórios. É aconselhável evitar o apoio do peso por 1 semana, com o uso de auxílios para deambulação (por ex., muletas, andador) para auxiliar a obter o apoio do peso progressivo sob a orientação de um membro da equipe de cuidados abrangentes com experiência em reabilitação musculoesquelética após um sangramento.¹³ A dor também pode ser usada para orientar a retomada do apoio do peso.
- Essas medidas adjuntas não detêm o sangramento articular, mas podem ajudar a controlar e reduzir os sintomas de dor e inflamação.⁷
- Ver também o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia — Tratamento adjunto.

Recomendação 7.2.6:

- **Pacientes hemofílicos com hemartrose devem ser tratados usando a abordagem RICE (repouso, gelo, compressão e elevação) além da reposição de concentrado do fator de coagulação.**
- **OBSERVAÇÃO: A WFH reconhece que, em algumas regiões do mundo, RICE pode ser o único tratamento inicial disponível ou o melhor tratamento disponível na ausência de um suprimento adequado de CFCs ou outros agentes hemostáticos. CB.**

Recomendação 7.2.7:

- **Em pacientes hemofílicos com hemartrose, o apoio do peso deve ser evitado até que os sintomas melhorem e o paciente sinta-se confortável para apoiar o peso sem dor significativa. CB**

Recomendação 7.2.8:

- **Em pacientes hemofílicos, o uso de analgesia com opioides no manejo da dor deve ter duração limitada, na medida do possível. CB**

Fisioterapia e reabilitação

- Fisioterapia e reabilitação para o manejo de pacientes com hemofilia referem-se ao uso do treinamento de flexibilidade e força, retreinamento proprioceptivo/sensório-motor e exercícios de equilíbrio e funcionais para restaurar ou preservar a função articular e muscular.¹⁶
- Uma avaliação minuciosa do sangramento articular agudo, seguida por fisioterapia personalizada para a situação clínica do indivíduo, é essencial para obter um grau de sucesso significativo.¹⁶
- Idealmente, a fisioterapia deve ser realizada com uma cobertura de fator ou hemostática adequada. Se uma cobertura hemostática não estiver disponível, a fisioterapia deve ser aplicada com cautela e os exercícios devem ser iniciados de modo criterioso.
- É importante monitorar a articulação afetada com atenção durante a fisioterapia e avaliar se o tratamento hemostático é necessário para prevenir a recorrência do sangramento.^{7,17}
- A reabilitação deve incluir exercícios de amplitude de movimento ativos e passivos.
- O paciente deve continuar os exercícios ativos e o treinamento proprioceptivo até a restauração completa da amplitude de movimento e função articular pré-sangramento e o desaparecimento dos sinais de sinovite aguda.¹⁸

Recomendação 7.2.9:

- **Em pacientes hemofílicos com hemartrose, os exercícios de fisioterapia realizados com cobertura de fator de coagulação devem começar assim que os sintomas dolorosos terminarem. CB**

Recomendação 7.2.10:

- **Em pacientes hemofílicos com hemartrose, o objetivo da fisioterapia deve ser o retorno da função articular ao estado pré-sangramento. CB**

Artrocentese

- A artrocentese (remoção do sangue de uma articulação) pode ser considerada em pacientes hemofílicos que apresentem sintomas hemorrágicos prolongados ou agravamento, incluindo:

- o hemartrose tensa e dolorosa que não apresente melhora dentro de 24 horas após a infusão inicial (este é particularmente o caso de sangramentos na articulação do quadril devido à anatomia particular dessa articulação); ou
- o suspeita clínica de infecção/artrite séptica.^{7,19,20}

- Inibidores devem ser considerados como uma possível causa de sangramento persistente apesar de uma terapia de reposição de fator adequada e a presença de inibidores deve ser avaliada antes de se tentar uma artrocentese.
- Para pacientes hemofílicos com inibidores, outros agentes hemostáticos apropriados devem ser usados para fornecer cobertura hemostática para o procedimento, conforme necessário.⁷ (Ver “Manejo de sangramentos” no Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação.)
- A artrocentese sempre deve ser realizada sob condições de assepsia rigorosa para evitar a introdução de infecções intra-articulares.
- Quando necessária, a artrocentese deve ser realizada apenas com cobertura de fator, com níveis de atividade do fator de no mínimo 30–50 UI/dL mantidos por 48–72 horas. A artrocentese não deve ser realizada em circunstâncias nas quais a cobertura de fator (ou uma cobertura equivalente com outros agentes hemostáticos) não esteja disponível.²¹
- Uma agulha de grande calibre, pelo menos calibre 16, deve ser usada. A articulação deve ser imobilizada com compressão leve após a artrocentese e o apoio do peso deve ser restrito até que o sangue remanescente seja absorvido ou a ausência de dor permita a mobilização.
- A artrocentese deve ser seguida por fisioterapia e reabilitação cuidadosamente supervisionadas.
- Ver também o Capítulo 10: Complicações Musculoesqueléticas.

Recomendação 7.2.11:

- **Para pacientes hemofílicos sem inibidores em terapia de reposição de fator que apresentem hemorragia articular e dor persistente, a artrocentese é recomendada apenas se houver uma hemartrose tensa e dolorosa ou suspeita de infecção. A artrocentese de rotina não é aconselhada.**
- **OBSERVAÇÃO: Em muitos serviços de saúde, a artrocentese não é uma prática comum devido ao medo de introduzir uma infecção intra-articular. CB**

7.3 | Hemorragia no sistema nervoso central e intracraniana

- Todas as lesões cefálicas, confirmadas ou suspeitas, cefaleias significativas, incluindo cefaleias que durem várias horas, e sonolência em alguns casos devem ser tratadas como possíveis hemorragias intracranianas. Uma dor nas costas súbita e intensa pode ser um sintoma de sangramento ao redor da medula espinal.
- No caso de trauma cefálico significativo ou suspeita clínica de hemorragia no sistema nervoso central e/ou intracraniana, é necessário o tratamento imediato com infusão de CFC sem aguardar o desenvolvimento de mais sintomas ou uma avaliação laboratorial ou radiológica.

Recomendação 7.3.1:

- **Em pacientes hemofílicos que apresentem uma suspeita de hemorragia no sistema nervoso central ou sintomas relacionados a hemorragia, a terapia de reposição de fatores de coagulação deve ser administrada imediatamente, antes da realização de investigações. CB**
- Administrar imediatamente a terapia de reposição de fatores de coagulação apropriada assim que ocorrer um trauma significativo ou sintomas, antes de qualquer outra intervenção, e manter o nível do fator até que a etiologia seja definida. Se um sangramento for confirmado, manter o nível do fator apropriado por 10–14 dias.^{22,23} (Ver a Tabela 7-2.)
- Uma avaliação médica imediata e hospitalização são necessárias, incluindo uma tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) do encéfalo e uma consulta neurológica assim que possível.^{24,25} Uma ultrassonografia pode ser considerada em crianças.

Recomendação 7.3.2:

- **Em pacientes hemofílicos que apresentem uma suspeita de hemorragia no sistema nervoso central que possa provocar um risco à vida, a terapia de reposição de fatores de coagulação deve ser administrada imediatamente antes da realização de investigações e mantida até a resolução do sangramento.**
- **OBSERVAÇÃO: Em pacientes hemofílicos que tenham recebido tratamento para uma hemorragia no sistema nervoso central, a profilaxia secundária é recomendada para prevenir a recorrência do sangramento. CB**

- Uma hemorragia intracraniana pode constituir uma indicação de profilaxia secundária (profilaxia em curto prazo por 3–6 meses ou durante a vida toda), especialmente quando for observado um risco relativamente alto de recorrência do sangramento (por ex., na presença de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV]).^{22,26,27}

7.4 | Hemorragia em garganta e pescoço

- O sangramento na garganta ou no pescoço pode ser decorrente de patologia local, trauma ou tosse intensa e pode se manifestar como tumefação ou dor. Esta é uma emergência médica porque pode provocar uma obstrução das vias aéreas. Se indicado, elevar a cabeça delicadamente para ajudar a reduzir a obstrução das vias aéreas decorrente da hemorragia.
- Tratar imediatamente com CFC para elevar o nível do fator do paciente quando ocorrer um trauma importante ou sintomas hemorrágicos na região da garganta e pescoço, sem qualquer demora que possa ocorrer enquanto se aguarda a avaliação completa. (Ver a Tabela 7-2.)
- A hospitalização imediata e avaliação médica por um especialista em otorrinolaringologia são necessárias.²⁸
- Níveis de fator protetores devem ser mantidos até a resolução dos sintomas.²⁸⁻³⁰ (Ver a Tabela 7-2.)

Recomendação 7.4.1:

- **Em pacientes hemofílicos com sangramento em garganta e pescoço, a terapia de reposição de fatores de coagulação deve ser administrada imediatamente e uma avaliação de cuidados críticos deve ser solicitada. CB**

Recomendação 7.4.2:

- **Em pacientes hemofílicos com sangramento em garganta e pescoço, incluindo um ferimento da língua, a terapia de reposição de fatores de coagulação deve continuar até a resolução dos sintomas hemorrágicos. CB**
- Para prevenir uma hemorragia oral em pacientes com amigdalite grave, a profilaxia com CFCs, desmopressina (DDAVP; para indivíduos com hemofilia A leve ou moderada) ou antifibrinolíticos (ácido épsilon-aminocaproico [EACA] e ácido tranexâmico) é aconselhada, além de cultura bacteriana e tratamento com os antibióticos apropriados.

Recomendação 7.4.3:

- **Em pacientes hemofílicos com sangramento em garganta e pescoço e infecção local, antifibrinolíticos devem ser introduzidos para tratar o sangramento e antibióticos para tratar a infecção. CB**

7.5 | Hemorragia gastrointestinal/abdominal

- Uma hemorragia gastrointestinal (GI) aguda pode se manifestar como hematêmese, hematoquezia (eliminação retal de sangue fresco) ou melena.
- Em um paciente com doença hepática, o primeiro sinal de um sangramento GI pode ser um uma encefalopatia hepática, uma vez que o fígado insuficiente não consegue processar a alta carga proteica do sangramento GI.
- Qualquer sinal de sangramento GI e/ou hemorragia aguda no abdômen requer uma avaliação médica imediata. Todos os pacientes com hemorragia GI devem ser hospitalizados.

Recomendação 7.5.1:

- **Em pacientes hemofílicos com sangramento gastrointestinal, os níveis de fator devem ser aumentados imediatamente e a etiologia subjacente do sangramento deve ser identificada e tratada. CB**
- Sangramentos GI devem ser tratados assim que possível após uma lesão e/ou o início dos primeiros sintomas usando terapia de reposição de fatores de coagulação para elevar o nível do fator do paciente, mantendo os níveis de fator até que o sangramento tenha terminado e a etiologia da hemorragia tenha sido definida.^{31,32} (Ver a Tabela 7-2.)

Recomendação 7.5.2:

- **Pacientes hemofílicos com sangramento gastrointestinal devem receber uma prescrição de antifibrinolíticos. CB**
- Geralmente, os antifibrinolíticos representam um tratamento adjunto eficaz tanto para pacientes com hemofilia A quando hemofilia B. O uso concomitante de aPCC ou um concentrado de complexo protrombínico (CCP) pode ser realizado com cautela em alguns pacientes.
- Tratar a origem da hemorragia conforme a indicação.
- Monitorar os níveis de hemoglobina regularmente e tratar a anemia ou choque quando necessário. Realizar uma endoscopia, se houver indicação clínica, em qualquer paciente com queda dos níveis de

hemoglobina. No sangramento GI, a investigação de escolha é a endoscopia.

- Em pacientes com doença hepática avançada, os níveis de amônia devem ser monitorados e o tratamento para prevenir encefalopatia clínica deve ser iniciado usando lactulose ou um agente semelhante.

Recomendação 7.5.3:

- **Em pacientes hemofílicos com sangramento gastrointestinal, imagens endoscópicas e radiológicas devem ser obtidas para identificar todos os locais de sangramento. CB**

Recomendação 7.5.4:

- **Em pacientes hemofílicos com sangramento gastrointestinal, os níveis de hemoglobina devem ser monitorados regularmente. CB**
- Uma hemorragia abdominal aguda (incluindo retroperitoneal) pode se manifestar como dor e distensão abdominal e pode ser confundida com várias condições infecciosas ou cirúrgicas. Também pode se apresentar como íleo paralítico.
- Os sangramentos abdominais devem ser tratados imediatamente para elevar e manter os níveis de fator do paciente até que a etiologia possa ser definida.
- Realizar uma avaliação clínica do paciente com um exame físico, avaliação da dor e coleta de história, incluindo a história de sangramentos. Um ultrassom e/ou TC podem identificar o local e a extensão do sangramento abdominal.
- Determinar o tratamento apropriado em consulta a um especialista.²⁸⁻³⁰ (Ver a Tabela 7-2.)

7.6 | Hemorragia renal

- Um sangramento nos rins (hemorragia renal) pode ocorrer espontaneamente ou após uma lesão.
- Um sangramento no trato urinário pode ser o primeiro sinal de malignidade na bexiga, particularmente em pacientes mais velhos.
- Os sintomas podem incluir dor abdominal e tumefação, dor intensa no flanco e nas costas e hematúria.
- Pacientes com hematúria leve indolor podem ser tratados com repouso absoluto no leito e hidratação vigorosa (3 L/m² de área de superfície corporal/dia), com ou sem reposição de fator de coagulação, quando viável, por 48 horas, a não ser que ocorra um comprometimento renal ou cardíaco simultâneo. Evitar DDAVP durante uma hidratação intensiva.³³
- Todos os sangramentos renais devem ser tratados como urgentes.

Recomendação 7.6.1:

- Para pacientes hemofílicos com uma hemorragia do trato urinário, o local de sangramento deve ser identificado e a terapia de reposição de fatores de coagulação deve ser administrada imediatamente. CB

Recomendação 7.6.2:

- Pacientes hemofílicos com sangramento renal devem receber hidratação adequada e receber uma prescrição de repouso no leito até o sangramento terminar. CB
- Se houver dor ou hematúria macroscópica persistente, é importante ficar atento a coágulos e obstrução urinária.^{33,34} Evitar o uso de agentes antifibrinolíticos.³³

Recomendação 7.6.3:

- Em pacientes hemofílicos com sangramento renal, antifibrinolíticos não devem ser administrados. CB

Recomendação 7.6.4:

- Em pacientes hemofílicos com sangramento renal, a terapia de reposição de fatores de coagulação deve continuar até a resolução do sangramento. CB
- Encaminhar o paciente a um urologista para avaliação de uma causa local se a hematúria (hematúria visível/macroscópica ou microscópica) persistir ou se houver episódios repetidos. (Ver a Tabela 7-2.)

7.7 | Hemorragia ocular

- Um sangramento no olho (hemorragia ocular) é pouco comum, exceto quando associado a trauma ou infecção no olho.
- Sangramentos oculares devem ser tratados imediatamente para elevar o nível do fator do paciente, com níveis de fator mantidos até que a etiologia do sangramento possa ser definida, seguido por tratamento apropriado após consulta a um especialista.²⁸⁻³⁰

Recomendação 7.7.1:

- Em pacientes hemofílicos com sangramento ocular, os níveis do fator de coagulação devem ser elevados imediatamente e o paciente avaliado por um oftalmologista. CB

Recomendação 7.7.2:

- Em pacientes hemofílicos com sangramento ocular, um exame físico regular deve ser realizado a cada 6–8 horas por toda a duração do sangramento ocular.
- **OBSERVAÇÃO:** Exames de imagem podem ser incluídos quando houver indicação clínica. CB.

Recomendação 7.7.3:

- Em pacientes hemofílicos com sangramento ocular, o tratamento e o monitoramento devem ser mantidos até a resolução do sangramento. CB
- Encaminhar o paciente para avaliação por um oftalmologista assim que possível. (Ver a Tabela 7-2.)

7.8 | Hemorragia oral

- As causas mais comuns de sangramento na boca (hemorragia oral) são extração dentária, sangramento gengival (geralmente em decorrência de uma higiene oral inadequada) e trauma.
- O sangramento gengival é um sinal de doença gengival inflamatória (gingivite) e pode ser prevenido e tratado em hemofílicos. Ele não é causado pelo distúrbio hemorrágico subjacente em si.
- O encaminhamento precoce a um profissional de odontologia para avaliação e tratamento e aconselhamento periodontal apropriado reduzirá o sangramento após a escovação, prevenirá a progressão da doença gengival e reduzirá a probabilidade de perda precoce dos dentes e o risco de efeitos sistêmicos associados.
- Outras causas menos comuns de sangramento oral podem incluir: autolesão, perda de dentes decíduos (dentes de leite) e cirurgia odontológica recente sem medidas hemostáticas apropriadas estabelecidas.
- O sangramento após a perda de dentes decíduos em geral não é prolongado se for reconhecido e tratado no início. Deve-se aplicar uma pressão direta no soquete alveolar usando um pedaço de gaze umedecida, que será mantida por no mínimo 15–30 minutos. Os pais/cuidadores devem ser informados que, se o sangramento persistir por mais de 6 horas, devem consultar o centro para tratamento de hemofilia para suporte adicional.
- Um plano de cuidados hemostáticos pré-operatórios cuidadosamente planejado é aconselhável para pacientes com hemofilia prestes a realizar uma cirurgia oral ou procedimentos odontológicos invasivos para evitar um sangramento pós-operatório.

Recomendação 7.8.1:

- **Em pacientes hemofílicos com sangramento oral, o local do sangramento deve ser identificado e uma pressão direta e/ou suturas devem ser aplicadas, se possível. CB**

Recomendação 7.8.2:

- **Em pacientes hemofílicos com sangramento oral, antifibrinolíticos devem ser prescritos e administrados nas doses apropriadas. CB**
- Agentes antifibrinolíticos devem ser usados com cautela em pacientes com hemofilia B que estejam sendo tratados com altas doses de CCP ou em pacientes com inibidores tratados com aPCC.^{35,36}

Recomendação 7.8.3:

- **Em pacientes hemofílicos com sangramento oral persistente, a terapia de reposição de fatores de coagulação deve ser administrada junto com medidas locais como suturas e aplicação tópica de adrenalina para deter o sangramento. CB**
- Pacientes que apresentarem um sangramento prolongado na boca deve procurar uma consulta inicial com sua equipe de hemofilia em associação ao dentista ou cirurgião bucomaxilofacial para determinar a fonte e a intensidade do sangramento.
- Se um sangramento inesperado ocorrer após um procedimento odontológico invasivo cuidadosamente planejado, exames laboratoriais devem ser realizados paralelamente ao manejo do sangramento oral para identificar as possíveis causas, por ex., a presença de um inibidor ou defeito da função plaquetária decorrente da medicação.
- Um sangramento oral persistente deve ser tratado usando medidas locais e/ou sistêmicas em estágios, incluindo:
 - pressão direta na área usando um pedaço de gaze umedecida, mantida por no mínimo 15–30 minutos;
 - anestesia local com adrenalina/epinefrina para auxiliar na vasoconstrição local;
 - suturas para fechamento da ferida;
 - aplicação de agentes hemostáticos locais, por ex., celulose oxidada, trombina, selante de fibrina ou similar;
 - uso de antifibrinolíticos orais ou tópicos na forma de colutório ou pasta^{29,30};
 - tratamento sistêmico de escolha, por ex., reposição de CFC, DDAVP ou tratamento antifibrinolítico, conforme a orientação da equipe de hemofilia; e
 - monitoramento de sinais vitais e tratamento de anemia, se necessário.

- Depois que a hemostasia for obtida, um manejo pós-operatório rigoroso reduzirá o risco de sangramento recorrente.
- Pacientes com hemofilia devem ser aconselhados a:
 - usar agentes antifibrinolíticos sistêmicos e/ou tópicos por 5–7 dias;
 - abster-se de esportes e exercícios intensos por 3–5 dias;
 - ingerir uma dieta mole sem enxague vigoroso da boca por 3–5 dias;
 - abster-se de fumar ou reduzir o fumo durante no mínimo 24 horas; e
 - considerar o uso de um protetor bucal macio para proteger a ferida em longo prazo, se necessário.
- Ver também o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia — Cuidado e manejo odontológico.

7.9 | Epistaxe

- Um sangramento no nariz (epistaxe) pode ocorrer com um ferimento ou irritação da membrana mucosa nasal.
- Hemofílicos podem apresentar sangramentos nasais frequentes e prolongados que podem representar incômodos menores ou eventos importantes que exigem atendimento médico em um hospital ou pronto-socorro.
- Geralmente a terapia de reposição de fatores de coagulação não é necessária, a não ser que o sangramento seja grave ou recorrente.^{28,29}

Recomendação 7.9.1:

- **Em pacientes hemofílicos com epistaxe, a cabeça deve ser elevada e uma compressão fria deve ser aplicada à área de Little no nariz. CB**

Recomendação 7.9.2:

- **Em pacientes hemofílicos com epistaxe, o tamponamento nasal deve ser evitado porque pode causar sangramento quando removido. Entretanto, na prática, o tamponamento nasal é amplamente usado. CB**

Recomendação 7.9.3:

- **Em pacientes hemofílicos com epistaxe, uma gaze embebida em um agente antifibrinolítico pode ser usada além da terapia de reposição de fatores de coagulação. CB**
- Pacientes com epistaxe aguda devem receber tratamento de primeiros-socorros do seguinte modo:
 - Colocar a cabeça do paciente posicionada para a frente para evitar a deglutição de sangue e fazer o paciente assoar com delicadeza os coágulos

mais delgados.

- Aplicar uma pressão firme e contínua com uma gaze embebida em água gelada no septo nasal anterior, ou seja, na área de Little, por 5–10 minutos.
- Um agente antifibrinolítico aplicado localmente usando uma gaze embebida é útil.
- O tamponamento nasal está contraindicado porque o revestimento endotelial vascular é destruído após a remoção do material de tamponamento, dificultando a hemostasia. A cauterização constitui uma alternativa eficaz.
- Para uma epistaxe especificamente relacionada a alergias, infecções respiratórias superiores ou alterações sazonais, administrar anti-histamínicos e descongestionantes, se indicados.
- Para uma epistaxe causada por infecção, administrar antibióticos, se indicados.
- Se a epistaxe for prolongada ou ocorrer com frequência, avaliar a presença de anemia e tratar de modo apropriado.
- Para pacientes com epistaxes graves e recorrentes, uma consulta a um especialista e medidas preventivas são recomendadas. A consulta a um otorrinolaringologista é aconselhável se a epistaxe for persistente ou recorrente.
- Em casos graves ou persistentes, a oclusão terapêutica do suprimento arterial para o nariz pode estar indicada.
- As medidas preventivas para reduzir o risco de epistaxe incluem:
 - o aumentar a umidade do ambiente;
 - o aplicar géis (por ex., vaselina ou gotas/gel de solução fisiológica) na mucosa nasal para preservar a umidade ou administrar um spray de solução fisiológica;
 - o aderir às medicações prescritas, como anti-histamínicos, descongestionantes e antibióticos, conforme as orientações.

Recomendação 7.9.4:

- **Em pacientes hemofílicos com epistaxe persistente, os sinais vitais e os níveis de hemoglobina devem ser monitorados até o sangramento acabar (geralmente dentro de 24–48 horas). CB**

Recomendação 7.9.5:

- **Em pacientes hemofílicos com epistaxe recorrente, a patologia subjacente deve ser identificada e tratada imediatamente. Descongestionantes e anti-histamínicos devem ajudar se o sangramento estiver relacionado a uma alergia e antibióticos devem ser administrados se o sangramento estiver relacionado a uma infecção. CB**

7. 10 | Lacerações e escoriações

- Lacerações e escoriações são sangramentos externos causados por cortes ou arranhões superficiais ou profundos na superfície da pele.
- Lacerações superficiais devem ser tratadas com medidas de primeiros-socorros.
- Para lacerações profundas, elevar o nível do fator do paciente e então suturar a ferida, se apropriado.²⁸⁻³⁰ (Ver a Tabela 7-2.)

Recomendação 7.10.1:

- **Em pacientes hemofílicos com lacerações e abrasões, a terapia de reposição de fatores de coagulação deve ser administrada e as feridas devem ser suturadas imediatamente, se apropriado, após consulta aos cirurgiões apropriados. CB**
- Uma cobertura hemostática deve ser considerada para a remoção da sutura, se o risco de sangramento for considerado alto.

7. 11 | Hemorragia em tecidos moles

- Uma hemorragia em tecidos moles (hematoma) ocorre nos músculos, ligamentos, tendões e espaços subcutâneos.
- As lesões comuns dos tecidos moles costumam ser causadas por entorses ou distensões, uma pancada que provoque uma contusão ou uso excessivo de uma parte do corpo específica. Os sintomas dependem do local da hemorragia.
- A terapia de reposição de fatores de coagulação pode não ser necessária para a maioria dos sangramentos superficiais em tecidos moles. A aplicação de uma pressão firme e gelo pode ser útil.
- Uma hemorragia em um compartimento aberto, como o espaço retroperitoneal, escroto, nádegas ou coxas, pode provocar uma grande perda sanguínea. Se houver suspeita dessa situação, é necessária uma terapia de reposição de fatores de coagulação imediata para diminuir o sangramento, assim como gelo e tratamento adjunto para reduzir a dor, o metabolismo do tecido, o edema e a inflamação.¹³
- Avaliar a gravidade da hemorragia do paciente e um possível envolvimento neurovascular distal. Descartar um possível trauma em espaços que contenham os órgãos vitais, como a cabeça ou o abdômen.
- A avaliação contínua deve ser considerada para evitar a síndrome compartimental.^{28,29}

- Monitorar regularmente os níveis de hemoglobina e os sinais vitais até que o sangramento tenha parado e/ou a função seja restaurada.
- Ver também o Capítulo 10: Complicações Musculoesqueléticas.

7. 12 | Padrões de prática em reposição de CFC

- Os níveis plasmáticos máximos desejados de fator mostrados na Tabela 7-2 refletem a variação da prática na comunidade e fazem parte das diretrizes da WFH desde 2005. Durante esse longo período, eles ajudaram a orientar os cuidados clínicos, assim como as pesquisas, particularmente para hemostasia cirúrgica, sem o relato de quaisquer preocupações de segurança. São necessárias mais pesquisas para avaliar essas práticas de modo mais crítico.

TABELA 7-2 Padrões de prática: níveis plasmáticos máximos de fatores e duração da administração

Tipo de hemorragia	Hemofilia A				Hemofilia B			
	Padrão de prática com dose mais baixa		Padrão de prática com dose mais alta		Padrão de prática com dose mais baixa		Padrão de prática com dose mais alta	
	Nível máximo do fator (UI/dL)	Duração do tratamento (d)	Nível máximo do fator (UI/dL)	Duração do tratamento (d)	Nível máximo do fator (UI/dL)	Duração do tratamento (d)	Nível máximo do fator (UI/dL)	Duração do tratamento (d)
Articular	10-20	1-2 ^a	40-60	1-2 ^a	10-20	1-2 ^a	40-60	1-2 ^a
Muscular superficial/ sem comprometimento NV (exceto iliopsoas)	10-20	2-3 ^a	40-60	2-3 ^a	10-20	2-3 ^a	40-60	2-3 ^a
Iliopsoas ou músculo profundo com lesão NV ou perda sanguínea substancial								
Inicial	20-40	1-2	80-100	1-2	15-30	1-2	60-80	1-2
Manutenção	10-20	3-5 ^b	30-60	3-5 ^b	10-20	3-5 ^b	30-60	3-5 ^b
Intracraniana								
Inicial	50-80	1-3	80-100	1-7	50-80	1-3	60-80	1-7
Manutenção	20-40 30-50	8-14 4-7	50 -	8-21 -	20-40 30-50	8-14 4-7	30 -	8-21 -
Garganta e pescoço								
Inicial	30-50	1-3	80-100	1-7	30-50	1-3	60-80	1-7
Manutenção	10-20	4-7	50	8-14	10-20	4-7	30	8-14
Gastrointestinal								
Inicial	30-50	1-3	80-100	7-14	30-50	1-3	60-80	7-14
Manutenção	10-20	4-7	50		10-20	4-7	30	
Renal	20-40	3-5	50	3-5	15-30	3-5	40	3-5
Laceração profunda	20-40	5-7	50	5-7	15-30	5-7	40	5-7
Cirurgia (grande porte)								
Pré-operatório	60-80		80-100		50-70		60-80	
Pós-operatório	30-40 20-30 10-20	1-3 4-6 7-14	60-80 40-60 30-50	1-3 4-6 7-14	30-40 20-30 10-20	1-3 4-6 7-14	40-60 30-50 20-40	1-3 4-6 7-14
Cirurgia (pequeno porte)								
Pré-operatório	40-80		50-80		40-80		50-80	
Pós-operatório	20-50	1-5 ^c	30-80	1-5 ^c	20-50	1-5 ^c	30-80	1-5 ^c

Observações: Nesta tabela, os níveis máximos desejados de fator na reposição de CFC, mostrados para o tratamento de hemorragias em diferentes locais anatômicos, representam as faixas nos padrões de prática global que dependem dos recursos disponíveis. Acima de tudo, deve-se reconhecer que o objetivo desse tratamento é o controle efetivo do sangramento e ele deve ser o mesmo em todas as partes do mundo. Níveis mais baixos de reposição de CFC exigem uma observação muito mais atenta para avaliar a eficácia do controle do sangramento, possivelmente com maior chance de exigir uma reposição de CFC adicional para obter o nível plasmático pretendido, assim como os resultados hemostáticos e musculoesqueléticos.

Abreviações: CFC: concentrado do fator de coagulação; NV: neurovascular.

^a Pode ser mais longa se a resposta for inadequada.

^b Às vezes é mais longa como profilaxia secundária durante a fisioterapia.

^c Dependendo do procedimento; o número de doses depende da meia-vida do CFC usado.

REFERÊNCIAS

1. Mahlangu J , Oldenburg J , Paz-Priel I , et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors . *N Engl J Med* . 2018 ; 379 (9) : 811 - 822 .
2. Oldenburg J , Mahlangu JN , Kim B , et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors . *N Engl J Med* . 2017 ; 377 (9) : 809 - 818 .
3. Blanchette VS , Key NS , Ljung LR , et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH . *J Thromb Haemost* . 2014 ; 12 (11) : 1935 - 1939 .
4. Berntorp E . Importance of rapid bleeding control in haemophilia complicated by inhibitors . *Haemophilia* . 2011 ; 17 (1) : 11 - 16 .
5. Aronstam A , Wassef M , Hamad Z , Cartledge J , McLellan D . A double- blind controlled trial of two dose levels of factor VIII in the treatment of high risk haemarthroses in haemophilia A . *Clin Lab Haematol* . 1983 ; 5 (2) : 157 - 163 .
6. Aronstam A , Wassef M , Choudhury DP , Turk PM , McLellan DS . Double- blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A . *Lancet* . 1980 ; 1 (8161) : 169 - 171 .
7. Hermans C , De Moerloose P , Fischer K , et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations . *Haemophilia* . 2011 ; 17 (3) : 383 - 392 .
8. Mathews V , Viswabandya A , Baidya S , et al. Surgery for hemophilia in developing countries . *Semin Thromb Hemost* . 2005 ; 31 (5) : 538 - 543 .
9. Rattray B , Nugent DJ , Young G . Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia . *Haemophilia* . 2006 ; 12 (5) : 514 - 517 .
10. Tsoukas C , Eyster ME , Shingo S , et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy . *Blood* . 2006 ; 107 (5) : 1785 - 1790 .
11. Eyster ME , Asaad SM , Gold BD , Cohn SE , Goedert JJ , Second Multicenter Hemophilia Study Group . Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non- steroidal anti- inflammatory drugs . *Haemophilia* . 2007 ; 13 (3) : 279 - 286 .
12. Stephensen D , Bladen M , McLaughlin P . Recent advances in musculoskeletal physiotherapy for haemophilia . *Ther Adv Hematol* . 2018 ; 9 (8) : 227 - 237 .
13. Lobet S , Hermans C , Lambert C . Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas . *J Blood Med* . 2014 ; 5 : 207 - 218 .
14. Forsyth AL , Zourikian N , Valentino LA , Rivard GE . The effect of cooling on coagulation and haemostasis: should “Ice” be part of treatment of acute haemarthrosis in haemophilia? *Haemophilia* . 2012 ; 18 (6) : 843 - 850 .
15. Gilbert MS . Musculoskeletal complications of haemophilia: the joint . *Haemophilia* . 2000 ; 6 (Suppl 1) : 34 - 37 .
16. Blamey G , Forsyth A , Zourikian N , et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective . *Haemophilia* . 2010 ; 16 (Suppl 5) : 136 - 145 .
17. Gomis M , Querol F , Gallach JE , Gonzalez LM , Aznar JA . Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review . *Haemophilia* . 2009 ; 15 (1) : 43 - 54 .
18. Heijnen L , Buzzard BB . The role of physical therapy and rehabilitation in the management of hemophilia in developing countries . *Semin Thromb Hemost* . 2005 ; 31 (5) : 513 - 517 .
19. Ingram GI , Mathews JA , Bennett AE . Controlled trial of joint aspiration in acute haemophilic haemarthrosis . *Ann Rheum Dis* . 1972 ; 31 (5) : 423 .
20. Rodriguez-Merchan EC . Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia . *Haemophilia* . 2012 ; 18 (1) : 8 - 16 .
21. Srivasatava N , Shwarupa S , Bhagyawant SS . Comparative study on the anti- termite, antimicrobial and antioxidant activity of leaf and root extracts of *Pothos aurea* (*Epipremnum aureum* L.) . *JPRCP* . 2011 ; 1 (2) : 1 - 11 .
22. Ljung RC . Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B . *Br J Haematol* . 2008 ; 140 (4) : 378 - 384 .
23. Nakar C , Cooper DL , DiMichele D . Recombinant activated factor VII safety and efficacy in the treatment of cranial haemorrhage in patients with congenital haemophilia with inhibitors: an analysis of the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry (2004- 2008) . *Haemophilia* . 2010 ; 16 (4) : 625 - 631 .
24. Witmer CM , Manno CS , Butler RB , Raffini LJ . The clinical management of hemophilia and head trauma: a survey of current clinical practice among pediatric hematology/ oncology physicians . *Pediatr Blood Cancer* . 2009 ; 53 (3) : 406 - 410 .
25. Traivaree C , Blanchette V , Armstrong D , Floros G , Stain AM , Carcao MD . Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period— the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding . *Haemophilia* . 2007 ; 13 (5) : 552 - 559 .
26. Patiroglu T , Ozdemir MA , Unal E , et al. Intracranial hemorrhage in children with congenital factor deficiencies . *Childs Nerv Syst* . 2011 ; 27 (11) : 1963 - 1966 .
27. Zanon E , Iorio A , Rocino A , et al. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors . *Haemophilia* . 2012 ; 18 (1) : 39 - 45 .

28. Singleton T , Kruse-Jarres R , Leissinger C . Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease . J Emerg Med . 2010 ; 39 (2): 158 - 165 .
29. Bush MT , Roy N . Hemophilia emergencies . J Emerg Nurs . 1995 ; 21 (6): 531 - 538 ; quiz 538-540.
30. Guthrie TH Jr , Sacra JC . Emergency care of the hemophiliac patient . Ann Emerg Med . 1980 ; 9 (9): 476 - 479 .
31. Kouides PA , Fogarty PF . How do we treat: upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia . Haemophilia . 2010 ; 16 (2): 360 - 362 .
32. Mittal R , Spero JA , Lewis JH , et al . Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia . Gastroenterology . 1985 ; 88 (2): 515 - 522 .
33. Quon DV , Konkle BA . How we treat: haematuria in adults with haemophilia . Haemophilia . 2010 ; 16 (4): 683 - 685 .
34. Ghosh K , Jijina F , Mohanty D . Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia . Eur J Haematol . 2003 ; 70 (6): 410 - 412 .
35. Kane MJ , Silverman LR , Rand JH , Paciucci PA , Holland JF . Myonecrosis as a complication of the use of epsilon aminocaproic acid: a case report and review of the literature . Am J Med . 1988 ; 85 (6): 861 - 863 .
36. Mannucci PM . Hemostatic drugs . N Engl J Med . 1998 ; 339 (4): 245 - 253 .

INFORMAÇÕES DE SUPORTE

Outras informações de suporte podem ser encontradas on-line na seção Informações de Suporte.



INIBIDORES DO FATOR DE COAGULAÇÃO

Margaret V. Ragni¹ | Erik Berntorp² | Manuel Carcao³ | Carmen Escuriola Ettingshausen⁴ | Augustas Nedzinkas⁵ | Margareth C. Ozelo⁶ | Enrique D. Preza Hernández⁷ | Andrew Selvaggi⁸ | H. Marijke van den Berg⁹ | Glenn F. Pierce¹⁰ | Alok Srivastava¹¹

1. Divisão de Hematologia/Oncologia, Departamento de Medicina, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pensilvânia, EUA
2. Malmö Centre for Trombosis and Haemostasis, Lund University, Malmö, Suécia
3. Departamento de Pediatria, University of Toronto, Divisão de Hematologia/Oncologia, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canadá
4. Haemophilia Centre Rhein Main, Frankfurt-Mörfelden, Alemanha
5. Ariogala, Lituânia
6. INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP, Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brasil
7. Cidade do México, México
8. Melbourne, Austrália
9. PedNet Haemophilia Research Foundation, Baarn, Países Baixos
10. Federação Mundial de Hemofilia, Montreal, QC, Canadá
11. Departamento de Hematologia, Christian Medical College, Vellore, Índia

Todas as declarações identificadas como recomendações são baseadas em consenso, o que é indicado por CB.

Este capítulo descreve a formação de inibidores, uma das complicações mais sérias no tratamento da hemofilia, e fornece as principais definições e orientações sobre a triagem, testes e tratamento de inibidores. O manejo de inibidores na hemofilia A e inibidores na hemofilia B é discutido separadamente devido às diferenças na incidência e tratamento de inibidores.

Todas as recomendações sobre o uso de produtos neste capítulo são realizadas com a suposição de que um produto específico esteja disponível em um país, região ou sistema de saúde em particular.

8.1 | Introdução

- Os “inibidores” em hemofilia são anticorpos IgG contra o fator de coagulação VIII (FVIII) ou fator IX (FIX) exógenos que neutralizam a função dos concentrados de fatores de coagulação (CFCs) infundidos.¹ Os inibidores são detectados e quantificados pelo ensaio de Bethesda modificado por Nijmegen.
- Deve-se suspeitar da presença de novos inibidores em qualquer paciente com hemofilia que não apresente uma resposta clínica à terapia de reposição de CFC, em particular em pacientes com resposta prévia. (Ver 8.2 Triagem de inibidores, a seguir.)
- Os inibidores são encontrados com mais frequência em pacientes com doença grave que naqueles com hemofilia moderada ou leve, e com mais frequência em pacientes com hemofilia A que naqueles com hemofilia B. O controle de sangramentos representa

um desafio maior em pacientes hemofílicos com inibidores que naqueles sem inibidores. Os inibidores de FVIII ou FIX estão associados a um maior ônus da doença, incluindo um maior risco de complicações musculoesqueléticas, dor, limitações físicas e dificuldades no tratamento, que podem afetar a função física, a capacidade para atividades físicas e a qualidade de vida dos pacientes.

- Além disso, a resposta imunológica a produtos de FVIII e FIX é pouco compreendida e, na ausência de evidências, ainda existem áreas de informações em desenvolvimento e às vezes ambíguas ou conflitantes sobre o manejo de inibidores.
- Além disso, embora estejam surgindo novos tratamentos e estratégias para o tratamento e erradicação de inibidores que podem oferecer benefícios, os resultados clínicos em longo prazo ainda são desconhecidos.
- Existem diferenças significativas entre a hemofilia A e a hemofilia B em relação à incidência, manejo e resposta dos inibidores à indução de tolerância imunológica (ITI) e agentes hemostáticos alternativos. Portanto, neste capítulo, os inibidores de hemofilia A e os inibidores de hemofilia B são discutidos separadamente.

Educação do paciente/cuidador

- A educação contínua e o suporte psicossocial do paciente e do cuidador na família são componentes essenciais no manejo de pacientes hemofílicos com inibidores, devido à complexidade e aos desafios

desta complicação séria. É crucial que os médicos, pacientes, cuidadores e a equipe do centro para tratamento de hemofilia mantenham uma boa comunicação por meio de um plano de cuidados bem coordenado.

8.2 | Triagem de Inibidores

- Os inibidores são medidos pelo ensaio de Bethesda ou o ensaio de Bethesda modificado por Nijmegen.^{2,3}
- A definição de um inibidor positivo corresponde a um título de Bethesda > 0,6 unidades Bethesda (BU) para FVIII e ≥ 0,3 BU para FIX.^{1,4}
- A medição dos inibidores pode ser realizada durante a terapia de reposição por ensaios que utilizam técnicas de tratamento térmico.⁵ (Ver o Capítulo 3: Diagnóstico e Monitoramento Laboratorial - Testes laboratoriais de coagulação - Teste de inibidores.)
- Um inibidor de baixa resposta é um inibidor < 5,0 BU, enquanto um inibidor de alta resposta é um inibidor ≥ 5,0 BU.
- Os inibidores de baixa resposta tendem a ser transitórios; um inibidor transitório é definido como um inibidor positivo que cai abaixo do limiar da definição dentro de 6 meses após a documentação inicial sem qualquer alteração do regime terapêutico e apesar do ataque antigênico com CFCs.¹ Uma suspeita de inibidor deve ser confirmada por testes laboratoriais repetidos, documentando pouca recuperação e/ou meia-vida (t_{1/2}) reduzida do fator inferior a 6 horas na hemofilia A (no caso de CFCs de FVIII de meia-vida padrão 6) e 9 horas na hemofilia B (no caso de CFCs de FIX de meia-vida padrão).⁷
- Os inibidores de alta resposta tendem a ser persistentes e podem diminuir ou tornar-se indetectáveis após um longo período sem exposição a CFC; contudo, eles aumentam 3-5 dias após a reintrodução de CFCs (resposta anamnésica).⁸
- É essencial detectar precocemente os inibidores para garantir o tratamento apropriado. Pelo menos metade dos casos de inibidores é detectada pela triagem de rotina de inibidores após exposições iniciais a CFCs, enquanto o restante é detectado após a ocorrência de uma resposta clínica inadequada à terapia de reposição de CFC (ou seja, quando a recuperação e/ou a meia-vida do fator não são as esperadas) durante o tratamento ou prevenção de um sangramento.⁹
- Os testes de inibidores devem ser realizados antes de uma cirurgia de grande porte e se houver uma resposta menor que a ideal à terapia de reposição de CFC no período pós-operatório^{7,10,11} e também em qualquer paciente que não responda à terapia de

reposição de CFC adequada após uma resposta no passado^{7,12-14}. (Ver a Tabela 8-1.)

TABELA 8-1 Indicações para o teste de inibidores

• Após exposição inicial ao fator
• Após exposição intensa ao fator, por ex., exposição diária por mais de 5 dias ^{7,15}
• Sangramentos recorrentes ou sangramentos em articulações-alvo, apesar de uma terapia de reposição de CFC adequada ^{7,12-14}
• Ausência de resposta à terapia de reposição de CFC adequada ^{7,12,14}
• Recuperação ou meia-vida do fator menores que as esperadas após a terapia de reposição de CFC ^{7,12-14}
• Resposta clínica ou laboratorial menor que ideal à terapia de reposição de CFC ⁹
• Antes de uma cirurgia ^{1,7,11}
• Resposta pós-operatória menor que a ideal à terapia de reposição de CFC ^{7,12-14}

Abreviação: CFC: concentrado do fator de coagulação.

- É particularmente importante realizar a triagem de inibidores de rotina durante o período de maior risco de desenvolvimento de inibidores, pelo menos a cada 6-12 meses após o início da terapia de reposição de CFC e anualmente a partir de então. Embora alguns autores preconizem uma triagem mais frequente, isto ainda é controverso, com poucos dados que confirmem o benefício dessa abordagem.
- A triagem deve ser realizada em qualquer paciente, independentemente da idade ou gravidade da doença, que receba tratamento intensivo (ou seja, por mais de 5 dias consecutivos)^{7,15} e dentro de 4 semanas após a última infusão.
- Ver também 8.3 Hemofilia A e inibidores de FVIII — Incidência de inibidores e 8.4 Hemofilia B e inibidores de FIX — Incidência de inibidores, a seguir, e o Capítulo 3: Diagnóstico e Monitoramento Laboratorial — Testes laboratoriais de coagulação — Teste de inibidores.

Recomendação 8.2.1:

- **Para pacientes com hemofilia A recém-diagnosticada, a WFH recomenda triagem regular de inibidores no mínimo a cada 6–12 meses e então anualmente.**
- **OBSERVAÇÃO:** Em geral, uma triagem mais frequente deve ser considerada para sangramentos recorrentes ou em articulações-alvo que ocorram apesar da reposição de fator padrão.

- **OBSERVAÇÃO:** Esta recomendação valoriza mais o diagnóstico precoce de inibidores em pacientes com hemofilia grave e o diagnóstico tardio na vida adulta em pacientes com doença menos grave, como após uma exposição intensiva a concentrado do fator de coagulação, por exemplo, após uma cirurgia.
- **OBSERVAÇÃO:** A necessidade de coletas de sangue frequentes foi considerada em relação à possível morbidade de sangramentos não controlados ou de risco à vida. CB

Recomendação 8.2.2:

- Para pacientes com hemofilia A que receberem concentrado do fator de coagulação por mais de 5 dias consecutivos, a WFH sugere a triagem de inibidores dentro de 4 semanas após a última infusão. CB

Recomendação 8.2.3:

- Para pacientes com hemofilia A que apresentem uma resposta insatisfatória ou ausente à terapia de reposição de fatores de coagulação adequada ou que apresentem uma recuperação ou meia-vida do fator menor que a esperada, a WFH sugere a triagem de inibidores. CB

Recomendação 8.2.4:

- Para pacientes com hemofilia A submetidos a cirurgia, a WFH sugere a triagem de inibidores no pré-operatório para determinar se há a presença de um inibidor que, se presente, pode exigir um tratamento que não contenha FVIII. CB

Recomendação 8.2.5:

- Para pacientes com hemofilia B recém-diagnosticada, a WFH recomenda a triagem regular de inibidores no mínimo a cada 6–12 meses e então anualmente.
- **OBSERVAÇÃO:** Em geral, uma triagem de inibidores mais frequente deve ser considerada quando ocorrerem sangramentos recorrentes ou em articulações-alvo apesar da reposição de fator adequada.
- **OBSERVAÇÃO:** Uma vez que a incidência de inibidores é muito menor na hemofilia B que na hemofilia A, a experiência e as evidências são limitadas.
- **OBSERVAÇÃO:** Esta recomendação valoriza mais o diagnóstico precoce de inibidores para evitar sangramentos não controlados e complicações hemorrágicas. A necessidade de coletas de sangue frequentes foi considerada em relação à possível morbidade de sangramentos não controlados ou de risco à vida. CB

Recomendação 8.2.6:

- Para pacientes com hemofilia B que forem tratados com concentrado do fator de coagulação por mais de 5 dias consecutivos, a WFH sugere a triagem de inibidores dentro de 4 semanas após a última infusão. CB

Recomendação 8.2.7:

- Para pacientes com hemofilia B que não responderem à terapia de reposição de fatores de coagulação adequada ou apresentarem uma recuperação ou meia-vida do fator menor que a esperada, a WFH sugere a triagem de inibidores. CB

Recomendação 8.2.8:

- Para pacientes com hemofilia B que desenvolverem uma reação alérgica ao tratamento com FIX, incluindo anafilaxia ou síndrome nefrótica, a WFH sugere a triagem de inibidores para determinar se um inibidor está presente. CB

Recomendação 8.2.9:

- Para pacientes com hemofilia B grave submetidos a uma cirurgia de grande porte, a WFH sugere a triagem pré-operatória de inibidores. CB

8.3 | Hemofilia A e inibidores de FVIII

Fatores de risco genéticos e ambientais

- Inibidores são encontrados com mais frequência em indivíduos com hemofilia A grave que naqueles com as formas moderadas ou leves da doença.
- Outros fatores de risco para a formação de inibidores na hemofilia A incluem história familiar de inibidores, ascendência negra africana, ascendência hispânica, variantes genéticas como tipo de mutação e genes reguladores imunológicos polimórficos e exposição de alta intensidade ao fator (por ex., terapia de reposição de CFC intensiva para uma hemorragia precoce grave, sangramento no sistema nervoso central, cirurgia ou trauma).^{6,9,10,12,14-20} (Ver a Tabela 8-2.)
- O tipo do produto (ou seja, CFCs de FVIII derivados de plasma com ou sem fator de von Willebrand ou CFCs de FVIII recombinantes) podem contribuir para o risco de inibidores em pacientes com hemofilia A; contudo, isto não é bem compreendido e continua controverso.^{6,16,21}

Incidência de inibidores

- Os anticorpos inibidores se desenvolvem com uma incidência cumulativa de aproximadamente 30% entre pacientes com hemofilia A sem tratamento prévio,^{16,22} dos quais 79% ocorrem nas primeiras 20 exposições e os outros 21% nas primeiras 75 exposições.²² Uma exposição é definida como qualquer período de 24 horas no qual um produto contendo FVIII/FIX seja administrado.^{1,22}
- As taxas de inibidores variam por estudo e podem ser subestimadas em estudos onde nem todos os participantes sejam pacientes sem tratamento prévio (PUPs) e onde o acompanhamento seja incompleto.⁶
- A incidência de inibidores em pacientes com hemofilia A leve e moderada corresponde a 5%-10%, menor que naqueles com hemofilia grave. Esses inibidores normalmente ocorrem em uma idade mais avançada e geralmente após exposição intensiva a FVIII, por ex., para cirurgia ou sangramentos graves.^{12,23} Na maioria dos casos, estes são inibidores de baixa resposta; inibidores de alta resposta são menos comuns nesses pacientes.²⁴
- A maioria dos casos de hemofilia A leve e moderada é causada por mutações missense que, em geral, estão associadas a uma baixa taxa de desenvolvimento de inibidores, embora existam algumas exceções.²⁵

Ônus da doença

- Crianças e adultos com inibidores de FVIII persistentes normalmente apresentam maiores taxas de hospitalização,²⁵ maiores custos do tratamento¹⁹ e maiores taxas de mortalidade que aqueles sem inibidores.²⁶ O desenvolvimento de novas terapias de reposição não relacionadas a fatores pode reduzir esse ônus no futuro.
- As manifestações hemorrágicas em pacientes com hemofilia A leve e moderada com inibidores são predominantemente mucocutâneas, urogenitais e gastrointestinais, lembrando os sintomas hemorrágicos em pacientes com hemofilia A adquirida (decorrente de autoanticorpos contra FVIII).¹⁹ Como consequência, o risco de complicações graves ou até mesmo morte em decorrência de um sangramento grave ainda pode ser significativo nesses pacientes. A taxa de mortalidade relatada entre pacientes com hemofilia A leve e moderada com inibidores é cinco vezes maior que entre aqueles sem inibidores.²⁶
- Apesar da disponibilidade de terapias de reposição não relacionadas a fatores para pacientes hemofílicos que desenvolvem inibidores, existe um consenso de que os pacientes com inibidores devem realizar uma tentativa de ITI, quando possível, para erradicar o inibidor.²⁷

TABELA 8-2 Possíveis fatores de risco para inibidores

• Raça ^{9,10,15}
• História familiar ^{9,10,15}
• Genótipo, genes reguladores imunológicos ^{9,16,17,20,25}
• Gravidade da hemofilia ^{9,10,12,14,19,25}
• Intensidade da reposição de CFC ^{9,12,14-16,18,20}
• Tipo de CFC ^{6,16,21}

Abreviação: CFC: concentrado do fator de coagulação.

- A disponibilidade de terapias de reposição não relacionadas a fatores (por ex., emicizumabe) efetivas na prevenção de sangramento em pacientes com inibidores de FVIII trouxe dúvidas se esses agentes devem ser usados antes, durante, após ou no lugar da ITI. Entretanto, isto ainda é controverso porque os dados existentes são insuficientes para solucionar estas questões.

Manejo de sangramento

- O manejo de um sangramento em pacientes hemofílicos com inibidores deve ser realizado após consulta a um centro para tratamento de hemofilia e uma equipe com experiência no tratamento de inibidores.^{7,28} (Ver a Tabela 8-3.)
- A escolha do produto terapêutico deve ser baseada no título do inibidor, resposta clínica ao produto, local e natureza do sangramento^{7,29} e disponibilidade do produto no país.

Recomendação 8.3.1:

- **Para pacientes com hemofilia A e inibidores de FVIII que desenvolverem um sangramento agudo, a WFH recomenda que o tratamento seja baseado na característica de baixa resposta ou alta resposta do inibidor. CB**

Opções terapêuticas para pacientes com inibidores de FVIII

Terapia de reposição de CFC

- Para inibidores de baixa resposta, a terapia de reposição de CFC de FVIII é preferida em sangramentos agudos se forem obtidos níveis de fator mensuráveis.^{7,29,30} É necessário um monitoramento cuidadoso da eficácia clínica, já que podem ser necessárias doses mais altas para obter a hemostasia.
- Na ausência de um algoritmo posológico racional e

validado, a seguinte fórmula é usada para estimar a quantidade de FVIII necessária como dose de ataque para neutralizar o inibidor 31:

– o [peso corporal (kg) × 80 × [(1 – hematócrito) × título do anticorpo (BU)]

- Um adicional de 50 UI/kg acima da dose de ataque calculada é acrescentado para obter uma atividade de FVIII mensurável.³¹
- Os níveis de FVIII devem ser medidos 15 minutos após a conclusão do bolus e um ajuste é necessário para obter os níveis pretendidos porque existe uma variação individual substancial.³¹
- Para inibidores de alta resposta, o tratamento com um agente de bypass (fator VIIa recombinante ativado [rFVIIa] ou concentrado de complexo de protrombina ativado [aPCC]) ou FVIII porcino deve ser empregado para tratar sangramentos.

Recomendação 8.3.2:

- Para pacientes com hemofilia A e inibidores que apresentem sangramentos agudos, a WFH recomenda o concentrado de FVIII para aqueles com inibidores de baixa resposta e um agente de bypass (fator VIIa recombinante [rFVIIa] ou concentrado de complexo de protrombina ativado [aPCC]) para aqueles com inibidores de alta resposta.
- **OBSERVAÇÃO:** Em pacientes que estejam recebendo tratamento não relacionado a fatores para profilaxia (por ex., emicizumabe), a WFH prefere rFVIIa ao aPCC devido ao risco de microangiopatia trombótica quando aPCC é usado com emicizumabe.
- **OBSERVAÇÃO:** Em pacientes que estejam recebendo emicizumabe e receberem concentrado de FVIII, a WFH recomenda ensaios cromogênicos de FVIII de reagente bovino (FX bovino no reagente do kit) para medir a atividade plasmática de FVIII:C e os níveis de título do inibidor.
- **OBSERVAÇÃO:** É importante ter cautela ao usar rFVIIa em pacientes que estejam recebendo emicizumabe e apresentem fatores de risco para trombose (por ex., tromboembolismo venoso progressivo, obesidade, tabagismo, infecção crônica, inflamação) devido ao risco de infarto agudo do miocárdio sem supradesnívelamento do segmento ST (não-IMSST) e embolia pulmonar. CB
- Para pacientes com inibidores de alta resposta cujos títulos tenham diminuído até níveis baixos ou não detectáveis, a reposição de CFC de FVIII padrão pode ser usada em uma emergência por até 3–5 dias, com administração mais frequente devido à meia-vida mais curta, até que ocorra uma resposta anamnésica. Quando esta ocorrer, o tratamento

subsequente com CFCs de FVIII normalmente já não será efetivo^{7,29} e o tratamento com um agente de bypass será necessário. Isto destaca a necessidade do monitoramento atento de FVIII.

- A terapia de substituição de fator, emicizumabe, está sendo cada vez mais usada para prevenir hemorragia em pacientes com inibidores de FVIII^{32,33}. Esse agente é efetivo para prevenir sangramentos (profilaxia) em pacientes com hemofilia A e inibidores, mas não é indicado para tratar sangramentos. Como consequência, sangramentos agudos requerem o tratamento com CFCs de FVIII (para inibidores de baixa resposta) como descrito acima ou agentes hemostáticos de bypass (para inibidores de alta resposta), como descrito a seguir. Os agentes de bypass convencionais incluem rFVIIa e aPCC, que demonstraram eficácia como profilaxia^{34,35} e para o tratamento de sangramentos.

TABELA 8-3 Tratamento de sangramentos agudos em pacientes com hemofilia A e inibidores

Hemofilia A	Inibidores de baixa resposta	Inibidores de alta resposta
Agente	FVIII ^{31, a}	rFVIIa ou aPCC ^{33,40,47, b} ou FVIII ^{39, c}
Monitoramento	Ensaio da atividade de FVIII (FVIII:C)	Tromboelastografia ou ensaio de geração de trombina ^{46, d}

Abreviações: aPCC: concentrado de complexo de protrombina ativado; FVIII: fator VIII; FVIII:C: atividade de FVIII; rFVIIa: fator VIIa recombinante ativado.

^a Requer doses mais altas e mais frequentes se a meia-vida estiver encurtada.

^b Em pacientes em profilaxia com emicizumabe, aPCC deve ser evitado ou usado com cautela em doses mais baixas devido ao risco de microangiopatia trombótica (advertência de caixa preta). Também é necessária cautela ao usar rFVIIa em pacientes tratados com emicizumabe que apresentem fatores de risco para trombose devido ao risco de infarto do miocárdio ou embolia pulmonar.

^c Em pacientes com inibidores de alta resposta com um baixo título de inibidor no momento, FVIII pode ser considerado, com monitoramento atento para uma resposta anamnésica.

^d O ensaio de geração de trombina não representa o monitoramento mais avançado e não está disponível na maioria dos laboratórios, mas vem sendo cada vez mais usado para avaliar a resposta.

Agentes hemostáticos convencionais de bypass

- O tratamento com agentes de bypass normalmente consiste em uma dose de aPCC ou duas doses de rFVIIa. A eficácia de duas doses de rFVIIa (90–270 µg/kg) ou uma dose de aPCC (75–85 unidades/kg) é comparável no manejo do sangramento articular.³⁶ Notavelmente, porém, alguns pacientes podem responder melhor a um agente que a outro,

destacando a necessidade de individualizar o tratamento.^{30,36} (Ver a Tabela 8-3.)

- Contudo, se a hemostasia não for satisfatória com rFVIIa ou aPCC como agentes únicos, eles podem ser alternados a cada 6 horas.^{37,38} (Ver a Tabela 8-4.)
- O tratamento combinado/sequencial com agentes de bypass só deve ser usado em centros de tratamento que tenham uma vasta experiência no manejo de pacientes hemofílicos com inibidores; é necessário um monitoramento atento para trombose e coagulação intravascular disseminada.
- Estima-se que aPCC provoque uma resposta anamnésica em aproximadamente 30% dos pacientes com inibidores de FVIII devido à presença de FVIII no aPCC.³⁹
- Embora rFVIIa ou aPCC possam ser usados para tratar sangramentos em pacientes com hemofilia A e B com inibidores, existe uma preocupação com o uso de aPCC, que contém FIX, em pacientes com inibidores de FIX que manifestem anafilaxia a FIX. Contudo, este não é um problema para pacientes com inibidores de FVIII.
- **Cuidado:** Trombose ou microangiopatia trombótica podem ocorrer em pacientes que estejam recebendo emicizumabe e também estejam recebendo aPCC.^{33,40} Portanto, aPCC deve ser evitado em pacientes tratados com emicizumabe, exceto em pacientes que não respondam a rFVIIa ou quando rFVIIa não estiver disponível, e com uma dose de aPCC não superior a 50 UI/kg e correspondente a no máximo 100 UI/kg por dia no total.

Recomendação 8.3.3:

- **Para pacientes com hemofilia A e inibidores de baixa resposta que desenvolverem um sangramento agudo, a WFH recomenda um produto contendo FVIII ou, se a resposta hemostática for insatisfatória, a WFH recomenda rFVIIa ou aPCC. Para indivíduos que estejam recebendo profilaxia com emicizumabe e desenvolverem um sangramento agudo, a WFH prefere rFVIIa em relação a aPCC para evitar o risco de microangiopatia trombótica.**
- **OBSERVAÇÃO: É necessária cautela ao usar rFVIIa em pacientes que estejam recebendo emicizumabe e apresentem fatores de risco para trombose (por ex., tromboembolismo venoso progressivo, obesidade, tabagismo, infecção crônica, inflamação) devido ao risco de não-IMSST agudo e embolia pulmonar.**
- **OBSERVAÇÃO: A WFH recomenda ensaios cromogênicos de FVIII à base de reagente bovino (FX bovino no reagente do kit) para medir a atividade plasmática de FVIII:C e os níveis de título do inibidor. CB**

TABELA 8-4 Tratamento sequencial com agentes de bypass, alternando rFVIIa e aPCC³⁷

6h00	90 µg/kg de rFVIIa
9h00	50 U/kg de aPCC
12h00	90 µg/kg de rFVIIa
15h00	50 U/kg de aPCC
18h00	90 µg/kg de rFVIIa
21h00	50 U/kg de aPCC
00h:00	90 µg/kg de rFVIIa
3h00	50 U/kg de aPCC
6h00	90 µg/kg de rFVIIa

Abreviações: aPCC: concentrado de complexo de protrombina ativado; rFVIIa: fator VIIa recombinante.

Recomendação 8.3.4:

- **Para pacientes com hemofilia A e inibidores de FVIII de alta resposta que estejam recebendo emicizumabe e desenvolverem um sangramento agudo, a WFH prefere rFVIIa a aPCC para evitar o risco de microangiopatia trombótica.**
- **OBSERVAÇÃO: Deve-se ter cautela ao usar rFVIIa em pacientes que estejam recebendo emicizumabe e tenham fatores de risco para trombose (por ex., tromboembolismo venoso progressivo, obesidade, tabagismo, infecção crônica, inflamação) devido ao risco de tromboembolismo arterial, por ex., não-IMSST agudo e embolia pulmonar.**
- **OBSERVAÇÃO: A WFH recomenda ensaios cromogênicos de FVIII à base de reagente bovino (FX bovino no reagente do kit) para medir os níveis de atividade plasmática de FVIII:C e o título do inibidor. CB**

Emicizumabe

- A terapia de substituição de fator, emicizumabe, um anticorpo monoclonal biespecífico e mimetizador de FVIII, foi autorizada para prevenção de sangramentos em pacientes com hemofilia A com e sem inibidores. Pacientes em uso de emicizumabe que apresentarem sangramentos agudos necessitam de tratamento episódico com CFCs de FVIII ou agentes hemostáticos de bypass, como descrito anteriormente.
- Vários estudos clínicos de fase 3 e a experiência pós-comercialização mostraram que emicizumabe constitui uma profilaxia eficaz em adultos e crianças com inibidores.^{33,41-43} Uma vez que emicizumabe é injetado por via subcutânea a cada 1, 2 ou 4 semanas, o ônus da profilaxia é muito menor que com agentes de bypass. Emicizumabe reduz a morbidade, complicações e hospitalização e apresenta bom custo-benefício.⁴¹

- A administração da profilaxia com emicizumabe consiste em um período de indução de 3,0 mg/kg/semana durante 4 semanas por injeção subcutânea. Isto é seguido então por 1,5 mg/kg/semana ou esquemas posológicos alternativos, incluindo 3 mg/kg a cada 2 semanas ou 6 mg/kg a cada 4 semanas.⁴¹⁻⁴⁴
- Uma vez que emicizumabe interfere com a mensuração de FVIII:C e inibidores de FVIII usando o ensaio de FVIII em um estágio, um ensaio cromogênico específico usando reagentes bovinos é usado para detectar inibidores de FVIII.^{45,46}

Recomendação 8.3.5:

- **Para pacientes com hemofilia A e inibidores que receberem emicizumabe, a WFH recomenda ensaios cromogênicos bovinos (FX bovino no reagente do kit) para monitorar os níveis de inibidores. CB**
- O monitoramento atento da resposta clínica a emicizumabe e o monitoramento laboratorial dos níveis de título do inibidor é aconselhado com um ensaio cromogênico de Bethesda usando reagentes bovinos.
- Em pacientes que estejam recebendo emicizumabe e apresentem fatores de risco para trombose, por ex., tromboembolismo venoso progressivo, obesidade, tabagismo, infecção crônica ou inflamação, rFVIIa deve ser usado com cautela devido ao possível risco de não-IMSST agudo e embolia pulmonar.⁴⁷

Recomendação 8.3.6:

- **Para pacientes com hemofilia A e inibidores que estejam recebendo emicizumabe, a WFH recomenda o monitoramento clínico atento para trombose, reações adversas e microangiopatia trombótica.**
- **OBSERVAÇÃO: Deve-se ter cautela ao usar rFVIIa em pacientes que estejam recebendo emicizumabe e apresentem fatores de risco para trombose (por ex., tromboembolismo venoso progressivo, obesidade, tabagismo, infecção crônica, inflamação) devido ao risco de não-IMSST agudo e embolia pulmonar. CB**

Recomendação 8.3.7:

- **Uma vez que emicizumabe é usado para prevenir, mas não tratar, sangramentos agudos em pacientes com hemofilia A e inibidores, a WFH recomenda a terapia de reposição de fatores de coagulação para sangramentos agudos. CB**

Recomendação 8.3.8:

- **Para pacientes com hemofilia A e inibidores que**

estejam recebendo emicizumabe e apresentarem um sangramento agudo, a WFH recomenda a terapia de reposição de fatores de coagulação incluindo FVIII para pacientes com inibidores de baixa resposta; a WFH prefere rFVIIa a aPCC para pacientes com inibidores de FVIII de alta resposta devido ao risco de microangiopatia trombótica.

- **OBSERVAÇÃO: Deve-se ter cautela ao usar rFVIIa em pacientes que estejam recebendo emicizumabe e apresentem fatores de risco para trombose (por ex., tromboembolismo venoso progressivo, obesidade, tabagismo, infecção crônica, inflamação) devido ao risco de não-IMSST agudo e embolia pulmonar. CB**

Recomendação 8.3.9:

- **Para pacientes com hemofilia A e inibidores que estejam recebendo emicizumabe e apresentem um sangramento agudo, a WFH prefere rFVIIa a aPCC devido ao risco de microangiopatia trombótica.**
- **OBSERVAÇÃO: A WFH sugere que as advertências de caixa preta para emicizumabe sejam seguidas, mantendo a vigilância conforme novas evidências surgirem.**
- **OBSERVAÇÃO: Deve-se ter cautela ao usar rFVIIa em pacientes que estejam recebendo emicizumabe e apresentem fatores de risco para trombose (por ex., tromboembolismo venoso progressivo, obesidade, tabagismo, infecção crônica, inflamação) devido ao risco de não-IMSST agudo e embolia pulmonar. Os riscos trombóticos podem durar até 6 meses, durante os quais os níveis plasmáticos de emicizumabe podem persistir. CB**

Tratamentos em estudos clínicos

- rFVIIa de meia-vida estendida pode ter um papel no manejo de sangramentos em pacientes hemofílicos com inibidores, embora as investigações tenham sido realizadas in vitro e em estudos clínicos de fases iniciais.^{48,49}
- Tratamentos não relacionados a fatores, como fitusiran, um agente de interferência em RNA em investigação dirigido para antitrombina (siRNA-AT),⁵⁰ e inibidores da via do fator tecidual (anti-TFPI)⁵¹ estão em estudos clínicos sobre a prevenção de sangramentos em pacientes com inibidores. Não se espera que sejam eficazes para o tratamento episódico de sangramentos.

Cirurgia e procedimentos invasivos

- O teste de inibidores em pacientes com hemofilia de todos os tipos de gravidade é aconselhável antes de cirurgias e procedimentos invasivos. Devem

ser tomadas precauções especiais em pacientes hemofílicos com inibidores submetidos a uma cirurgia: a cobertura de fator, o tratamento com agente de bypass e o acompanhamento devem ser determinados e planejados com antecedência.

- O monitoramento atento da resposta clínica ao tratamento com agente de bypass é necessário, com um monitoramento específico da segurança, ou seja, trombose ou coagulopatia de consumo.
- Quando a hemostasia for atingida e mantida com um regime selecionado por 3–5 dias, a posologia desses pode ser reduzida gradualmente ao longo de 1–3 semanas. Contudo, é reconhecido que a dose e o esquema de redução gradual devem ser individualizados para cada paciente, uma vez que há variabilidade na resposta individual ao tratamento com agente de bypass.
- Uma infusão contínua com ajuste da dose representa outra opção em cirurgias e procedimentos invasivos, onde o clearance deve ser calculado todos os dias com um ajuste correspondente da dose.⁵²
- O tratamento com agentes de bypass combinados/sequenciais deve ser considerado em indivíduos com resposta inadequada a um agente de bypass. Foi demonstrado que o uso sequencial (ou seja, alternando rFVIIa e aPCC a cada 3 horas) melhora a eficácia em relação ao tratamento com agente de bypass isolado e permite uma dose diária total mais baixa de aPCC,^{37,38} possivelmente reduzindo o risco trombótico. Os regimes sequenciais devem ser usados somente em centros de tratamento que tenham uma vasta experiência no manejo de pacientes hemofílicos com inibidores, com o monitoramento atento de trombose e coagulação intravascular disseminada. (Ver a Tabela 8-4.)

Recomendação 8.3.10:

- Para pacientes com hemofilia A e inibidores de FVIII de baixa resposta submetidos a uma cirurgia ou um procedimento invasivo, a WFH sugere a administração de uma dose mais alta e mais frequente do produto de FVIII que a usual devido à meia-vida curta de FVIII.
- OBSERVAÇÃO: A WFH também reconhece a infusão contínua de FVIII com ajuste da dose como opção. CB

Recomendação 8.3.11:

- Para pacientes com hemofilia A e inibidores de FVIII de alta resposta submetidos a uma cirurgia ou um procedimento invasivo, a WFH recomenda o tratamento com agente de bypass (rFVIIa ou aPCC) a critério do médico. Se o agente de bypass isolado falhar, o tratamento com agentes de bypass sequenciais, ou seja, rFVIIa alternado com

aPCC, constitui outra abordagem terapêutica. A WFH também recomenda o monitoramento clínico atento para trombose. CB

Recomendação 8.3.12:

- Para pacientes com hemofilia A e inibidores que estejam recebendo emicizumabe submetidos a uma cirurgia ou um procedimento invasivo de grande porte, a WFH recomenda um produto que contenha FVIII para indivíduos com inibidores de baixa resposta. A WFH prefere rFVIIa a aPCC para pacientes com inibidores de alta resposta devido ao risco de microangiopatia trombótica. A WFH não faz recomendações sobre a dose específica, frequência ou duração, já que há dados insuficientes.
- OBSERVAÇÃO: Deve-se ter cautela ao usar rFVIIa em pacientes que estejam recebendo emicizumabe e apresentem fatores de risco para trombose (por ex., tromboembolismo venoso progressivo, obesidade, tabagismo, infecção crônica, inflamação) devido ao risco de não-IMSST agudo e embolia pulmonar. CB

Recomendação 8.3.13:

- Para pacientes com hemofilia A e inibidores que estejam recebendo emicizumabe submetidos a uma cirurgia ou um procedimento invasivo de pequeno porte, a WFH recomenda terapia de reposição de fatores de coagulação em baixa dose ou nenhum tratamento.
- OBSERVAÇÃO: Deve-se ter cautela ao usar rFVIIa em pacientes que estejam recebendo emicizumabe e apresentem fatores de risco para trombose (por ex., tromboembolismo venoso progressivo, obesidade, tabagismo, infecção crônica, inflamação) devido ao risco de não-IMSST agudo e embolia pulmonar. CB

Recomendação 8.3.14:

- Para pacientes com hemofilia A e inibidores que estejam recebendo emicizumabe submetidos a uma cirurgia ou um procedimento invasivo de grande porte, a WFH recomenda o monitoramento clínico atento para trombose, coagulopatia de consumo ou microangiopatia trombótica. CB

Recomendação 8.3.15:

- Para pacientes com hemofilia A e inibidores que utilizem tratamento com um agente de bypass, a WFH recomenda o monitoramento clínico e a consideração de monitoramento laboratorial com testes de geração de trombina e outros testes de coagulação, porém são necessários mais dados para recomendar os últimos. CB

Indução de tolerância imunológica

- A erradicação de inibidores por terapia de indução de tolerância imunológica tem sucesso em 70%–80% dos pacientes com hemofilia A grave.⁵³⁻⁵⁵
- A resposta a ITI pode ser menos favorável em pacientes com hemofilia A moderada/leve.^{7,17}

Recomendação 8.3.16:

- **Para pacientes com hemofilia A que desenvolverem inibidores de baixa resposta persistentes, a WFH sugere que a indução de tolerância imunológica (ITI) seja considerada. CB**
- Uma ITI efetiva é definida como um título de Bethesda persistentemente negativo, acompanhado por farmacocinética normal, incluindo recuperação do fator > 66% e meia-vida > 6 horas para CFCs de FVIII padrão. Quando uma ITI efetiva for obtida, a profilaxia com FVIII pode ser iniciada ou retomada.
- Há um consenso geral de que uma falha de ITI é a incapacidade de obter uma tolerância efetiva dentro de 2–3 anos após o início de um regime de ITI.²⁷

Recomendação 8.3.17:

- **Para pacientes com hemofilia A e inibidores persistentes que não respondem à indução de tolerância imunológica (ITI) ou nunca foram submetidos a ITI, a WFH recomenda a profilaxia com emicizumabe preferencialmente à profilaxia com agente de bypass (rFVIIa ou aPCC), uma vez que emicizumabe é mais eficaz na prevenção de sangramentos e mais simples de administrar, já que é administrado semanalmente e por via subcutânea. CB**
- O momento de início da ITI tem sido um tópico de debate. Dados de registro das décadas de 1990 e 2000 mostraram que o sucesso foi maior quando a ITI foi introduzida em pacientes com baixos títulos do inibidor (< 10 BU). Sendo assim, os médicos adotaram uma política de aguardar até os títulos do inibidor diminuírem para < 10 BU e então iniciar a ITI; porém, mais recentemente, os médicos começaram a introduzir a ITI imediatamente após a detecção do inibidor, independentemente do título, com boa resposta.⁵⁶
- O regime ideal (produto ou dose) para ITI ainda precisa ser definido. No Estudo Internacional de ITI (International ITI Trial), não houve diferenças na eficácia entre um regime de baixa dose/baixa frequência (50 UI/kg de FVIII 3 vezes por semana) e um regime de alta dose/alta frequência (200 UI/kg por dia), porém o regime de baixa dose/baixa frequência precisou de um tempo maior para

obter a tolerância e ocorreram mais sangramentos durante esse período, particularmente nos primeiros 3–6 meses de ITI. Por este motivo, o estudo foi interrompido precocemente,⁵⁷ com a preferência médica subsequente pelo regime de alta dose/alta frequência.

- Durante a ITI, se os pacientes apresentassem sangramentos frequentes, a profilaxia com um agente de bypass (rFVIIa, aPCC) ou profilaxia com emicizumabe poderia ser instituída. A profilaxia com emicizumabe foi associada a uma redução significativamente maior das taxas de sangramento que a profilaxia com agentes de bypass.³³
- Pode ser possível adiar ou evitar a ITI por completo com a profilaxia com emicizumabe, considerando as taxas muito baixas de sangramento observadas com o agente, mas a controvérsia continua e os dados são escassos. (Ver “Opções terapêuticas para pacientes com inibidores de FVIII — Emicizumabe” acima.)
- Existem poucos dados sobre o uso de terapias com fatores de meia-vida estendida ou tratamentos auxiliares não relacionados a fatores para ITI. Os dados preliminares de pequenas séries de casos e estudos de observação mostraram que os CFCs de meia-vida estendida são efetivos em alguns pacientes com inibidores, incluindo aqueles com inibidores de alta resposta e aqueles que não responderam no passado a ITI com CFCs de meia-vida padrão ou nunca foram submetidos a uma indução de tolerância, e podem encurtar a duração da ITI.^{17,59,60} Os dados de uma pequena série de casos constaram que 100 UI/kg de FVIII três vezes por semana mais profilaxia com emicizumabe é seguro e está associado a um declínio no título do inibidor.⁶¹ São necessários estudos randomizados maiores para confirmar esses achados.
- Uma vez que ITI requer infusões frequentes (até uma vez ao dia), ela geralmente requer um bom acesso venoso. Em crianças pequenas com acesso inadequado e/ou veias pequenas, um cateter venoso central (CVC) costuma ser necessário para ITI. Contudo, o uso de CVC está associado a complicações como infecção e/ou trombose. Por esse motivo, emicizumabe, que é administrado por via subcutânea e não requer acesso IV, é considerado uma opção mais simples que a ITI padrão e pode permitir infusões de CFC de FVIII em menor dose/ menor frequência quando usado com ITI ou no lugar da ITI, embora isto não tenha sido comprovado. Isto ainda é controverso porque não existem dados sobre o risco de inibidores se o tratamento com reposição episódica de CFC for necessário para sangramentos agudos durante a profilaxia com emicizumabe.
- Não se sabe se emicizumabe deve ser iniciado antes, durante, após ou no lugar da ITI⁶² e são

necessários estudos clínicos para responder a esta questão. Uma vez que emicizumabe tem diferenças bioquímicas de FVIII, muitas dúvidas persistem sobre seu impacto em longo prazo na patologia articular, imunogenicidade e relação custo-benefício em pacientes sem inibidores.

- Embora haja interesse no uso de tratamentos imunossuppressores e imunomoduladores em pacientes hemofílicos com inibidores, o papel desses agentes ainda não está definido e, uma vez que não existe um consenso em relação a esses agentes no manejo de pacientes com inibidores, são necessários estudos clínicos.

Profilaxia com FVIII após indução de tolerância imunológica

- Após uma ITI efetiva em pacientes com hemofilia A e inibidores, deve ser iniciada a profilaxia com FVIII, com um monitoramento cuidadoso da resposta clínica.
- Pelo menos um CFC de meia-vida estendida, rFVIIIc, foi avaliado quanto a seu potencial de promover a tolerância na prevenção de formação de inibidores e na indução de tolerância imunológica. No momento, os dados sobre o impacto de tratamentos com meia-vida estendida são limitados.^{58,60,63}

Troca de produto

- Embora haja controvérsias sobre o desenvolvimento de inibidores em pacientes que mudam os produtos de CFC, incluindo raros relatos de casos, os dados de grandes estudos indicam que não há evidências que confirmem um maior risco.⁶⁴⁻⁶⁶

Recomendação 8.3.18:

- **Para pacientes com hemofilia A que passam para outro tipo ou marca de produto de fator, a WFH não tem preferências em relação à escolha do tipo de tratamento específico, uma vez que as evidências atuais indicam que uma troca do produto não aumenta o risco de desenvolvimento de inibidores.**
- **OBSERVAÇÃO:** A WFH encoraja a escolha do produto com base nas possíveis vantagens, como administração mais simples, segurança, eficácia e preferências pessoais.
- **OBSERVAÇÃO:** A WFH apoia a coleta prospectiva de dados sobre a formação de inibidores por produto, em particular antes e após as trocas de produtos. CB

Recomendação 8.3.19:

- **Para pacientes com hemofilia A grave e inibidores, a WFH recomenda emicizumabe preferencialmente à profilaxia com agente de bypass para reduzir os episódios hemorrágicos, uma vez que emicizumabe parece ser superior à profilaxia de bypass. CB**

8. 4 | Hemofilia B e inibidores de FIX

Fatores de risco genéticos e ambientais

- Os inibidores de FIX são observados quase exclusivamente em pacientes com hemofilia B grave e muito raramente nas formas mais leves.⁶⁷
- Inibidores em pacientes com hemofilia B grave são raros e ocorrem com mais frequência naqueles com variantes nulas, onde o fator de coagulação endógeno não é produzido, na maioria dos casos em decorrência de uma grande deleção, mutações frameshift e variantes nonsense.^{67,68} Não existe uma predileção ancestral pelo desenvolvimento de inibidores na hemofilia B.
- A formação de inibidores na hemofilia B não é considerada relacionada ao tipo de CFC de FIX e foi relatada igualmente em pacientes que recebem CFCs de FIX derivados de plasma e recombinantes.

Incidência de inibidores

- A formação de inibidores em pacientes com hemofilia B ocorre com pouca frequência, com uma incidência cumulativa de até 5%.^{69,70}
- O desenvolvimento de um inibidor de FIX é considerado a complicação mais séria em pacientes com hemofilia B,⁹ não apenas devido à perda de resposta à reposição de FIX, mas também aos riscos associados de anafilaxia e síndrome nefrótica.⁶⁷
- A detecção de inibidores na hemofilia B é semelhante à da hemofilia A, com a maioria dos inibidores ocorrendo após uma mediana de 9–11 exposições e antes de 20 exposições, normalmente antes dos 2 anos de idade.¹⁸
- As estratégias terapêuticas para inibidores de FIX são semelhantes às usadas para inibidores de FVIII; especificamente, elas enfocam o controle da hemostasia e a erradicação do inibidor.
- É recomendado que, devido à gravidade das complicações, pacientes com hemofilia B sejam acompanhados com atenção, com triagem de inibidores a cada 6–12 meses após o início da terapia de reposição de CFC e anualmente a partir de então.

Ônus da doença

Anafilaxia a FIX

- A formação de inibidores em pacientes com hemofilia B em geral está associada a um ônus da doença semelhante ao da hemofilia A, mas também pode estar associada a uma reação alérgica a CFCs de FIX. Anafilaxia ocorre em 50% dos pacientes com hemofilia B com inibidores 20 e com mais frequência naqueles com mutações nulas. Essas reações podem representar o primeiro sintoma do desenvolvimento de inibidores de FIX.⁶⁷
- Pacientes com hemofilia B grave recém-diagnosticada, particularmente aqueles com uma história familiar de hemofilia B grave com inibidores e/ou com variantes genéticas que predisponham ao desenvolvimento de inibidores, devem ser tratados em uma clínica ou um ambiente hospitalar capaz de lidar com reações alérgicas graves nas 10–20 exposições iniciais a CFCs de FIX, com equipamento de emergência disponível para o tratamento de anafilaxia. ⁶⁷ As reações também podem ocorrer mais tarde, mas podem ser menos graves.^{20,71}

Recomendação 8.4.1:

- **Para pacientes com hemofilia B que desenvolverem anafilaxia ao tratamento com FIX, a WFH recomenda a triagem de um inibidor de FIX, já que uma reação alérgica pode ser o primeiro sinal de desenvolvimento de inibidores. CB**

Recomendação 8.4.2:

- **Para pacientes com hemofilia B e uma história familiar de inibidores ou fatores de risco para o desenvolvimento de inibidores, a WFH recomenda o monitoramento das infusões iniciais em uma clínica ou um ambiente hospitalar capaz de lidar com reações alérgicas graves. CB**

Recomendação 8.4.3:

- **Para pacientes com hemofilia B que desenvolverem anafilaxia ao tratamento com FIX, a WFH recomenda a triagem de síndrome nefrótica, já que esta é mais comum em pacientes com inibidores de FIX que apresentam reações alérgicas a FIX. CB**

Recomendação 8.4.4:

- **Para pacientes com hemofilia B e inibidores e uma reação alérgica/anafilaxia ao tratamento com FIX, a WFH recomenda rFVIIa para o tratamento de sangramentos agudos, mas é contra o uso de aPCC, já que ele contém FIX e pode causar ou agravar uma reação alérgica.**

- **OBSERVAÇÃO:** Para pacientes com hemofilia B e inibidores e uma reação alérgica ao tratamento com FIX, a WFH indica que não existem dados suficientes para recomendar a dessensibilização por doses pequenas e repetidas de FIX, por via intravenosa ou subcutânea, mas reconhece que em alguns casos essa abordagem pode agravar uma reação alérgica o causar anafilaxia. Se realizada, a dessensibilização a FIX deve ser feita com cuidado, apenas por especialistas e sob supervisão atenta. CB

Recomendação 8.4.5:

- **Para pacientes com hemofilia B e inibidores que desenvolverem anafilaxia ao tratamento com FIX, a WFH recomenda o tratamento de bypass com rFVIIa preferencialmente a aPCC, uma vez que aPCC contém FIX e pode causar ou agravar uma reação alérgica. CB**

Manejo de sangramentos

- O manejo de sangramentos em pacientes hemofílicos com inibidores deve ser realizado em consulta a um centro para tratamento de hemofilia e por uma equipe com experiência no tratamento de inibidores.^{7,28}
- O tratamento de sangramentos em pacientes com hemofilia B com inibidores deve ser individualizado.⁶⁷ A escolha do produto terapêutico deve ser baseada no título do inibidor, resposta clínica ao produto, reações à infusão anteriores, local e natureza do sangramento^{7,29} e disponibilidade do produto no país.

Recomendação 8.4.6:

- **Para pacientes com hemofilia B e inibidores que desenvolverem um sangramento agudo, a WFH recomenda o tratamento baseado na característica de baixa resposta ou alta resposta do inibidor e na existência ou não de uma história de reações alérgicas. CB**

Opções terapêuticas para pacientes com inibidores de FIX

Terapia de reposição de CFC

- Para pacientes com inibidores de baixa resposta, a terapia de reposição específica com CFC de FIX pode ser usada se houver uma neutralização adequada do inibidor para controlar o sangramento. Uma vez que reações alérgicas e anafilaxia podem ocorrer em até 50% dos pacientes com hemofilia B e inibidores,²⁰ o monitoramento atento é essencial.

Recomendação 8.4.7:

- **Para pacientes com hemofilia B e inibidores de FIX de baixa resposta, a WFH recomenda o uso de um produto que contenha FIX para o tratamento de sangramentos agudos, desde que não ocorra uma reação alérgica a FIX. CB**
- Para pacientes com hemofilia B com inibidores de alta resposta ou aqueles com inibidores de baixa resposta que desenvolverem reações alérgicas ou anafilaxia, o agente de bypass rFVIIa pode ser usado para controlar um sangramento. Uma vez que aPCC contém FIX, pode desencadear ou agravar uma resposta alérgica ou anafilática; por esse motivo, aPCC deve ser evitado em pacientes com hemofilia B. Contudo, na ausência de uma reação desse tipo, aPCC demonstrou uma eficácia semelhante para controle de um sangramento agudo.²⁷

Recomendação 8.4.8:

- **Para pacientes com hemofilia B e inibidores de FIX de alta resposta, a WFH prefere rFVIIa a aPCC para o tratamento de sangramentos agudos, uma vez que aPCC contém FIX e pode causar ou agravar uma reação alérgica. CB**

Agentes hemostáticos de bypass convencionais

- Agentes hemostáticos alternativos para a prevenção de sangramentos espontâneos ou traumáticos (profilaxia) em pacientes com hemofilia B e inibidores incluem rFVIIa ou, na ausência de uma reação alérgica/anafilática a FIX, aPCC.^{34,47,60,72,73}
- A profilaxia com agentes de bypass em pacientes com inibidores não é tão efetiva nem tão conveniente quanto a profilaxia padrão com fator em pacientes sem inibidores.⁷²
- Para hemostasia, o tratamento com agente de bypass usando rFVIIa constitui a abordagem padrão. Em geral, aPCC pode aumentar o risco de anafilaxia por conter FIX e deve ser evitado em indivíduos com hemofilia B e inibidores (ver acima). Os dois agentes são eficazes para tratar 90% dos sangramentos musculoesqueléticos e podem ser usados para profilaxia maior ou menor.^{34,72}. (Ver a Tabela 8-5.)
- Uma vez que não existem ensaios laboratoriais confiáveis para monitorar o tratamento com agente de bypass, o monitoramento cuidadoso dos níveis de hemoglobina, perda sanguínea, cicatrização da ferida e a resposta clínica ao tratamento é aconselhável, incluindo os resultados relatados pelos pacientes e o feedback subjetivo dos pacientes.

Recomendação 8.4.9:

- **Para pacientes com hemofilia B e inibidores que utilizarem um tratamento com agente de bypass, a WFH recomenda o monitoramento clínico e a consideração de monitoramento laboratorial com ensaio de geração de trombina e outros testes de coagulação, embora sejam necessários mais dados para recomendar os últimos. CB**

Tratamentos em estudos clínicos

- Vários tratamentos não relacionados a fatores emergentes estão em estudos clínicos para a prevenção de sangramentos em pacientes com hemofilia B com inibidores, incluindo fitusiran (siRNA-AT3)⁵⁰ e anti-TFPI.^{51,74} Esses tratamentos podem fornecer uma via menos invasiva e/ou menor frequência de administração e, se seguros e eficazes, seu uso pode ser adotado.
- Um rFVIIa de meia-vida estendida com hemostasia in vitro⁴⁸ está na fase inicial de estudos clínicos para prevenção de sangramentos em pacientes com hemofilia B e inibidores.⁴⁹ Esse tratamento pode reduzir a frequência de administração e, se seguro e eficaz, seu uso pode ser adotado.⁴⁹

Indução de tolerância imunológica

- Uma vez que a prevalência de inibidores é baixa na hemofilia B, a experiência com ITI é limitada. Os princípios terapêuticos são semelhantes aos da hemofilia A, porém a taxa de sucesso é menor, especialmente em pacientes com uma reação alérgica a FIX. Esta última pode exigir a dessensibilização a FIX antes de tentar a ITI, embora existam poucos dados disponíveis sobre a eficácia ou a segurança dessa abordagem.
- Pacientes com hemofilia B e inibidores com uma história de reações alérgicas graves a FIX podem desenvolver síndrome nefrótica, que pode ser irreversível. Em alguns pacientes submetidos a ITI, uma síndrome nefrótica pode se desenvolver; um monitoramento atento é necessário mesmo após o término da ITI, uma vez que a síndrome nefrótica pode persistir.
- Existem poucas evidências indicando quando e se ITI deve ser iniciada em pacientes com hemofilia B após a detecção de inibidores; contudo, alguns pacientes iniciam um regime de FIX em alta dose/alta frequência até que a tolerância seja obtida, ou seja, o título do inibidor mantenha-se persistentemente negativo e a recuperação e meia-vida do fator voltem ao normal. Contudo, não há evidências de apoio e essa abordagem é baseada na experiência com o manejo de inibidores na hemofilia A. O

monitoramento clínico e laboratorial é importante, especialmente para o desenvolvimento de reações alérgicas ou síndrome nefrótica.

- Pouco se sabe sobre o papel dos agentes imunossupressores em pacientes com hemofilia B com inibidores, já que existem poucos dados disponíveis; portanto, não há um consenso sobre seu uso nesses pacientes.

Recomendação 8.4.10:

- **Para pacientes com hemofilia B e inibidores, a WFH não é capaz de fazer uma recomendação sobre o uso de indução de tolerância imunológica, uma vez que a experiência com ITI na hemofilia B é limitada.**
- **OBSERVAÇÃO: Em pacientes com hemofilia B e inibidores nos quais seja feita uma tentativa de ITI, devem ser seguidos protocolos de reposição de fator em alta dose semelhantes aos recomendados para hemofilia A, com uma forte consideração do uso de imunossupressão. Deve-se observar que o risco de síndrome nefrótica pode aumentar com ITI em alta dose. CB**

Profilaxia com FIX após indução de tolerância imunológica

- Após uma promoção de tolerância imunológica efetiva em pacientes com hemofilia B com inibidores (definida como o retorno a um título persistentemente negativo do inibidor), a profilaxia com FIX deve ser iniciada com um monitoramento atento da resposta clínica⁷

Cirurgia e procedimentos invasivos

- O teste de inibidores é aconselhável em pacientes com hemofilia B antes de cirurgias e procedimentos invasivos. Precauções especiais, indicadas anteriormente na seção “Manejo de sangramentos”, devem ser tomadas em pacientes com hemofilia B com inibidores, incluindo o monitoramento para reações alérgicas e síndrome nefrótica.
- Em indivíduos com inibidores de baixa resposta, a cobertura padrão com CFC de FIX pode ser considerada se forem obtidos níveis suficientemente altos. Em pacientes com inibidores de alta resposta ou naqueles com uma história de reações alérgicas a CFCs de FIX, o tratamento com o agente de bypass rFVIIa é aconselhado, reconhecendo o risco de uma reação alérgica ou agravamento desse tipo de reação em indivíduos que apresentarem reações alérgicas a FIX quando tratados com aPCC devido a seu teor de FIX.

TABELA 8-5 Tratamento de sangramentos agudos em pacientes com hemofilia B com inibidores

Hemofilia B	Inibidores de baixa resposta	Inibidores de alta resposta
Agentes	<ul style="list-style-type: none"> • FIX^{20, a} 	<ul style="list-style-type: none"> • rFVIIa ou aPCC^{27, b} ou FVIII porcino
Monitoramento	<ul style="list-style-type: none"> • Ensaio da atividade de FIX (FIX:C) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tromboelastografia ou ensaio de geração de trombina^{46, c}

Abreviações: aPCC: concentrado de complexo de protrombina ativado; FIX: fator IX; FVIII: fator VIII; rFVIIa: fator VIIa recombinante ativado.

^a Exige doses mais altas e mais frequentes se a meia-vida estiver encurtada.

^b Em pacientes com inibidores de FIX, existe um alto risco de reação alérgica e síndrome nefrótica com produtos que contenham FIX, por ex., aPCC, e é necessária cautela; contudo, em indivíduos que apresentarem uma reação alérgica ou síndrome nefrótica com produtos contendo FIX, aPCC deve ser evitado porque contém FIX.

^c O ensaio de geração de trombina não representa o monitoramento mais avançado e não está disponível na maioria dos laboratórios, mas vem sendo cada vez mais usado para avaliar a resposta.

- Se a hemostasia não for satisfatória com rFVIIa ou aPCC usados como agentes únicos, esses agentes podem ser alternados,³⁷ reconhecendo que isso é baseado em um pequeno estudo de observação e reconhecendo também o risco de reação alérgica ou agravamento de reação alérgica com aPCC devido ao conteúdo de FIX.
- O monitoramento perioperatório atento da resposta clínica ao tratamento com agente de bypass é necessário, em particular para trombose ou coagulopatia de consumo. (Ver a Recomendação 8.4.9 sobre o monitoramento clínico do tratamento com agente de bypass.)
- Quando a hemostasia tiver sido atingida e mantida usando um regime com agente de bypass por 3–5 dias, o uso desses agentes pode ser gradualmente reduzido ao longo de uma semana ou mais.

Recomendação 8.4.11:

- **Para pacientes com hemofilia B e inibidores de FIX de baixa resposta submetidos a uma cirurgia, a WFH não tem preferência pelo tipo de produto de FIX, mas recomenda uma administração mais frequente devido à meia-vida curta de FIX. CB**

Recomendação 8.4.12:

- **Para pacientes com hemofilia B e inibidores de FIX submetidos a uma cirurgia, a WFH recomenda**

rFVIIa preferencialmente a aPCC, pois aPCC contém FIX e pode causar ou agravar uma reação alérgica. CB

Recomendação 8.4.13:

- **Para pacientes com hemofilia B e inibidores e uma reação alérgica a FIX submetidos a uma cirurgia, a WFH prefere rFVIIa a aPCC, uma vez que aPCC contém FIX e pode causar ou agravar uma reação alérgica. CB**

Recomendação 8.4.14:

- **Para pacientes com hemofilia B e inibidores submetidos a uma cirurgia ou um procedimento invasivo, a WFH recomenda o monitoramento clínico atento para trombose ou coagulopatia de consumo. CB**

Troca de produto

- Embora haja controvérsias sobre o risco de desenvolvimento de inibidores em pacientes com hemofilia B que trocam os produtos de CFC de FIX, incluindo raros relatos de casos, não há evidências que confirmem esse risco.⁶⁴

Recomendação 8.4.15:

- **Para pacientes com hemofilia B que passem para outro tipo ou marca de produto à base de fator, a WFH não tem preferência em relação à escolha do tipo de tratamento específico, uma vez que as evidências atuais indicam que a troca do produto não aumenta o risco de desenvolvimento de inibidores, porém há uma escassez de estudos controlados rigorosos. CB**

REFERÊNCIAS

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
2. Meijer P, Verbruggen B. The between-laboratory variation of factor VIII inhibitor testing: the experience of the external quality assessment program of the ECAT foundation. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(8):786-793.
3. Verbruggen B, van Heerde WL, Laros-van Gorkom BA. Improvements in factor VIII inhibitor detection: from Bethesda to Nijmegen. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(8):752-759.
4. Miller CH. Laboratory testing for factor VIII and IX inhibitors in hemophilia: a review. *Haemophilia.* 2018;24(2):186-197.
5. Miller CH, Platt SJ, Rice AS, Kelly F, Soucie JM, Hemophilia Inhibitor Research Study Investigators. Validation of Nijmegen-Bethesda assay modifications to allow inhibitor measurement during replacement therapy and facilitate inhibitor surveillance. *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1055-1061.
6. 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(21):2054-2064.
7. Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol.* 2006;133(6):591-605.
8. de Moerloose P, Fischer K, Lambert T, et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with hemophilia. *Haemophilia.* 2012;18(3):319-325.
9. Ragni MV, Ojeifo O, Feng J, et al. Risk factors for inhibitor formation in hemophilia: a prevalent case-control study. *Haemophilia.* 2009;15(5):1074-1082.
10. Astermark J, Altisent C, Batorova A, et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in hemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia.* 2010;16(5):747-766.
11. Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, et al. Orthopaedic surgery in hemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia.* 2009;15(1):227-239.
12. Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *J Thromb Haemost.* 2010;8(10):2224-2231.
13. Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, et al. Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with hemophilia and inhibitors: a consensus definition. *Haemophilia.* 2011;17(1):e202-e210.

14. McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, Hoyer LW, Rao AV, Lazerson J. The natural history of factor VIII: C inhibitors in patients with hemophilia A: a national cooperative study, II: observations on the initial development of factor VIII: C inhibitors. *Blood*. 1988;71(2):344-348.
15. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2003;1(6):1228-1236.
16. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121(20):4046-4055.
17. Castaman G, Fijnvandraat K. Molecular and clinical predictors of inhibitor risk and its prevention and treatment in mild hemophilia A. *Blood*. 2014;124(15):2333-2336.
18. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. Inhibitor development in hemophilia according to concentrate: four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost*. 2015;113(5):968-975.
19. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity hemophilia A. *Haemophilia*. 1998;4(4):558-563.
20. Chitlur M, Warriar I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia*. 2009;15(5):1027-1031.
21. Carcao M, ReW, Ewenstein B. The role of previously untreated patient studies in understanding the development of F VIII inhibitors. *Haemophilia*. 2016;22(1):22-31.
22. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134(3):317-320.
23. Eckhardt CL, Menke LA, van Ommen CH, et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593→Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2009;7(6):930-937.
24. Hashemi SM, Fischer K, Moons KG, van den Berg HM. Improved prediction of inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Haemophilia*. 2015;21(2):227-233.
25. Eckhardt CL, van Velzen AS, Peters M, et al. Factor VIII gene (F8) mutation and risk of inhibitor development in nonsevere hemophilia A. *Blood*. 2013;122(11):1954-1962.
26. Eckhardt CL, Loomans JJ, van Velzen AS, et al. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2015;13(7):1217-1225.
27. Ljung RCR. How I manage patients with inherited hemophilia A and B and factor inhibitors. *Br J Haematol*. 2018;180(4):501-510.
28. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, et al. European principles of hemophilia care. *Haemophilia*. 2008;14(2):361-374.
29. Teitel J, Berntorp E, Collins P, et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital hemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia*. 2007;13(3):256-263.
30. Berntorp E, Shapiro A, Astermark J, et al. Inhibitor treatment in hemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 6):1-7.
31. Kempton CL, White GC 2nd. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood*. 2009;113(1):11-17.
32. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019;134(24):2127-2138.
33. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.
34. Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardt E, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemost*. 2007;5(9):1904-1913.
35. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1684-1692.
36. 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(2):546-551.
37. Seaman CD, Ragni MV. Sequential bypassing agents during major orthopedic surgery: a new approach to hemostasis. *Blood Adv*. 2017;1(17):1309-1311.
38. Seaman CD, Ragni MV. Emicizumab use in major orthopedic surgery. *Blood Adv*. 2019;3(11):1722-1724.
39. Dimichele D. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. *Haemophilia*. 2002;8(3):280-287.
40. HEMLIBR A® (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use [U.S. prescribing information]. South San Francisco, CA: Genentech; Revised 10/2018.
41. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811-822.
42. Young G. Implementing emicizumab in hemophilia inhibitor management: emicizumab should be prescribed after tolerance. *Blood Adv*. 2018;2(20):2780-2782.

43. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(6):e295-e305.
44. Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al. The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*. 2019;25(1):33-44.
45. Nogami K, Soeda T, Matsumoto T, Kawabe Y, Kitazawa T, Shima M. Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti-idiotypic monoclonal antibodies. *J Thromb Haemost*. 2018;16(7):1383-1390.
46. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C, Peyvandi F. Advances in the treatment of hemophilia: implications for laboratory testing. *Clin Chem*. 2019;65(2):254-262.
47. Gundabolu K, Goldsweig A, Bhatt VR, Koepsell SA, Harper JL. ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and pulmonary embolism in a hemophilia A patient receiving emicizumab and recombinant activated factor VII. *Haemophilia*. 2020;26:e5-e8.
48. Bar-Ilan A, Livnat T, Hoffmann M, et al. In vitro characterization of MOD-5014, a novel long-acting carboxy-terminal peptide (CTP)-modified activated F VII. *Haemophilia*. 2018;24(3):477-486.
49. Gruppo RA, Malan D, Kapocsi J, et al. Phase 1, single-dose escalating study of marzeptacog alfa (activated), a recombinant factor VIIa variant, in patients with severe hemophilia. *J Thromb Haemost*. 2018;16(10):1984-1993.
50. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(9):819-828.
51. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of conizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2018;16(11):2184-2195.
52. Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD009961.
53. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol*. 2010;150(5):515-528.
54. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 1):1-22.
55. Nakar C, Manco-Johnson MJ, Lail A, et al. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two U.S. centres. *Haemophilia*. 2015;21(3):365-373.
56. Collins P, Chalmers E, Alamelu J, et al. First-line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: a protocol from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation Inhibitor and Paediatric Working Parties. *Haemophilia*. 2017;23(5):654-659.
57. Hay CR, DiMichele DM, International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*. 2012;119(6):1335-1344.
58. Malec LM, Journeycake J, Ragni MV. Extended half-life factor VIII for immune tolerance induction in haemophilia. *Haemophilia*. 2016;22(6):e552-e554.
59. Carcao M, Shapiro A, Staber JM, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A with inhibitors—a retrospective analysis. *Haemophilia*. 2018;24(2):245-252.
60. Ragni MV, Malec LM. Design of the INHIBIT trial: preventing inhibitors by avoiding 'danger', prolonging half-life and promoting tolerance. *Expert Rev Hematol*. 2014;7(6):747-755.
61. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, Meeks SL, Sidonio RF Jr. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia*. 2019;25(5):789-796.
62. Le Quellec S, Negrier C. Emicizumab should be prescribed independent of immune tolerance induction. *Blood Adv*. 2018;2(20):2783-2786.
63. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia*. 2019;25(4):676-684.
64. Matino D, Lillicrap D, Astermark J, et al. Switching clotting factor concentrates: considerations in estimating the risk of immunogenicity. *Haemophilia*. 2014;20(2):200-206.
65. Dube E, Bonnefoy A, Merlen C, et al. A prospective surveillance study of inhibitor development in haemophilia A patients following a population switch to a third-generation B-domain-deleted recombinant factor VIII. *Haemophilia*. 2018;24(2):236-244.
66. Coppola A, Marrone E, Conca P, et al. Safety of switching factor VIII products in the era of evolving concentrates: myths and facts. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(5):563-576.

67. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, et al. Inhibitors in hemo- philia B. *Semin Thromb Hemost.* 2018;44(6):578-589.
68. Radic CP, Rossetti LC, Abelleyro MM, et al. Assessment of the F9 genotype-specific FIX inhibitor risks and characterisation of 10 novel severe F9 defects in the first molecular series of Argentinian patients with haemophilia B. *Thromb Haemost.* 2013;109(1):24-33.
69. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet.* 2003;361(9371):1801-1809.
70. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica.* 2020. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.239160>
71. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to se- vere allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia.* 2011;17(3):494-499.
72. Leissing CA, Singleton T, Kruse-Jarres R. How I use bypassing therapy for prophylaxis in patients with hemophilia A and inhibi- tors. *Blood.* 2015;126(2):153-159.
73. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, et al. Randomized compari- son of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia.* 2014;20(1):65-72.
74. Chowdar y P, Lethagen S, Friedrich U, et al. Safety and pharmaco- kinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13(5):743-754.

INFORMAÇÕES DE SUPORTE

Outras informações de suporte podem ser encontradas on-line na seção Informações de Suporte.

9 QUESTÕES ESPECÍFICAS DO MANEJO

Jerzy Windyga¹ | Gerard Dolan² | Kate Khair³ | Johnny Mahlangu⁴ | Richa Mohan⁵ | Margaret V. Ragni⁶ | Abdelaziz Al Sharif⁷ | Lisa Bagley⁸ | R. Sathyanarayanan⁹ | Glenn F. Pierce¹⁰ | Alok Srivastava¹¹

1. Departamento de Distúrbios da Hemostasia e Medicina Interna, Laboratory of Hemostasis and Metabolic Disease, Institute of Hematology and Transfusion Medicine, Varsóvia, Polônia
2. Guy's and St. Thomas' Hospitals NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido
3. Centre for Outcomes and Experience Research in Child Health, Illness and Disability Research Unit (ORCHID) e Great Ormond Street Hospital for Children, Londres, Reino Unido
4. Departamento de Medicina Molecular e Hematologia, University of the Witwatersrand, National Health Laboratory Service, Johannesburgo, África do Sul
5. Empowering Minds Society for Research and Development, Nova Delhi, Índia
6. Divisão de Hematologia/Oncologia, Departamento de Medicina, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pensilvânia, EUA
7. Amã, Jordânia
8. Londres, Reino Unido
9. Chennai, Índia
10. Federação Mundial de Hemofilia, Montreal, QC, Canadá
11. Departamento de Hematologia, Christian Medical College, Vellore, Índia

Todas as declarações identificadas como recomendações são baseadas em consenso, o que é indicado por CB.

9.1 | Introdução

- Os hemofílicos e suas famílias podem apresentar várias condições de saúde ou relacionadas à hemofilia ou questões de manejo no decorrer de suas vidas. Estas incluem complicações hemorrágicas e reprodutivas que podem afetar as portadoras, necessidades específicas para cirurgias e outros procedimentos invasivos, questões psicossociais, uma série de comorbidades decorrentes do estilo de vida e do envelhecimento e outros problemas.
- Uma vez que o manejo dessas condições algumas vezes pode ser complexo, a educação voltada para a prevenção e/ou tratamento adequado dos problemas discutidos neste capítulo deve constituir o foco primário e contínuo da colaboração entre pacientes e familiares afetados pela hemofilia e sua equipe de saúde multidisciplinar.

9.2 | Portadoras

- As formas mais graves de hemofilia normalmente afetam o sexo masculino; como convenção, as mulheres são designadas como “portadoras”.
- As portadoras muitas vezes não exibem sintomas de hemofilia porque, embora tenham um gene F8 ou F9 anormal em um cromossomo X, seu outro cromossomo X contém um gene F8 ou F9 normal

que em geral funciona normalmente para produzir níveis de fator no limite inferior da faixa normal.

- Uma proporção das portadoras apresenta baixa atividade de fator VIII (FVIII) ou fator IX (FIX) devido à lionização (a supressão aleatória de um dos dois cromossomos X; também chamada de inativação do cromossomo X), que pode provocar hemofilia leve, moderada ou até mesmo grave em raros casos. Mulheres sintomáticas devem ser designadas como pacientes com hemofilia de uma gravidade especificada, da mesma forma de homens com hemofilia.

Herança da hemofilia

- Uma mulher que tenha uma variante patogênica de F8 ou F9 é chamada de portadora obrigatória de hemofilia. As portadoras obrigatórias podem ser identificadas como portadoras de um gene para hemofilia com base na análise de sua história familiar de hemofilia.
- As portadoras obrigatórias incluem:
 - qualquer filha biológica de um pai com hemofilia;
 - qualquer mãe biológica de uma criança com hemofilia que também tenha pelo menos um outro familiar com hemofilia (ou seja, irmão, avô materno, tio, sobrinho ou primo do sexo masculino) ou que sabidamente seja portador de hemofilia (ou seja, sua mãe, irmã, avó materna, tia, sobrinha ou prima do sexo feminino);
 - qualquer mãe biológica de dois ou mais filhos com hemofilia.

- As possíveis portadoras incluem:
 - qualquer filha biológica, irmã, mãe, avó materna, tia, sobrinha ou prima do sexo feminino de uma portadora de hemofilia;
 - uma mãe biológica de um filho com hemofilia, sem história familiar conhecida de hemofilia ou portadoras de hemofilia.

Níveis de fator em portadoras

- Portadoras com níveis de FVIII/FIX na faixa normal podem nunca precisar de terapia de reposição de fator. Entretanto, algumas portadoras com níveis de fator na faixa inferior de normalidade (ou seja, abaixo de 50 UI/dL) apresentam problemas hemorrágicos semelhantes aos de homens com hemofilia leve (por ex., hemorragia após extração dentária, cirurgia ou trauma), assim como problemas específicos das mulheres, como um sangramento menstrual prolongado ou intenso.¹
- Portadoras que apresentem uma tendência hemorrágica maior que a prevista por seu nível do fator, como em homens, podem apresentar um segundo defeito da coagulação, como uma variante do gene do fator de von Willebrand (VWF) ou um defeito plaquetário congênito.

Recomendação 9.2.1:

- **Portadoras de hemofilia, independentemente do nível do fator, devem ser registradas em um centro para tratamento de hemofilia. CB**

Recomendação 9.2.2:

- **Portadoras de hemofilia com baixos níveis de fator devem ser tratadas e manejadas do mesmo modo que os homens com hemofilia. CB**

Teste do nível de fator em portadoras

- Todos os parentes imediatos do sexo feminino (mãe, irmã ou filha) de uma pessoa com hemofilia devem realizar medições de seus níveis de fator, especialmente antes de qualquer procedimento invasivo, parto ou assim que qualquer sintoma hemorrágico anormal ocorrer.^{1,2}
- Em possíveis portadoras, o diagnóstico deve ser confirmado por teste genético, se disponível, uma vez que os níveis de fator podem estar acima de 50 UI/dL.^{3,4}
- Em algumas portadoras, podem ser encontrados níveis compatíveis com uma hemofilia moderada ou até mesmo grave nos testes de nível do fator, como resultado da lionização.⁵ (Ver o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia — Tabela 2-1.)

Recomendação 9.2.3:

- **Todas as portadoras de hemofilia possíveis e obrigatórias devem realizar medições de seus níveis de FVIII/FIX para estabelecer seus níveis basais antes de procedimentos de grande porte, cirurgia ou gestação. CB**

Sintomas hemorrágicos

- As manifestações mais comuns entre portadoras sintomáticas incluem¹:
 - menorragia (sangramento menstrual intenso);
 - dismenorria (dor durante o sangramento menstrual);
 - hemorragia pós-parto;
 - sangramento perimenopausa (sangramento anormal durante a transição pré-menopausa);
 - sangramento anormal isolado, após trauma ou outras intervenções médicas (por ex., extração dentária ou cirurgia).
- A terapia hormonal é útil para manejo de sangramento menstrual intenso.^{6,7} As opções incluem:
 - formulações orais, subcutâneas ou transdérmicas contendo estrogênio/progesterona/progestina;
 - dispositivo intrauterino (DIU) com levonorgestrel.
- Antifibrinolíticos orais, por ex., ácido tranexâmico (15–25 mg/kg a cada 6-8 horas), também podem ser úteis para lidar com sangramentos menstruais intensos.⁸

Aconselhamento genético

- O aconselhamento genético é um componente essencial, porém complexo, dos cuidados abrangentes para indivíduos e famílias com um diagnóstico de hemofilia e para aqueles em risco.⁹
- Embora a abrangência e a disponibilidade dos serviços variem entre os países¹⁰ e centros para tratamento de hemofilia individuais,¹¹ um aconselhamento genético abrangente em geral envolve⁹:
 - coleta e análise das histórias familiar e médica para avaliar a possibilidade de ocorrência da doença;
 - educação sobre hereditariedade, teste genético, tratamento, prevenção e recursos disponíveis; e
 - aconselhamento para promover escolhas informadas e adaptação ao risco ou à condição.
- O aconselhamento genético deve levar em conta as experiências e percepções da pessoa, assim como os fatores e contextos sociais, culturais e religiosos que possam influenciar as decisões e opções relacionadas a seu estado genético.

- Os conselheiros genéticos podem ajudar as portadoras de hemofilia possíveis e obrigatórias a entender seus riscos hemorrágicos e genéticos e se adaptarem às implicações e consequências médicas, psicológicas, familiares e reprodutivas de seu estado genético.⁹
- A principal função dos conselheiros genéticos é educar os indivíduos sobre a história natural da hemofilia, estabelecer sua linhagem/árvore genealógica, realizar avaliações de risco relacionadas à hereditariedade da hemofilia, facilitar os testes genéticos, ajudar os indivíduos a processar e integrar as informações genéticas e discutir as opções reprodutivas relevantes.⁹
- Quando o acesso a conselheiros genéticos treinados for limitado, o centro para tratamento de hemofilia e os membros da equipe de cuidados abrangentes, especificamente médicos, enfermeiros e/ou profissionais da área psicossocial⁹ costumam assumir a responsabilidade pela comunicação de informações genéticas importantes.²

Suporte psicossocial

- A avaliação psicossocial e aconselhamento contínuos devem ser integrados ao manejo do caso e cuidados abrangentes para portadoras. As portadoras podem precisar ser encaminhadas a profissionais da área psicossocial (por ex., psicólogos) para maior apoio, com o objetivo de abordar questões psicológicas ou emocionais que possam surgir durante o processo de aconselhamento genético ou em diferentes estágios da vida.
- A colaboração entre os profissionais da área psicossocial e os conselheiros genéticos pode melhorar os cuidados dos pacientes de um modo geral.
- As portadoras podem vivenciar uma grande variedade de impactos emocionais e psicossociais, incluindo sentimentos de culpa, tristeza e remorso relacionados a suas escolhas ou consequências reprodutivas, como a transmissão de sua variante genética.¹² Esses sentimentos se estendem por várias gerações de uma família e também podem ser vivenciados por avós que eram portadoras e pais com hemofilia.¹²
- É importante que os centros para tratamento de hemofilia e os profissionais de saúde (especialmente os conselheiros genéticos e geneticistas clínicos), as famílias e as organizações de pacientes estejam cientes de que a experiência de ser portadora de hemofilia pode mudar nos diferentes estágios da vida e as portadoras podem precisar de aconselhamento genético e/ou psicossocial mais de uma vez durante a vida.¹²

- Deve ser implementado um aconselhamento genético abrangente, que inclua um sistema formalizado para a educação, manejo, acompanhamento e suporte médico e psicossocial em longo prazo das portadoras.¹⁰

Teste genético

- O teste genético facilita a identificação de portadoras e o diagnóstico pré-natal. Quando disponível, um teste genético formal deve ser oferecido às possíveis portadoras quando tiverem maturidade suficiente para compreender as consequências do diagnóstico e fornecer seu consentimento.¹³
- É importante conhecer e obedecer às leis relevantes que governam os testes genéticos e os procedimentos de diagnóstico pré-natal no país em que o serviço estiver sendo fornecido.
- Ver também o Capítulo 4: Avaliação Genética.

Recomendação 9.2.4:

- **Deve-se oferecer às portadoras de hemofilia um aconselhamento que inclua as implicações e escolhas reprodutivas. CB**

Diagnóstico pré-natal

- O diagnóstico pré-natal costuma ser oferecido para ajudar no planejamento reprodutivo e avaliação do risco. Determinar se um feto do sexo masculino está afetado pela hemofilia ajuda os pais e os profissionais de saúde a tomar decisões relativas ao manejo da gravidez, como parto por incisão cesariana de um feto com doença grave para reduzir o risco de hemorragia intracraniana (HIC) e anestesia materna para o parto. (Ver o Capítulo 4: Avaliação Genética.)

Gravidez e planejamento pré-natal

- O manejo dos cuidados para todas as portadoras grávidas deve envolver uma cooperação próxima entre as equipes de hemofilia e obstetrícia. É importante ter um plano definido para o parto, que será compartilhado com a portadora e anotado em seu prontuário médico.

Níveis de fator durante a gravidez

- Durante a gravidez, os níveis de FVIII podem aumentar de modo significativo em portadoras e podem se normalizar por completo em estágios mais tardios. Os níveis de FIX, porém, em geral não sofrem alterações significativas.¹⁴
- Mesmo com níveis de fator acima de 50 UI/dL no terceiro trimestre, as portadoras podem apresentar um sangramento anormal durante o parto; portanto,

é crucial obter o histórico e escore de sangramento da portadora, sua história familiar de sangramentos e a história de sangramento em partos anteriores antes do trabalho de parto¹⁵ e, se possível, antes da gravidez.

Recomendação 9.2.5:

- **Portadoras de hemofilia grávidas devem ter seus níveis de FVIII/FIX analisados no terceiro trimestre de gravidez para determinar seu risco de sangramento durante o parto e no período pós-parto. CB**

Trabalho de parto

- A anestesia com bloqueio regional (epidural) não está contraindicada em portadoras de hemofilia se a análise da coagulação estiver normal e o nível do fator relevante estiver acima de 50 UI/dL ou for elevado para mais de 50 UI/dL pelo tratamento profilático.¹⁶ A anestesia deve ser realizada por um anestesista especializado, levando em conta os parâmetros de coagulação e os níveis de fator da portadora, com providências para o momento adequado do tratamento, se aplicável.
- A terapia de reposição de fator, se necessária, deve ser administrada para manter os níveis do fator acima de 50 UI/dL para o trabalho de parto e parto propriamente dito e mantidos na faixa normal por no mínimo 3 dias após parto vaginal e no mínimo 5 dias após parto por incisão cesariana.^{16,17} A via de administração para portadoras com um feto sem hemofilia deve ser determinada conforme as indicações obstétricas. Alguns autores sugerem a incisão cesariana para prevenir hemorragia intracraniana quando houver a expectativa de que bebê tenha hemofilia grave ao nascer.¹⁸
- O parto de lactentes com suspeita ou diagnóstico de hemofilia deve ser atraumático, independentemente de ocorrer por parto vaginal ou incisão cesariana, para diminuir o risco de complicações hemorrágicas.¹⁴
- O uso de fórceps e parto vaginal com extração a vácuo, assim como procedimentos invasivos para o feto como coleta de amostras de sangue fetal no couro cabeludo e eletrodos fetais internos no couro cabeludo devem ser evitados.¹⁹
- Ver o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Tabela 7-2 para reposição de CFC em cirurgias de grande e pequeno porte.

Recomendação 9.2.6:

- **Para portadoras de hemofilia grávidas, o parto deve ocorrer em um hospital com acesso a especialistas em hemofilia, onde as complicações durante o trabalho de parto e o parto propriamente**

dito possam ser abordadas imediatamente para manter a segurança da mãe e da criança. CB

Recomendação 9.2.7:

- **Para portadoras de hemofilia grávidas, a WFH recomenda que não seja efetuado um parto instrumental. CB**

Cuidados pós-parto

- Os níveis de FVIII e VWF das portadoras diminuem de um modo relativamente rápido após o parto,⁵ geralmente com um retorno aos níveis basais em 7–10 dias, mas às vezes antes.²⁰
- É importante monitorar e manter os níveis de fator após o parto, uma vez que as portadoras apresentam um maior risco de hemorragia pós-parto primária e secundária.²¹ Se ocorrer uma hemorragia pós-parto, terapia de reposição de fator, antifibrinolíticos (ácido tranexâmico) e terapia hormonal constituem os tratamentos de primeira linha para manejo.⁵
- A terapia hormonal profilática pode ser introduzida imediatamente após o parto e mantida por um mês em portadoras selecionadas, consideradas propensas a um maior risco de sangramento.⁵
- A desmopressina (DDAVP) é usada algumas vezes no período pós-parto para hemofilia A. 5 (Ver o Capítulo 5: Agentes Hemostáticos — Outras opções farmacológicas — Desmopressina [DDAVP].)
- Os níveis de hemoglobina em portadoras com risco de hemorragia pós-parto tardia devem ser verificados antes da alta hospitalar.²²
- Um sangramento tardio é possível até 35 dias após o parto; as portadoras devem ser informadas desse risco e devem ser avaliadas 2 semanas após o parto. Pode ser apropriado um acompanhamento para monitorar sangramentos pós-parto durante aproximadamente 1–2 meses.²²

Recomendação 9.2.8:

- **As portadoras de hemofilia devem ser monitoradas para hemorragia pós-parto primária e secundária, que deve ser tratada com as medidas hemostáticas apropriadas. CB**

Teste do recém-nascido

- O sangue do cordão deve ser colhido de todos os recém-nascido do sexo masculino de portadoras de hemofilia para avaliar os níveis de fator de coagulação para identificação e manejo precoce da hemofilia. Os resultados do teste devem ser comunicados aos pais por um membro apropriado da equipe de hemofilia.
- Normalmente, em recém-nascidos e lactentes pré-termo sem hemofilia, os níveis de FVIII no nascimento

estão dentro da faixa normal para adultos ou um pouco aumentados. Portanto, é possível diagnosticar a maioria dos casos de hemofilia A no nascimento; uma exceção é a hemofilia A leve, onde um resultado de FVIII na extremidade mais baixa da faixa normal deve ser repetido quando o bebê tiver cerca de 6 meses de idade.²³

- Em contraste com FVIII, os níveis de FIX no nascimento são significativamente menores que o normal em recém-nascidos sem hemofilia e ainda mais em lactentes pré-termo.²³ Embora geralmente seja possível estabelecer um diagnóstico de hemofilia B grave ou moderada no período neonatal, lactentes afetados de modo leve exigirão uma repetição da triagem aos 3–6 meses de idade.

Recomendação 9.2.9:

- **Bebês do sexo masculino nascidos de portadoras de hemofilia possíveis ou conhecidas devem ser submetidos a testes de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) ou níveis de fator no sangue do cordão. CB**

Manejo do aborto espontâneo

- Aborto espontâneo refere-se a um aborto ou perda da gravidez que ocorre espontaneamente antes de 20 semanas de gestação^{24,25} por expulsão completa ou incompleta dos produtos da concepção do útero, falha de desenvolvimento do embrião ou morte do feto no útero.²⁵
- Quando for determinado que a gravidez terminou devido à morte do embrião ou feto ou porque um aborto espontâneo está em progresso, o obstetra realizará a evacuação cirúrgica do útero ou aguardará a expulsão espontânea dos produtos de concepção.
- O manejo cirúrgico de um aborto espontâneo é preferível em pacientes com uma anormalidade hemostática preexistente, como um distúrbio hemorrágico hereditário.²⁴ Nesses casos, o tratamento hemostático adequado é necessário de acordo com os protocolos perioperatórios recomendados. (Ver 9.5 Cirurgia e procedimentos invasivos, a seguir, e o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Tabela 7-2 para reposição de CFC em cirurgia de grande e pequeno porte.)
- Uma vez que um sangramento na gravidez quase sempre é atribuído a um sangramento obstétrico, o manejo obstétrico adequado é necessário. Em casos de sangramento em uma portadora grávida, o manejo hemostático apropriado também pode ser necessário.
- O manejo hemostático consiste na reposição do fator de coagulação deficiente ou outras modalidades terapêuticas, de acordo com os protocolos para

manejo de complicações hemorrágicas em pacientes com hemofilia.

9.3 | Circuncisão

- A circuncisão é um procedimento cirúrgico amplamente praticado; até 30% da população masculina no mundo é circuncidada.^{26,27}
- Os benefícios médicos da circuncisão incluem uma redução do risco de doenças sexualmente transmissíveis, redução do risco de carcinoma do pênis e redução do risco de câncer do colo uterino nas parceiras sexuais de homens circuncidados.²⁸
- As indicações médicas aceitas incluem o tratamento de fimose, parafimose, balanite recorrente e balanopostite recorrente.^{27,29} As razões e indicações não médicas podem ser sociais, culturais, pessoais ou religiosas.
- Na hemofilia, a circuncisão está associada a várias complicações, incluindo sangramento prolongado, infecção, demora da cicatrização cutânea/menor morbidade, gangrena, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e hepatite adquirida por hemoderivados contaminados usados para tratar sangramentos, risco de desenvolvimento de inibidores neonatal, formação de cicatriz psicossocial e risco de mortalidade.^{29,30}
- As principais considerações para circuncisão em pacientes com hemofilia incluem fatores individuais do paciente, como o desenvolvimento de inibidores, acesso venoso e cuidado da ferida, assim como a competência e os recursos no hospital/centro de tratamento. Os pacientes invariavelmente sangrarão no momento da remoção dos pontos e isto deve ser manejado com reposição de fator de coagulação. (Ver o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Tabela 7-2 para reposição de CFC em cirurgia de pequeno porte.)
- Uma avaliação da relação risco-benefício deve ser realizada e discutida com a família e outros cuidadores.

Recomendação 9.3.1:

- **Em pacientes com hemofilia, o procedimento de circuncisão deve ser realizado de modo eletivo por um cirurgião experiente e uma equipe de hematologia em um centro de tratamento hematológico que disponha de recursos adequados, com acesso a concentrados de fatores de coagulação. CB**

Recomendação 9.3.2:

- **Em pacientes com hemofilia, o nível plasmático do fator deve ser elevado para 80–100 UI/dL imediatamente antes do procedimento. CB**

Recomendação 9.3.3:

- Em pacientes com hemofilia submetidos a circuncisão, devem ser tomados cuidados intraoperatórios para cauterizar todos os vasos sangrantes. CB

Recomendação 9.3.4:

- Para pacientes com hemofilia submetidos a circuncisão, a WFH sugere o uso de um selante de fibrina tópico como tratamento adjunto, usando um produto fabricado com processos robustos para redução/inativação viral, se disponíveis, para minimizar o risco de transmissão de patógenos sanguíneos. CB

Recomendação 9.3.5:

- Para pacientes com hemofilia submetidos a circuncisão, a WFH recomenda o ajuste da reposição do fator de coagulação à evolução clínica do procedimento. Se uma reposição contínua do fator de coagulação for necessária, o objetivo seria a manutenção de níveis de fator acima de 50 UI/dL nos primeiros 3 dias e acima de 30 UI/dL nos 4–8 dias subsequentes. CB

Recomendação 9.3.6:

- Em pacientes com hemofilia após a circuncisão, a mensuração do inibidor deve ser repetida se ocorrer um sangramento intratável com pouca resposta à terapia de reposição e medidas hemostáticas locais. CB

Recomendação 9.3.7:

- Em pacientes com hemofilia após a circuncisão, suturas não absorvíveis (se usadas) devem ser removidas 10–14 dias após a cirurgia; o sangramento inevitável deve ser manejado com reposição do fator de coagulação. CB

Recomendação 9.3.8:

- Em pacientes hemofílicos com sangramento pós-circuncisão intratável, todos os ângulos devem ser considerados, incluindo sangramento de vasos sanguíneos, deficiência do fator de coagulação e anormalidades plaquetárias. CB

Recomendação 9.3.9:

- Em pacientes hemofílicos com sangramento pós-circuncisão intratável, deve ser usado um tratamento adjunto e de suporte; isto inclui transfusão e medidas hemostáticas locais, como a aplicação de agentes tópicos. CB

9.4 | Vacinação

- A vacinação contra doenças comunicáveis é crucial para a prevenção de doenças. Os hemofílicos devem receber todas as imunizações recomendadas para seu grupo etário.
- Os desafios associados às vacinações incluem:
 - a via de administração da vacina; e
 - vacinação de pacientes com comprometimento da imunidade (por ex., infecção por HIV).
- As vacinas de vírus vivos podem estar contraindicadas em indivíduos com imunidade enfraquecida.
- Não há evidências de que as vacinações provoquem o desenvolvimento de inibidores.³¹

Recomendação 9.4.1:

- Crianças e adultos com hemofilia devem receber as mesmas vacinas de rotina que a população geral; contudo, de preferência devem receber as vacinas por via subcutânea em vez de intramuscular ou intradérmica, pois ela é tão segura e efetiva quanto as últimas e não requer a infusão de fator de coagulação.
- OBSERVAÇÃO: Se a via de administração precisar ser uma injeção intramuscular, deve ser administrada uma dose de concentrado do fator de coagulação e a agulha de menor calibre disponível (calibre 25–27) deve ser usada.
- OBSERVAÇÃO: Além disso, uma compressa de gelo deve ser aplicada ao local da injeção por 5 minutos antes da injeção da vacina e uma pressão deve ser aplicada ao local por no mínimo 10 minutos para reduzir o sangramento e edema. CB

Recomendação 9.4.2:

- Em crianças e adultos com hemofilia e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a WFH recomenda as imunizações padrão, incluindo vacinas contra pneumococos e influenza e imunização contra hepatite A e B. CB

Recomendação 9.4.3:

- Em crianças e adultos com hemofilia e infecção pelo HIV, a WFH recomenda que vacinas de vírus vivos (como varicela, febre amarela, rotavírus, pólio oral e vacina combinada contra sarampo, caxumba e rubéola [MMR]) sejam evitadas. CB

9.5 | Cirurgias e procedimentos invasivos

- Uma cirurgia pode ser necessária para complicações relacionadas à hemofilia ou doenças não relacionadas. As questões discutidas aqui são extremamente importantes durante a realização de uma cirurgia em pacientes com hemofilia.
- A cirurgia para pacientes com hemofilia requer um planejamento e interação com a equipe de saúde maior do que seria necessário para outros pacientes.
- O anestesiologista deve ter experiência no tratamento de pacientes com distúrbios hemorrágicos.
- A anestesia neuraxial requer níveis de fator acima de 50 UI/dL para evitar sangramento e complicações neurológicas resultantes.³²
- A cirurgia deve ser agendada no início da semana e no início do dia, para um suporte ideal do laboratório e banco de sangue, se necessário.
- Quantidades adequadas de CFCs (ou agentes de bypass para pacientes com inibidores) devem estar disponíveis para a cirurgia em si e para manter uma cobertura pós-operatória adequada pelo período de tempo necessário para cicatrização e/ou reabilitação. (Para pacientes com inibidores, ver o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação — Cirurgias e procedimentos invasivos.)
- Se CFCs ou agentes de bypass não estiverem disponíveis, é necessário um suporte de banco de sangue adequado para componentes plasmáticos.
- A dose e a duração de CFC ou outra cobertura hemostática dependem do tipo de cirurgia realizada. (Ver o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Tabela 7-2 para reposição de CFC em cirurgia de grande e pequeno porte.)
- A efetividade da hemostasia em procedimentos cirúrgicos pode ser determinada por critérios definidos pelo Comitê Científico e de Padronização da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ver a Tabela 9-1).³³
- O tratamento com CFCs ou outros agentes hemostáticos deve ser considerado antes de procedimentos diagnósticos invasivos como punção lombar, determinação da gasometria arterial ou qualquer endoscopia com biópsia.
- DDAVP pode ser um tratamento hemostático útil para cirurgias e outros procedimentos invasivos em pacientes com hemofilia A leve que apresentam resposta (sem contraindicações médicas) para sangramentos ou cirurgias de pequeno porte.³⁴ As limitações de DDAVP incluem retenção hídrica, hiponatremia e taquifilaxia. Taquifilaxia ocorre quando doses repetidas de DDAVP são administradas dentro de intervalos de tempo curtos (12–24 horas), com uma diminuição de

aproximadamente 30% na resposta da atividade de FVIII a partir da segunda dose em diante, no caso de um intervalo de 24 horas. Devido à possibilidade de taquifilaxia, DDAVP pode não ser uma boa opção para pacientes que necessitem de uma hemostasia adequada por períodos de tempo mais longos, por ex., após uma cirurgia de grande porte.³⁵

- A administração combinada de DDAVP e concentrado de FVIII pode conseguir superar vários obstáculos dessas opções terapêuticas separadas; contudo, existe uma escassez de experiência e conhecimentos em relação à eficácia e segurança do tratamento combinado.³⁵
- Quando necessário, ou se CFCs não estiverem disponíveis, DDAVP e antifibrinolíticos (ácido tranexâmico ou ácido épsilon-aminocaproico) representam opções terapêuticas como suporte hemostático ao tratamento de reposição inicial.³⁶ O ácido tranexâmico é mais potente e mais bem tolerado entre os antifibrinolíticos. Este composto é particularmente eficaz e útil em casos de sangramentos de mucosa.
- Ver o Capítulo 5: Agentes Hemostáticos — Outras opções farmacológicas — Desmopressina (DDAVP).
- Os inibidores devem ser avaliados antes da cirurgia e quando houver uma resposta abaixo do ideal ao tratamento no período pós-operatório. (Ver o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação — Cirurgias e procedimentos invasivos.)

Recomendação 9.5.1:

- **Pacientes com hemofilia A e B devem ter pronto acesso e ser avaliados para procedimentos cirúrgicos agudos e eletivos que possam melhorar seu bem-estar ou qualidade de vida. CB**

Recomendação 9.5.2:

- **A WFH recomenda que pacientes com hemofilia que necessitem de cirurgia sejam tratados em um centro para cuidados abrangentes de hemofilia ou com uma consultoria do centro. CB**

Recomendação 9.5.3:

- **Para pacientes com hemofilia que necessitem de cirurgia, quantidades suficientes de concentrados de fatores de coagulação devem estar disponíveis para a cirurgia em si e para manter uma cobertura pós-operatória adequada pelo período necessário para recuperação e/ou reabilitação. CB**

TABELA 9-1 | Definição da adequação da hemostasia para procedimentos cirúrgicos³³

Excelente	<p>Perda sanguínea intraoperatória e pós-operatória semelhante (dentro de 10%) à de pacientes não hemofílicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sem necessidade de doses extra (não planejadas) de FVIII/FIX/agentes de bypass e • Necessidade de transfusões de hemoderivados semelhante à de pacientes não hemofílicos
Boa	<p>Perda sanguínea intraoperatória e/ou pós-operatória discretamente maior que a esperada para pacientes não hemofílicos (entre 10% e 25% da expectativa), mas a diferença é considerada clinicamente insignificante pelo cirurgião/anestesiologista envolvido.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sem necessidade de doses extra (não planejadas) de FVIII/FIX/agentes de bypass e • Necessidade de transfusões de hemoderivados semelhante à de pacientes não hemofílicos.
Razoável	<p>Perda sanguínea intraoperatória e/ou pós-operatória maior que a esperada (25%–50%) para pacientes não hemofílicos e necessidade de tratamento adicional.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necessidade de dose extra (não planejada) de FVIII/FIX/agentes de bypass ou • Necessidade de transfusão de hemoderivados maior (dentro de 2 vezes) que a prevista
Insatisfatória/ Nenhuma	<p>Perda sanguínea intraoperatória e/ou pós-operatória substancialmente maior que a esperada (> 50%) para pacientes não hemofílicos, requer intervenção e não é explicada por um problema médico/cirúrgico diferente da hemofilia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão inesperada ou transferência inesperada para a UTI em decorrência do sangramento ou • Necessidade de transfusão de hemoderivados substancialmente maior (> 2 vezes) que a prevista

Observações: Além das estimativas de perda sanguínea durante a cirurgia, dados sobre os níveis de hemoglobina pré e pós-operatórios e o número de unidades de concentrado de hemácias transfundidas também podem ser usados, se relevantes, para estimar a perda sanguínea cirúrgica. A hemostasia cirúrgica deve ser avaliada por um cirurgião e/ou anestesiologista envolvido e os registros devem ser concluídos dentro de 72 h após a cirurgia. Os procedimentos cirúrgicos podem ser classificados como de grande ou de pequeno porte. Um procedimento cirúrgico de grande porte é definido como aquele que requer suporte hemostático por períodos superiores a 5 dias consecutivos.

Abreviações: FIX: fator IX; FVIII: fator VIII; UTI: unidade de terapia intensiva.

Recomendação 9.5.4:

- A WFH recomenda que os centros que fornecerem cirurgia para pacientes com hemofilia contem com um suporte laboratorial adequado para o monitoramento confiável dos níveis de fator de coagulação no período perioperatório. CB

Recomendação 9.5.5:

- Para pacientes com hemofilia A leve submetidos a cirurgia, a WFH recomenda o uso de DDAVP para hemostasia se o paciente demonstrar uma boa resposta terapêutica a DDAVP nos testes pré-cirúrgicos.
- OBSERVAÇÃO: DDAVP não é recomendada para hemostasia cirúrgica em pacientes com hemofilia A leve cuja resposta a DDAVP (aumento dos níveis de atividade plasmática de FVIII) seja insatisfatória ou nos quais DDAVP esteja contraindicada (por ex., naqueles com doença cardiovascular significativa).
- OBSERVAÇÃO: Devido ao risco de taquiflaxia, DDAVP não deve ser administrada por mais de 3–5 dias, a não ser que o paciente possa ser

monitorado com atenção e passado para um concentrado de fatores de coagulação se isto ocorrer. Portanto, se a duração prevista do tratamento for maior que 3–5 dias (por ex., após uma cirurgia de grande porte), os profissionais podem preferir evitar o uso de DDAVP desde o início.

- OBSERVAÇÃO: DDAVP é a primeira escolha para pacientes com hemofilia A leve para evitar o custo de CFCs e a exposição a concentrados de FVIII e o possível risco de desenvolvimento de inibidores, que aumenta com o número de exposições.
- OBSERVAÇÃO: Devido à necessidade de monitoramento atento, uma equipe hematológica experiente deve tratar esses pacientes. CB

Recomendação 9.5.6:

- Para pacientes com hemofilia submetidos a cirurgia, antifibrinolíticos e agentes hemostáticos tópicos devem ser considerados se houver necessidade de tratamentos auxiliares além da reposição de fator. CB

Recomendação 9.5.7:

- A avaliação pré e pós-operatória de todos os pacientes com hemofilia A e B deve incluir a triagem de inibidores e o ensaio de inibidores. CB

Recomendação 9.5.8:

- Para pacientes com hemofilia submetidos a cirurgia, a WFH aconselha que a anestesia neuraxial não seja usada. Se a anestesia neuraxial for necessária, ela deve ser realizada somente com uma cobertura adequada de fator de coagulação, uma vez que a segurança dos procedimentos neuraxiais não foi estabelecida em pacientes com hemofilia.
- **OBSERVAÇÃO:** É reconhecido que, em alguns centros, a anestesia neuraxial é aceitável após a restauração da hemostasia em pacientes com hemofilia, enquanto em outros centros este procedimento é desencorajado e a anestesia geral é preferida. CB

Recomendação 9.5.9:

- Pacientes com hemofilia A leve e todos os pacientes com hemofilia que estejam recebendo uma reposição de fator intensiva pela primeira vez apresentam um risco especial de desenvolvimento de inibidores e, portanto, a presença de inibidores deve ser pesquisada novamente 4–12 semanas após a cirurgia. CB

Recomendação 9.5.10:

- Em pacientes cirúrgicos com hemofilia B que necessitem de uma terapia de reposição intensiva, a WFH recomenda que o concentrado de complexo protrombínico (CCP) não seja usado devido ao risco de acúmulo dos fatores de coagulação II, VII e X, que pode estar associado a um maior risco de complicações trombóticas. CB

Recomendação 9.5.11:

- A WFH recomenda a terapia de reposição por um período de no mínimo 3 dias para procedimentos cirúrgicos de pequeno porte e no mínimo 7–10 dias para procedimentos cirúrgicos de grande porte. CB

Recomendação 9.5.12:

- Para pacientes com hemofilia A e B submetidos a cirurgia de grande porte, a WFH recomenda que a tromboprolifasia farmacológica não seja usada como rotina. CB

9.6 | Sexualidade

- Hemofílicos são capazes de ter uma vida sexual completamente normal.³⁷ Embora em geral a saúde sexual seja avaliada de modo inadequado no cuidado de rotina de hemofílicos, estudos recentes mostraram que a prevalência de dificuldades com a atividade sexual é significativamente maior em comparação à população geral.³⁸
- As complicações da hemofilia podem ser acompanhadas por disfunção sexual, como falta de libido ou impotência. Dor, medo da dor ou analgesia podem afetar o desejo sexual e a artropatia hemofílica pode provocar limitações físicas na relação sexual.
- A idade avançada, sangramento articular e o estado das articulações contribuem para uma saúde sexual insatisfatória; além disso, uma saúde sexual insatisfatória apresenta uma forte associação com um pior estado de saúde geral.³⁸
- Os hemofílicos relatam a presença de rigidez articular que afeta sua vida sexual (53%), dor articular decorrente da atividade sexual (53%) e a ausência de informações adequadas relativas à atividade sexual.³⁹
- Um sangramento muscular (por ex., iliopsoas) pode surgir algumas vezes com a atividade sexual e isto pode exigir um manejo ativo ou aconselhamento específico para reduzir a recorrência.⁴⁰ (Ver o Capítulo 10: Complicações Musculoesqueléticas.)
- A sexualidade também pode ser afetada por complicações virais como uma infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) e HIV.⁴⁰
- Doenças relacionadas à idade como hipertensão e diabetes mellitus também podem provocar problemas com a sexualidade, assim como alguns medicamentos usados para tratar comorbidades.
- Em alguns casos, os inibidores orais da fosfodiesterase-5 (sildenafil, tadalafila) podem ser úteis. Observe que esses medicamentos inibem levemente a agregação plaquetária in vitro e podem causar epistaxe decorrente de congestão nasal.
- Além dos efeitos físicos sobre a sexualidade, os hemofílicos podem apresentar questões sociais e psicológicas relativas à saúde sexual. Preocupações com a ocorrência de um sangramento decorrente da atividade sexual, falta de desejo, questões de imagem corporal, medo de rejeição, efeitos colaterais de medicamentos, dor e cansaço foram relatados como fatores que afetam as vidas sexuais dos hemofílicos.⁴⁰
- As influências culturais podem afetar decisão de uma pessoa discutir ou não questões sexuais com seu profissional de saúde. Uma vez que alguns

indivíduos podem se sentir relutantes em manter essas discussões, todos os membros da equipe de cuidados abrangentes devem ser capacitados para iniciar e engajar os pacientes em uma conversa sobre sua saúde sexual e qualidade de vida e essa abordagem deve ser integrada aos cuidados de rotina.⁴⁰

- A hematospermia (definida como a presença macroscópica de sangue no sêmen) não é rara em hemofílicos e pode causar uma ansiedade considerável em alguns indivíduos e suas parceiras.
- A hematospermia raramente está relacionada a disfunções sérias; mesmo assim, pode haver uma patologia subjacente mais séria, como consequência exigindo investigações adicionais.

Recomendação 9.6.1:

- **Pacientes adultos com hemofilia devem ser avaliados quanto a questões de saúde sexual como parte dos cuidados de rotina para abordar possíveis impactos relacionados a idade, sangramento articular, dor e rigidez articular e sangramento muscular (por ex., iliopsoas), que podem surgir às vezes durante a atividade sexual.** CB

Recomendação 9.6.2:

- **Para pacientes hemofílicos com comorbidades que possam apresentar complicações da hemofilia acompanhadas por disfunção sexual, a WFH recomenda que os profissionais de saúde em centros para tratamento de hemofilia forneçam uma abordagem psicossocial multifacetada que inclua uma comunicação aberta sobre a atividade sexual e a qualidade de vida de um modo coerente e abrangente.** CB

9.7 | Aspectos psicossociais

- A hemofilia grave está associada a ônus psicológicos e econômicos importantes para hemofílicos e seus cuidadores.⁴¹ Uma vez que a hemofilia pode afetar muitos aspectos da vida diária e da vida familiar, o suporte psicológico e social são componentes importantes dos cuidados abrangentes para hemofilia.⁴²
- O cuidado psicossocial é um aspecto importante dos serviços de saúde para indivíduos e famílias que vivem com hemofilia e complicações relacionadas.
- O assistente social e/ou outros membros da equipe de cuidados abrangentes do centro para tratamento de hemofilia normalmente desempenham esse papel. As principais funções incluem:

- Fornecer o máximo possível de informações sobre todos os aspectos dos cuidados, incluindo as dimensões física, psicológica, emocional e econômica da vida com hemofilia, de maneira que os pacientes/famíliares possam entender.
- Fornecer suporte psicossocial e aconselhamento aos pacientes, seus pais e outros familiares (incluindo irmãos não afetados).
- Interagir e falar diretamente com crianças hemofílicas sobre seu tratamento, não apenas com seus pais.
- Avaliar e abordar questões relacionadas à aderência.
- Ajudar os pacientes a entender e lidar com as questões e dificuldades relacionadas aos estudos ou emprego.
- Encorajar os pacientes e os familiares a construir uma rede de suporte (por ex., formando ou participando de grupos de apoio em seu centro para tratamento de hemofilia e organização de pacientes).
- Trabalhar em parceria com a organização de pacientes para fornecer educação aos pacientes, famílias e profissionais de saúde e defender os cuidados para hemofilia.
- Recrutar o auxílio de organizações de saúde locais quando assistentes sociais não estiverem disponíveis.
- Encorajar os pacientes, familiares e cuidadores a discutir as questões ou dificuldades relativas à saúde mental, como depressão e ansiedade.
- Reconhecer os sinais de advertência de um esgotamento emocional e depressão, que são comuns em doenças crônicas, e fornecer sugestões e recursos para lidar com essas condições.
- Encorajar os pacientes a se envolverem em atividades produtivas e satisfatórias em casa e no trabalho.

- Ver 9.9 Questões médicas com o envelhecimento — Aspectos psicossociais com o envelhecimento, a seguir.

Recomendação 9.7.1:

- **Para pacientes com hemofilia grave, a WFH recomenda o fornecimento de suporte psicológico e social como parte dos cuidados abrangentes para hemofilia, recrutando o auxílio de organizações de saúde locais quando não houver psicólogos ou assistente sociais disponíveis.** CB

Recomendação 9.7.2:

- **Para pacientes com hemofilia, a WFH recomenda que os centros para tratamento de hemofilia auxiliem os pacientes e as famílias a formar**

e participar de grupos ou redes de apoio e encorajem a participação em suas organizações de pacientes. CB

Recomendação 9.7.3:

- **Para pacientes com hemofilia, a WFH recomenda uma programação apropriada nos centros para tratamento de hemofilia e organizações de pacientes para auxiliar em um envelhecimento próspero por meio da avaliação de seu progresso em termos de desenvolvimento, avaliação e prevenção de comorbidades e comprometimentos funcionais, avaliação da função cognitiva e emocional, identificação de depressão e encaminhamento para tratamento e fortalecimento das conexões sociais. CB**

9.8 | Comorbidades

- O aumento da expectativa de vida para hemofílicos — decorrente dos importantes avanços nos cuidados para hemofilia, incluindo a disponibilidade de CFCs seguros e efetivos — é acompanhado por uma série de novos desafios. Um número cada vez maior de hemofílicos desenvolve comorbidades significativas, como doenças cardiovasculares e metabólicas, doença renal e câncer/malignidades.⁴³
- Como resultado, os centros para tratamento de hemofilia necessitam cada vez mais da competência de especialistas que antes raramente eram necessários, como cardiologistas, endocrinologistas e oncologistas.⁴⁴
- Em geral, as comorbidades que ocorrem em pacientes mais velhos com hemofilia devem ser tratadas após consulta aos especialistas relevantes do modo como seriam tratadas na população não afetada da mesma idade, porém o tratamento deve ser adaptado quando o risco de sangramento for aumentado pelo uso de procedimentos invasivos ou medicamentos que possam causar sangramentos.⁴⁴

Câncer/malignidade

- O risco de desenvolver um câncer aumenta com a idade e o mesmo ocorre em pacientes com hemofilia que envelhecem.⁴⁵
- É bem documentado que pacientes mais velhos com hemofilia têm maior incidência de malignidades relacionadas a vírus causadas por infecção pelo HIV (por ex., linfoma não Hodgkin, carcinoma basocelular, sarcoma de Kaposi) e HCV (por ex., carcinoma hepatocelular).⁴⁶⁻⁴⁸
- Não é certo se a hemofilia exerce um impacto sobre

a prevalência de outros tipos de câncer entre os hemofílicos e não está claro se a hemofilia exerce um impacto sobre a evolução clínica da malignidade.⁴⁹⁻⁵¹

- Análises mais recentes sugerem que, com exceção do carcinoma hepatocelular decorrente de infecção por hepatite crônica, as taxas de mortalidade por câncer são essencialmente as mesmas entre hemofílicos e a população geral.⁵²
- O risco de sangramento em indivíduos com hemofilia e câncer é exacerbado por fatores que incluem⁴⁴:
 - o uso de procedimentos diagnósticos e terapêuticos invasivos;
 - o trombocitopenia induzida por quimioterapia e/ou radioterapia.
- Portanto, o tratamento hemostático deve ser fornecido não apenas de modo episódico no momento de procedimentos invasivos, mas também na forma de profilaxia contínua em casos de trombocitopenia grave decorrente de quimioterapia e/ou radioterapia.⁴⁴
- Não se sabe qual contagem de plaquetas é segura em pacientes com hemofilia e malignidade. Alguns especialistas aconselham que a profilaxia com reposição do fator de coagulação deficiente seja considerada quando a contagem de plaquetas for menor que 30 G/L além do manejo da trombocitopenia,⁴⁴ embora estudos anteriores tenham sugerido que a profilaxia deva ser instituída quando as contagens de plaquetas caírem abaixo de 50 devido ao risco de hemorragia no sistema nervoso central (SNC) e outros sangramentos sérios.⁵³ (Ver o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Tabela 7-2.)
- Uma vez que a trombocitopenia por si só não é antitrombótica, a profilaxia antitrombótica deve ser considerada nos tipos de malignidades que estão associados a um alto risco de trombose.⁴⁴
- Para pacientes com hemofilia que recebem um diagnóstico de câncer, que na população geral é acompanhado por um maior risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (TEV), a profilaxia de tromboembolismo pode não ser necessária, já que os pacientes com deficiências da coagulação estão relativamente protegidos do desenvolvimento de TEV.^{53,54}

Recomendação 9.8.1:

- **Em pacientes com hemofilia, a WFH recomenda uma triagem de câncer apropriada para a idade. CB**

Recomendação 9.8.2:

- **Para o diagnóstico e tratamento de malignidades em pacientes com hemofilia, a WFH recomenda que uma reposição de fator adequada seja**

fornecida quando necessário para minimizar o risco de sangramento. CB

Recomendação 9.8.3:

- Em pacientes com hemofilia, se a quimioterapia ou radioterapia for acompanhada por uma trombocitopenia grave de longa duração, a WFH recomenda a terapia de reposição profilática contínua. CB

Recomendação 9.8.4:

- Os tratamentos antineoplásicos para pacientes hemofílicos diagnosticados com câncer devem ser os mesmos recomendados para a população geral. CB

Recomendação 9.8.5:

- Para pacientes hemofílicos sem inibidores diagnosticados com câncer, a WFH aconselha que as decisões de manejo relativas à profilaxia de tromboembolismo venoso sejam baseadas na avaliação do risco hemorrágico e trombótico individual do paciente. Se usada em pacientes que estejam recebendo concentrados de fator, deve ser controlada com cuidado para manter níveis de fator abaixo da faixa de risco para TEV.
- OBSERVAÇÃO: Se a trombotoprofilaxia farmacológica for usada para pacientes hemofílicos sem inibidores diagnosticados com câncer, ela deve mimetizar o que é recomendado para a população geral, desde que uma terapia de reposição de fator apropriada seja administrada, levando em conta que a reposição de fator até altos níveis de fator acima do normal constitui um possível fator de risco para TEV. CB

Acidente vascular cerebral/AVC

- Pacientes com hemofilia têm uma propensão a AVC hemorrágico, o tipo mais sério de sangramento nesta população; contudo, AVCs isquêmicos/trombóticos também foram relatados.^{55,56} (Ver o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Tabela 7-2.)

Fibrilação atrial

- A fibrilação atrial (FA) não valvular é o tipo mais comum de arritmia e está associada a um aumento significativo do risco de AVC embólico. Sua prevalência na população geral aumenta com a idade, variando de < 0,1% em pacientes com menos de 55 anos de idade a 3% em pacientes entre 65 e 69 anos de idade e até 9% em pacientes acima de 80 anos.⁵⁷⁻⁵⁹

- Os resultados de estudos recentes indicam que a prevalência de fibrilação atrial em pacientes com hemofilia é semelhante à relatada em seus pares na população geral.⁶⁰
- Não há evidências que sugiram que pacientes com hemofilia e fibrilação atrial estejam protegidos de complicações tromboembólicas.
- O manejo da fibrilação atrial não valvular inclui estratégias para controle do ritmo como cardioversão ou ablação; porém, essas estratégias nem sempre eliminam a necessidade de anticoagulação terapêutica.⁵⁴
- A seleção de pacientes com hemofilia que tenham maior possibilidade de cardioversão efetiva deve envolver um cardiologista em um centro para tratamento de hemofilia.⁴⁴
- A oclusão do apêndice atrial esquerdo pode ser uma opção para pacientes com fibrilação atrial não valvular com alto risco de sangramento e cardioembolismo.⁶¹
- Em pacientes sem diátese hemorrágica, decisões terapêuticas relativas à anticoagulação na fibrilação atrial são determinadas pela ponderação do risco de AVC do indivíduo, calculado pelo escore CHA2DS2-VASc, contra o risco de sangramento estimado que ocorre como consequência do tratamento anticoagulante (o risco de sangramento associado à anticoagulação para fibrilação atrial na população geral é calculado pelo escore HAS-BLED).⁵⁴
- Não há evidências para confirmar ou rejeitar a hipótese de que os escores CHA2DS2-VASc e HAS-BLED sejam igualmente úteis em pacientes com hemofilia.^{54,60}
- Não existem diretrizes baseadas em evidências para o manejo da fibrilação atrial em pacientes com hemofilia.

Recomendação 9.8.6:

- Pacientes com hemofilia e fibrilação atrial não valvular devem ser tratados por equipes médicas compostas por hematologistas e cardiologistas experientes. CB

Recomendação 9.8.7:

- Para pacientes com hemofilia grave ou moderada e fibrilação atrial, a WFH recomenda o manejo clínico baseado nos níveis basais de FVIII/FIX e no risco de AVC avaliando o risco de AVC do paciente, calculado pelo escore CHA2DS2-VASc, contra o risco estimado de um sangramento que ocorra como consequência do tratamento anticoagulante e a suspensão da anticoagulação se o risco de AVC for considerado menor que o risco de sangramento. CB

Recomendação 9.8.8:

- Para pacientes com hemofilia e fibrilação atrial com alto risco de sangramento e tromboembolismo, a WFH recomenda a oclusão do apêndice atrial esquerdo, particularmente se a terapia de reposição com fator de coagulação deficiente não for viável em longo prazo.
- **OBSERVAÇÃO:** A oclusão do apêndice atrial esquerdo para pacientes com hemofilia e fibrilação atrial deve ser precedida por avaliações do risco de sangramento e tromboembolismo do indivíduo e implementada sob o aconselhamento de um cardiologista. CB

Recomendação 9.8.9:

- Para pacientes com hemofilia nos quais o risco de AVC associado a fibrilação atrial não valvular for elevado ou superar o risco de complicações hemorrágicas, a WFH recomenda a consideração cuidadosa do uso de anticoagulantes.
- **OBSERVAÇÃO:** A escolha entre anticoagulantes orais diretos e antagonistas da vitamina K depende dos protocolos locais, disponibilidade de antídotos para reversão da atividade anticoagulante e viabilidade da manutenção de níveis mínimos adequados do fator de coagulação deficiente.
- **OBSERVAÇÃO:** Apesar da escassez dos dados baseados em evidência para esta indicação em pacientes com hemofilia, a maioria dos especialistas sugere a manutenção de níveis mínimos do fator de coagulação deficiente em pacientes individuais a $\geq 15\text{--}30$ UI/dL durante o tratamento anticoagulante para fibrilação atrial.
- **OBSERVAÇÃO:** Uma vez que as respostas ao tratamento com DOACs e VKAs podem variar, as decisões sobre o tratamento anticoagulante devem ser baseadas no paciente individual com a consultoria de um cardiologista. CB

Recomendação 9.8.10:

- Em pacientes hemofílicos com inibidores, o tratamento antitrombótico geralmente está contraindicado. CB
- São necessárias mais pesquisas para entender melhor a segurança do tratamento antitrombótico em pacientes com hemofilia A complicada por inibidores de FVIII que estejam sendo tratados com emicizumabe.

Tromboembolismo venoso/trombose

- Pacientes com hemofilia são considerados protegidos contra o tromboembolismo venoso (TEV)

em virtude de sua deficiência de fator de coagulação.

- TEV espontâneo é pouco comum em pacientes com hemofilia, incluindo aqueles com trombofilia hereditária; contudo, TEV foi relatado em associação a intervenções cirúrgicas (por ex., substituição total do joelho ou quadril ou cirurgia abdominal de grande porte para câncer). Foi postulado que, nesta situação clínica, a proteção natural contra TEV seria mitigada pela administração de altas doses de concentrados do fator de coagulação deficiente.⁶²⁻⁶⁴
- A terapia de reposição intensiva com concentrado de complexo protrombínico (CCP) em pacientes com hemofilia B pode provocar o acúmulo dos fatores de coagulação II, VII e X, que pode estar associado a um maior risco de desenvolvimento de TEV.⁶⁵
- O tratamento intensivo com agentes de bypass também pode estar associado a um maior risco de desenvolvimento de TEV.^{54,65}
- O uso concomitante de emicizumabe e concentrado de complexo de protrombina ativado (aPCC) também pode provocar complicações trombóticas, incluindo TEV e microangiopatia trombótica.⁶⁶ (Ver o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação.)
- No momento, não há um consenso baseado em evidências sobre como tratar TEV em pacientes com hemofilia. Foi sugerido que doses terapêuticas de anticoagulantes possam ser administradas quando os níveis do fator de coagulação deficiente forem mantidos acima de 30 UI/dL 44 ou acima de 15 UI/dL.⁵⁴
- A resposta hemostática a agentes de bypass com frequência é imprevisível; portanto, antitrombóticos devem ser usados apenas em pacientes com hemofilia e inibidores de alta resposta que apresentem um maior risco de desenvolvimento de tromboembolismo. Em raros casos, o risco de uma trombose não tratada pode superar o risco de complicações hemorrágicas e, portanto, justificar o uso de agentes antitrombóticos. (Para pacientes com inibidores, ver o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação.)

Recomendação 9.8.11:

- Em pacientes com hemofilia submetidos a procedimentos cirúrgicos que apresentem um alto risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso (por ex., em casos de cirurgia ortopédica de grande porte, cirurgia abdominal de grande porte para câncer ou imobilização pós-cirúrgica prolongada), a WFH recomenda uma avaliação do risco individual de TEV. CB

Recomendação 9.8.12:

- Parapacientes com hemofilia submetidos a cirurgias associadas a um alto risco de tromboembolismo venoso e complicações hemorrágicas, a WFH

recomenda a consideração do uso de métodos mecânicos para tromboprofilaxia.

- **OBSERVAÇÃO:** Em contraste com a tromboprofilaxia farmacológica, métodos mecânicos para tromboprofilaxia não estão associados ao risco de complicações hemorrágicas. CB

Recomendação 9.8.13:

- Para pacientes com hemofilia nos quais o equilíbrio entre o risco de sangramento em comparação ao risco de desenvolvimento de tromboembolismo venoso favoreça a tromboprofilaxia farmacológica, a WFH recomenda a mesma prática aplicada na população geral, desde que uma terapia de reposição adequada seja administrada.
- **OBSERVAÇÃO:** As decisões relativas ao tratamento anticoagulante em um paciente hemofílico sempre devem ser precedidas por avaliações do risco hemorrágico e trombótico do indivíduo. Em alguns pacientes com hemofilia, o risco de sangramento não controlado pode superar o benefício da anticoagulação. CB

Recomendação 9.8.14:

- Para pacientes com hemofilia sem inibidores, a WFH recomenda o uso de doses profiláticas de anticoagulantes apenas depois de garantir o controle hemostático com uma terapia de reposição adequada.
- **OBSERVAÇÃO:** Se o risco de sangramento não controlado superar o benefício da anticoagulação, anticoagulantes não devem ser usados.
- **OBSERVAÇÃO:** Esta recomendação não se aplica a pacientes com hemofilia e inibidores, nos quais os anticoagulantes geralmente estão contraindicados. CB

Recomendação 9.8.15:

- Em pacientes hemofílicos sem inibidores que apresentarem um episódio agudo de tromboembolismo venoso, a WFH recomenda o uso de anticoagulação de alta intensidade pela duração mínima e sob proteção com reposição de fator de coagulação e monitoramento clínico e laboratorial atento.
- **OBSERVAÇÃO:** Esta recomendação não se aplica a pacientes hemofílicos com inibidores, nos quais os anticoagulantes geralmente estão contraindicados. CB
- São necessárias mais pesquisas para entender melhor a segurança do tratamento antitrombótico em pacientes com hemofilia complicada por inibidores de FVIII que estejam sendo tratados com emicizumabe.

Síndrome metabólica

- A síndrome metabólica está associada a obesidade e inatividade física, que são comuns em pacientes mais velhos com hemofilia em decorrência de uma artropatia hemofílica grave.⁴³
- A obesidade (índice de massa corporal [IMC] ≥ 30 kg/m²) é uma preocupação de saúde importante nos países desenvolvidos, tanto na população geral quanto em pacientes hemofílicos.⁶⁷ O número de pacientes hemofílicos que apresentam sobrepeso também está aumentando.⁶⁸
- A obesidade afeta a atividade física em crianças⁶⁹ e adultos.⁷⁰ Embora poucos estudos tenham avaliado os efeitos da obesidade sobre resultados específicos da hemofilia, há evidências de que o excesso de peso tem um impacto significativo sobre a amplitude de movimento articular e a capacidade funcional dos membros inferiores, assim como sobre a dor articular, com efeitos possivelmente importantes sobre a qualidade de vida em geral.^{71,72}
- O sobrepeso e a obesidade podem afetar a frequência de sangramentos de modos diferentes: alguns pacientes com sobrepeso/obesos apresentam taxas de sangramento reduzidas, mas isto pode ser decorrente dos menores níveis de atividade física; inversamente, pacientes hemofílicos obesos tendem a apresentar mais sangramentos articulares, em comparação a pacientes hemofílicos não obesos.⁷⁰
- O acesso venoso é mais complexo em pacientes hemofílicos obesos, o que pode inibir sua capacidade de autoinfusão e, conseqüentemente, resultar em menor aderência a seu regime profilático.⁷³ A menor aderência à profilaxia pode provocar mais sangramentos articulares e, por fim, agravar a artropatia hemofílica e a osteoartrite em pacientes hemofílicos obesos.⁷⁰
- A recuperação do fator é diferente em pacientes hemofílicos com sobrepeso ou obesos. Uma recuperação de FVIII mediana foi observada em crianças obesas (2,65), em comparação àquelas com peso normal (1,94).^{74,75}
- Em alguns pacientes obesos, a posologia por peso corporal magro pode ser eficaz, ao mesmo tempo reduzindo o custo do tratamento com base no peso corporal. Contudo, cada paciente precisaria ser avaliado por estudos farmacocinéticos, incluindo os níveis mínimos e máximos, e níveis de fator em momentos adicionais para estabelecer a posologia ideal.
- O manejo do peso deve ser oferecido como parte da promoção da saúde nos centros para tratamento de hemofilia para todos os pacientes. Isto deve incluir:
 - educação nutricional para os pais de crianças, assim como para adultos com hemofilia;
 - programas de manejo do peso;

- suporte psicológico;
 - programas de exercícios (de preferência monitorados pelo fisioterapeuta do centro);
 - tratamento farmacológico;
 - cirurgia bariátrica; e
 - colaboração ou encaminhamento para equipes clínicas/cirúrgicas de obesidade.
- A cirurgia bariátrica é possível em hemofílicos com obesidade mórbida.⁷⁶

Recomendação 9.8.16:

- **Os pacientes com hemofilia devem realizar medições regulares de altura e peso para monitorar o índice de massa corporal. CB**

Recomendação 9.8.17:

- **Pacientes hemofílicos com sobrepeso ou obesos devem ser encaminhados para aconselhamento dietético e/ou manejo do peso. CB**

Recomendação 9.8.18:

- **Pacientes com hemofilia que sejam obesos devem receber a terapia de reposição de FVIII/FIX com base no peso corporal magro após avaliações farmacocinéticas individuais. CB**

Diabetes mellitus

- Pouco se sabe sobre a prevalência de diabetes mellitus em hemofílicos, mas foi constatado que ela é maior na população hemofílica que na população geral.⁴³
- Se o tratamento com insulina estiver indicado, as injeções subcutâneas podem ser administradas sem sangramento e sem necessidade de reposição de fator.³⁷
- Um peso corporal/IMC mais alto constitui um fator de risco importante, não apenas para o desenvolvimento de diabetes mellitus, mas também para aterosclerose, doença cardiovascular e lesão adicional de articulações artropáticas. Como resultado, a atividade física regular e a fisioterapia voltada para a prevenção de uma deterioração adicional da articulação são aconselháveis.⁴³

Recomendação 9.8.19:

- **Pacientes com hemofilia devem realizar a mesma triagem de diabetes que a população geral. CB**

Recomendação 9.8.20:

- **Pacientes com hemofilia e diabetes devem utilizar as mesmas estratégias de manejo para controle de diabetes que a população geral; se o tratamento com insulina estiver indicado, as injeções subcutâneas podem ser administradas**

sem sangramento e sem necessidade de reposição de fator. CB

Doença renal

- Uma maior incidência de doença renal foi relatada em hemofílicos, em comparação à população geral. Além disso, a probabilidade de morte decorrente de insuficiência renal é cerca de 50 vezes maior entre pacientes com hemofilia que na população geral.⁴⁵
- A crescente frequência de doença renal em pacientes hemofílicos mais velhos provavelmente é decorrente de vários fatores de risco concomitantes, incluindo^{44,45}:
 - idade mais avançada;
 - população não caucasiana;
 - hipertensão;
 - história de sangramento renal e hematúria, possivelmente resultando em lesão renal estrutural;
 - infecção por HIV e terapia antirretroviral combinada;
 - uso de aminoácidos antifibrinolíticos.
- Portanto, a necessidade de diálise pode estar aumentando em pacientes com hemofilia.⁴⁴
- Em pacientes que necessitam de terapia de reposição renal, a escolha entre diálise peritoneal e hemodiálise depende de fatores específicos do paciente, como o maior risco de infecção em pacientes com cirrose e/ou ascite.⁴⁵
- Teoricamente, a diálise peritoneal é preferível à hemodiálise porque requer cobertura de fator apenas no momento da inserção do cateter; contudo, o procedimento está associado a um alto risco de infecções peritoneais, particularmente em pacientes infectados por HCV e HIV. Portanto, muitas vezes a hemodiálise usando heparina e uma dose única de CFC antes e após cada procedimento é preferida.⁴⁴
- Se a hemodiálise for selecionada, um acesso venoso central é obrigatório. Antes da colocação do dispositivo, os níveis de fator devem corresponder a 80–100 UI/dL e então ser mantidos entre 50 e 70 UI/dL por 3 dias após o procedimento.^{45,77}

Osteoporose

- Foi demonstrado que a densidade mineral óssea (DMO) é menor nos hemofílicos. Um maior número de articulações artropáticas, perda de movimento articular e atrofia muscular levando à inatividade estão associadas a uma menor DMO.^{78,79}
- Não está claro se os pacientes com hemofilia necessitam de um monitoramento de rotina da massa óssea; isto pode ser aconselhável em pacientes com alto risco ou múltiplos fatores de risco.

- Atividades com apoio do peso e esportes adequados que promovam o desenvolvimento e a manutenção de uma boa densidade óssea devem ser encorajados em pacientes mais jovens, se a saúde articular permitir, para desenvolver a massa óssea e reduzir o risco de osteoporose mais tarde.
- Suplementos de cálcio e vitamina D ou bisfosfonatos devem ser considerados para pacientes com osteopenia demonstrada e uma avaliação odontológica deve ser realizada antes de iniciar o tratamento com bisfosfonatos em longo prazo.^{80,81}

Doença articular degenerativa

- A lesão articular progride com o aumento da idade de um modo quase linear, não apenas em pacientes com hemofilia grave, mas também em casos moderados.⁴⁴
- Os fatores que contribuem incluem osteoporose e osteopenia, um estilo de vida sedentário, sobrepeso e obesidade.⁴⁴
- Devido à maior taxa de morbidade articular, são necessárias estratégias para a prevenção. Embora a profilaxia secundária reduza a incidência de sangramentos, sua eficácia para melhorar a função ortopédica não foi estabelecida com clareza.⁴⁵
- Ver também o Capítulo 10: Complicações Musculoesqueléticas.

Recomendação 9.8.21:

- **Todos os pacientes com hemofilia devem ser encorajados a participar de atividades físicas regulares e manter uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D.**
- **OBSERVAÇÃO:** Pacientes hemofílicos com condições e lesões musculoesqueléticas devem realizar fisioterapia e reabilitação supervisionadas por um fisioterapeuta com experiência em hemofilia. CB

Recomendação 9.8.22:

- **Pacientes hemofílicos com osteoporose, fraturas por fragilidade ou que apresentem um maior risco de fraturas devem ser tratados com medicamentos contra a osteoporose ajustados individualmente.** CB

9.9 | Questões médicas com o envelhecimento

- Ver também 9.8 Comorbidades, anteriormente, para uma discussão sobre câncer/malignidade, acidente vascular cerebral/AVC, fibrilação atrial,

tromboembolismo venoso/trombose, síndrome metabólica, diabetes mellitus, doença renal e doença articular degenerativa.

- É importante fornecer aos pacientes mais velhos educação e aconselhamento regulares sobre a importância de informar a equipe de hemofilia sobre seus problemas de saúde para garantir o tratamento apropriado.
- Com o envelhecimento, os pacientes com hemofilia requerem o mesmo acesso à educação sobre saúde e estratégias de prevenção que pacientes não hemofílicos para reduzir o risco ou o impacto de morbidades relacionadas à idade.
- A equipe de hemofilia deve estar intimamente envolvida no manejo de aspectos e complicações dos cuidados relacionados ao envelhecimento e garantir a consulta pessoal e acordo sobre os planos de tratamento.
- Pacientes com hemofilia leve podem necessitar de educação e atenção específicas para destacar possíveis questões associadas à hemofilia e outras doenças.

Recomendação 9.9.1:

- **A WFH recomenda que pacientes hemofílicos idosos recebam o mesmo acesso à educação sobre saúde e estratégias de prevenção que a população geral para reduzir os riscos ou impactos de morbidades relacionadas à idade.** CB

Recomendação 9.9.2:

- **A WFH recomenda que a equipe de hemofilia esteja intimamente envolvida no manejo de aspectos e complicações dos cuidados relacionados ao envelhecimento e garanta a consulta pessoal e acordo sobre os planos de tratamento.** CB

Hipertensão

- Estudos mostram que hemofílicos apresentam uma pressão arterial média mais alta, o dobro da probabilidade de apresentar hipertensão, e utilizam mais medicamentos anti-hipertensivos em comparação à população geral.^{82,83}
- A hipertensão está associada aos fatores de risco usuais, como idade avançada, diabetes mellitus, dislipidemia, ou maior IMC e obesidade; contudo, a causa da maior prevalência de hipertensão em pacientes hemofílicos ainda é incerta.^{84,85}
- A hipertensão é um fator de risco bem estabelecido para doenças cardiovasculares, doenças renais e hemorragia intracraniana, que podem promover dificuldades significativas no manejo dos pacientes com hemofilia.⁸⁴

- Em vista do maior risco de sangramento, pacientes hipertensos com hemofilia devem receber o tratamento apropriado e verificar sua pressão arterial com regularidade.
- Na ausência de outros fatores de risco cardiovasculares, deve ser mantida uma pressão arterial sistólica ≤ 130 mmHg e uma pressão arterial diastólica ≤ 80 mmHg.

Recomendação 9.9.3:

- **Para todos os pacientes com hemofilia, a WFH recomenda medições regulares da pressão arterial como parte dos cuidados padrão.**
- **OBSERVAÇÃO:** Esta recomendação é baseada em dados que indicam uma maior prevalência de hipertensão arterial entre pacientes com hemofilia, independentemente da idade, em comparação a homens na população geral. CB

Recomendação 9.9.4:

- **Para pacientes com hemofilia, a WFH recomenda o mesmo manejo de hipertensão arterial aplicado na população geral.**
- **OBSERVAÇÃO:** Pacientes hemofílicos diagnosticados com hipertensão podem ser tratados em um centro para tratamento de hemofilia ou encaminhados a profissionais de atenção primária, dependendo do sistema de saúde e das práticas locais. CB

Doença arterial coronariana

- Há evidências de que os hemofílicos desenvolvem aterosclerose em taxas semelhantes às observadas na população geral.^{86,87}
- Em contraste, pacientes com hemofilia apresentam menores taxas de mortalidade cardiovascular em comparação à população geral (muito provavelmente devido à menor geração de trombina no ponto de ruptura da placa).^{87,88}
- Não se sabe se o maior uso de profilaxia em pacientes hemofílicos mais idosos promoverá um aumento da mortalidade cardiovascular.⁸⁹
- Indivíduos com hemofilia grave, moderada e leve podem desenvolver doença cardíaca isquêmica manifesta. O manejo desses casos deve ser individualizado e requer uma cooperação próxima entre as equipes de hemofilia e cardiologia.
- É particularmente difícil tomar uma decisão sobre o tratamento antitrombótico em um paciente com uma tendência hemorrágica inata; um estudo recente constatou que medicamentos antiplaquetários e anticoagulantes aumentaram as taxas de sangramento grave em pacientes com hemofilia (razão de probabilidades [OR] = 3,5).⁹⁰

- Ao considerar o tratamento antitrombótico em pacientes com hemofilia, os seguintes aspectos devem ser avaliados⁵⁴:
 - o fenótipo hemorrágico do paciente;
 - o intensidade do tratamento antitrombótico;
 - o duração do tratamento planejado; e
 - o características do agente antitrombótico.
- Profissionais de saúde que trabalhem com pacientes hemofílicos devem orientá-los sobre o risco cardiovascular e encorajar uma redução do risco (tabagismo, obesidade, exercício) ou otimização (hipertensão, hiperlipidemia).⁸⁹

Recomendação 9.9.5:

- **Pacientes hemofílicos devem receber a mesma triagem e manejo de fatores de risco individuais para doença cardiovascular que a população geral. CB**

Recomendação 9.9.6:

- **Pacientes com hemofilia e doença cardiovascular devem receber os cuidados de rotina adaptados para sua situação individual com a consultoria de um cardiologista. CB**

Recomendação 9.9.7:

- **Para pacientes com hemofilia sem inibidores que tenham um diagnóstico de doença cardiovascular, a WFH recomenda um manejo semelhante ao aplicado à população geral, exceto pela necessidade de correção adicional do comprometimento da hemostasia com concentrados de fatores de coagulação.**
- **OBSERVAÇÃO:** As decisões relativas às estratégias de tratamento cardiovascular para pacientes com hemofilia sempre devem ser precedidas por avaliações do risco hemorrágico e trombotico do indivíduo e da gravidade da doença cardíaca, e implementadas sob a orientação de um cardiologista. CB

Recomendação 9.9.8:

- **Entre os pacientes com hemofilia e inibidores de alta resposta, a WFH recomenda que o uso de antitrombóticos seja limitado a pacientes nos quais o risco de uma trombose não tratada supere o risco de complicações hemorrágicas.**
- **OBSERVAÇÃO:** Esta recomendação é baseada na observação de que a resposta hemostática a agentes de bypass muitas vezes é imprevisível.
- **OBSERVAÇÃO:** São necessárias mais pesquisas para entender melhor a segurança do tratamento antitrombótico em pacientes tratados com emicizumabe. CB

Recomendação 9.9.9:

- Devido à escassez de dados publicados sobre o tratamento antiplaquetário em pacientes com hemofilia, a WFH recomenda uma avaliação cuidadosa do risco hemorrágico e trombótico do indivíduo.
- **OBSERVAÇÃO:** Foi sugerido que o nível mínimo do fator de coagulação deficiente deve ser mantido em ≥ 15 – 30 UI/dL durante a terapia antiplaquetária dupla e ≥ 1 – 5 UI/dL durante a terapia antiplaquetária com agente único; contudo, a estratégia terapêutica deve ser individualizada para o paciente.
- **OBSERVAÇÃO:** A decisão de utilizar o tratamento antiplaquetário em um paciente hemofílico sempre deve ser tomada após a consulta a um cardiologista. CB

Recomendação 9.9.10:

- Devido à escassez de dados publicados sobre pacientes com hemofilia submetidos a uma intervenção coronariana percutânea, a WFH recomenda uma avaliação cuidadosa do risco hemorrágico e trombótico do indivíduo. CB
- **OBSERVAÇÃO:** Foi sugerido que, em pacientes hemofílicos sem inibidores submetidos a PCI, o fator de coagulação deficiente deve ser mantido em um nível máximo de 80 – 100 UI/dL enquanto as doses terapêuticas de antitrombóticos forem usadas; contudo, a estratégia terapêutica deve ser individualizada para o paciente.
- **OBSERVAÇÃO:** A decisão de utilizar um tratamento antitrombótico para esta indicação sempre deve ser tomada após a consulta a um cardiologista. CB

Recomendação 9.9.11:

- Devido à escassez de dados publicados sobre pacientes com hemofilia submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio, a WFH recomenda uma avaliação cuidadosa do risco hemorrágico e trombótico do indivíduo.
- **OBSERVAÇÃO:** Foi sugerido que, em pacientes hemofílicos sem inibidores submetidos a CABG, de modo semelhante a outros procedimentos cirúrgicos de grande porte, o fator de coagulação deficiente deve ser mantido no nível máximo de 80 – 100 UI/dL antes, durante e após CABG até que tenha ocorrido uma cicatrização suficiente da ferida; contudo, a estratégia terapêutica deve ser individualizada para o paciente.
- **OBSERVAÇÃO:** A decisão de utilizar um tratamento antitrombótico para esta indicação sempre deve ser tomada após a consulta a um cardiologista. CB

Recomendação 9.9.12:

- Devido à escassez de dados publicados sobre pacientes com hemofilia e infarto do miocárdio com supradesnivelamento de ST, nos quais a intervenção coronariana percutânea precoce não esteja disponível, a WFH recomenda uma avaliação cuidadosa do risco de sangramento do indivíduo e da gravidade da doença cardíaca.
- **OBSERVAÇÃO:** O uso de tratamento fibrinolítico pode ser considerado somente após a correção completa da hemostasia com reposição do fator de coagulação deficiente.
- **OBSERVAÇÃO:** A decisão de utilizar um tratamento fibrinolítico para esta indicação sempre deve ser tomada após a consulta a um cardiologista. CB

Recomendação 9.9.13:

- Quando uma substituição de valva cardíaca estiver indicada em pacientes com hemofilia, uma valva bioprotética deve ser a primeira escolha para evitar a necessidade de anticoagulação por tempo indeterminado. CB

Hipercolesterolemia

- Foi relatado que os níveis médios de colesterol em pacientes com hemofilia são menores que na população geral.⁹¹ Os níveis de colesterol (colesterol total, frações HDL e LDL) devem ser medidos em pacientes hemofílicos idosos com risco de doença cardiovascular.
- O tratamento está indicado se os níveis de colesterol estiverem elevados. Como regra geral, a razão colesterol total/HDL não deve ser maior que 8.

Recomendação 9.9.14:

- Em pacientes com hemofilia, o manejo da hipercolesterolemia deve ser o mesmo da população geral. CB

Aspectos psicossociais com o envelhecimento

- Em pacientes com hemofilia mais velhos, a artropatia dolorosa e incapacitante pode afetar a qualidade de vida e provocar perda da independência.⁹²
- Os pacientes idosos podem ser confrontados com problemas emocionais inesperados devido a lembranças de experiências negativas relacionadas à hemofilia (por ex., hospitalização) durante a juventude.⁸⁹
- Adaptações da casa ou trabalho e um regime apropriado para manejo da dor são indicados para melhorar a qualidade de vida e preservar a independência.

- Um suporte psicossocial ativo deve ser fornecido por um assistente social, enfermeiro da equipe de hemofilia, médico e/ou psicólogo.
- A avaliação anual do paciente no centro para tratamento de hemofilia é um bom momento para avaliar e abordar as mudanças das necessidades com o envelhecimento. Encaminhar os pacientes aos serviços e recursos apropriados, quando necessário e conforme combinado mutuamente.

Recomendação 9.9.15:

- **Uma vez que os adultos hemofílicos passam por muitas mudanças pessoais e sociais com o envelhecimento, a WFH recomenda avaliações e suporte psicossocial ativo para as alterações de suas necessidades. CB**

Avaliação da qualidade de vida

- Os hemofílicos podem enfrentar uma variedade de aspectos psicossociais que podem afetar seu bem-estar. As avaliações da qualidade de vida podem ajudar a:
 - identificar as percepções do paciente sobre seu estado de saúde e suas necessidades;
 - reunir evidências sobre achados clínicos que possam promover uma melhor qualidade dos cuidados;
 - servir como uma triagem rápida para identificar pacientes individuais ou populações que possam precisar de uma avaliação mais detalhada de suas necessidades de saúde e qualidade de vida; e
 - identificar as necessidades individuais e gerais do paciente em termos de lacunas no conhecimento e/ou educação para facilitar um melhor aut manejo.
- Ver também o Capítulo 11: Avaliação dos Resultados.

REFERÊNCIAS

1. Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Brocker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-56.
2. Ljung R, Tedgard U. Genetic counseling of hemophilia carriers. *Semin Thromb Hemost*. 2003;29(1):31-36.
3. Lee CA, Chi C, Pavord SR, et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders—review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2006;12(4):301-336.
4. Rizza CR, Rhymes IL, Austen DE, Kernoff PB, Aroni SA. Detection of carriers of haemophilia: a 'blind' study. *Br J Haematol*. 1975;30(4):447-456.
5. Mauser-Bunschoten EP. Symptomatic Carriers of Hemophilia. *Treatment of Hemophilia Monograph No. 46*. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2008. <https://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1202.pdf>. Accessed September 18, 2019.
6. Byams VR, Kouides PA, Kulkarni R, et al. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States Haemophilia Treatment Centres. *Haemophilia*. 2011;17(Suppl 1):6-13.
7. Pai M, Chan A, Barr R. How I manage heavy menstrual bleeding. *Br J Haematol*. 2013;162(6):721-729.
8. Lambert C, Meite ND, Sanogo I, et al. Hemophilia carrier's awareness, diagnosis, and management in emerging countries: a cross-sectional study in Cote d'Ivoire (Ivory Coast). *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):26.
9. Alabek M, Mohan R, Raia M. Genetic Counselling for Hemophilia. *Treatment of Hemophilia Monograph No. 25*. Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2015. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1160.pdf>. Accessed February 12, 2020.
10. Gillham A, Greyling B, Wessels TM, et al. Uptake of genetic counseling, knowledge of bleeding risks and psychosocial impact in a South African cohort of female relatives of people with hemophilia. *J Genet Couns*. 2015;24(6):978-986.
11. Genetics Working Party on behalf of the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Clinical Genetics Services for Haemophilia*; 2018. http://www.ukhcd.org/wp-content/uploads/2015/12/Guidelines_on_genetics_services_for_haemophilia_v5-3_1_final.pdf. Accessed May 4, 2020.
12. von der Lippe C, Frich JC, Harris A, Solbraekke KN. "It was a lot tougher than I thought it would be": a qualitative study on the changing nature of being a hemophilia carrier. *J Genet Couns*. 2017;26(6):1324-1332.

13. Dunn NF, Miller R, Griffioen A, Lee CA. Carrier testing in haemophilia A and B: adult carriers' and their partners' experiences and their views on the testing of young females. *Haemophilia*. 2008;14(3):584-592.
14. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(1):56-64.
15. James PD, Mahlangu J, Bidlingmaier C, et al. Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. *Haemophilia*. 2016;22(6):912-918.
16. Dunkley S, Curtin JA, Marren AJ, Heavener RP, McRae S, Curnow JL. Updated Australian consensus statement on management of inherited bleeding disorders in pregnancy. *Med J Aust*. 2019;210(7):326-332.
17. James AH, Konkle BA, Kouides P, et al. Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. *Haemophilia*. 2015;21(1):81-87.
18. Kadir RA, Davies J, Winikoff R, et al. Pregnancy complications and obstetric care in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2013;19(Suppl 4):1-10.
19. Kletzel M, Miller CH, Becton DL, Chadduck WM, Elser JM. Postdelivery head bleeding in hemophilic neonates: causes and management. *Am J Dis Child*. 1989;143(9):1107-1110.
20. Girgis MR, Gusba L, Kuriakose P. Management of haemophilia carriers around the time of their delivery: phenotypic variation requiring customization of management. *Haemophilia*. 2018;24(3):e128-e129.
21. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl 6):29-36.
22. Canadian Hemophilia Society. All About Carriers: A Guide for Carriers of Hemophilia A and B. Montreal, QC: Canadian Hemophilia Society; 2007. <https://www.hemophilia.ca/files/All%20About%20Carriers.pdf>. Accessed September 18, 2019.
23. Chalmers E, Williams M, Brennan J, et al. Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol*. 2011;154(2):208-215.
24. James AH. Bleeding and the management of hemorrhagic disorders in pregnancy. In: Kitchens CS, Kessler CM, Konkle BA, eds. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013:616-626.
25. Saraiya M, Green CA, Berg CJ, Hopkins FW, Koonin LM, Atrash HK. Spontaneous abortion-related deaths among women in the United States—1981-1991. *Obstet Gynecol*. 1999;94(2):172-176.
26. Kearney S, Sharathkumar A, Rodriguez V, et al. Neonatal circumcision in severe haemophilia: a survey of paediatric haematologists at United States Hemophilia Treatment Centers. *Haemophilia*. 2015;21(1):52-57.
27. Kulkarni R, Presley RJ, Lusher JM, et al. Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia*. 2017;23(2):207-214.
28. Haghpanah S, Ardeshiri R, Zahedi Z, Golzadeh MH, Silavizadeh S, Karimi M. Attitudes and practices with regard to circumcision in haemophilia patients in Southern Iran. *Haemophilia*. 2013;19(3):e177-e178.
29. Seck M, Sagna A, Gueye MS, et al. Circumcision in hemophilia using low quantity of factor concentrates: experience from Dakar, Senegal. *BMC Hematol*. 2017;17:8.
30. Elalfy MS, Elbarbari NS, Eldebeiky MS, El Danasoury AS. Risk of bleeding and inhibitor development after circumcision of previously untreated or minimally treated severe hemophilia A children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(5):485-493.
31. Platokouki H, Fischer K, Gouw SC, et al. Vaccinations are not associated with inhibitor development in boys with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2018;24(2):283-290.
32. Englbrecht JS, Pogatzki-Zahn EM, Zahn P. [Spinal and epidural anesthesia in patients with hemorrhagic diathesis: decisions on the brink of minimum evidence?] *Anaesthesist*. 2011;60(12):1126-1134.
33. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
34. Batty P, Austin SK, Khair K, et al. Treatment burden, haemostatic strategies and real world inhibitor screening practice in non-severe haemophilia A. *Br J Haematol*. 2017;176(5):796-804.
35. Schütte LM, Clossen MH, van Hest RM, et al. Desmopressin treatment combined with clotting factor VIII concentrates in patients with non-severe haemophilia A: protocol for a multicentre single-armed trial, the DAVID study. *BMJ Open*. 2019;9(4):e022719.
36. Coppola A, Windyga J, Tufano A, Yeung C, Di Minno MN. Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD009961.
37. Mauser-Bunschoten EP, Fransen Van De Putte DE, Schutgens RE. Co-morbidity in the ageing haemophilia patient: the down side of increased life expectancy. *Haemophilia*. 2009;15(4):853-863.
38. Chai-Adisaksopha C, Skinner M, Curtis R, et al. Sexual health in patients with hemophilia: the insights from the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) study. *Blood*. 2017;130(Suppl 1):2141.

39. Tobase P, Mahajan A, Francis D, Leavitt AD, Giermasz A. A gap in comprehensive care: sexual health in men with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(4):e389-e391.
40. Blamey G, Buranahirun C, Buzzi A, et al. Hemophilia and sexual health: results from the HERO and B-HERO-S studies. *Patient Relat Outcome Meas*. 2019;10:243-255.
41. O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego DG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHESSE study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):106.
42. Miller R. Counselling about diagnosis and inheritance of genetic bleeding disorders: haemophilia A and B. *Haemophilia*. 1999;5(2):77-83.
43. Zimmermann R, Staritz P, Huth-Kuhne A. Challenges in treating elderly patients with haemophilia: a focus on cardiology. *Thromb Res*. 2014;134(Suppl 1):S48-S52.
44. Mannucci PM, Schutgens RE, Santagostino E, Mauser-Bunschoten EP. How I treat age-related morbidities in elderly persons with hemophilia. *Blood*. 2009;114(26):5256-5263.
45. Angelini D, Sood SL. Managing older patients with hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015:41-47.
46. Franchini M, Lippi G, Montagnana M, et al. Hemophilia and cancer: a new challenge for hemophilia centers. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(4):374-377.
47. Tradati F, Colombo M, Mannucci PM, et al. A prospective multi-center study of hepatocellular carcinoma in Italian hemophiliacs with chronic hepatitis C: the Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. *Blood*. 1998;91(4):1173-1177.
48. Thalappillil A, Ragni MV, Comer DM, Yabes JG. Incidence and risk factors for hepatocellular cancer in individuals with haemophilia: a National Inpatient Sample study. *Haemophilia*. 2019;25(2):221-228.
49. Miesbach W, Alesci S, Krekeler S, Seifried E. Comorbidities and bleeding pattern in elderly haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2009;15(4):894-899.
50. Walker IR, Julian JA. Causes of death in Canadians with haemophilia 1980-1995: Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. *Haemophilia*. 1998;4(5):714-720.
51. Hermans C, de Moerloose P, Dolan G. Clinical management of older persons with haemophilia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;89(2):197-206.
52. Dunn AL, Austin H, Soucie JM. Prevalence of malignancies among U.S. male patients with haemophilia: a review of the Haemophilia Surveillance System. *Haemophilia*. 2012;18(4):532-539.
53. Ragni MV, Bontempo FA, Myers DJ, Kiss JE, Oral A. Hemorrhagic sequelae of immune thrombocytopenic purpura in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs. *Blood*. 1990;75(6):1267-1272.
54. Martin K, Key NS. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood*. 2016;128(2):178-184.
55. Girolami A, Silvia F, Elisabetta C, Edoardo P, Bruno G. Ischemic strokes in congenital bleeding disorders: comparison with myocardial infarction and other acute coronary syndromes. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2016;16(1):6-12.
56. Chu WM, Ho HE, Wang JD, et al. Risk of major comorbidities among workers with hemophilia: a 14-year population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(6):e9803.
57. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-2375.
58. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013;15(4):486-493.
59. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-2429.
60. Schutgens RE, Klamroth R, Pabinger I, Malerba M, Dolan G, ADVANCE Working Group. Atrial fibrillation in patients with haemophilia: a cross-sectional evaluation in Europe. *Haemophilia*. 2014;20(5):682-686.
61. Schutgens RE, Tuinenburg A, Rosendaal G, Guyomi SH, Mauser-Bunschoten EP. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia*. 2009;15(4):952-958.
62. Hermans C. Venous thromboembolic disease in patients with haemophilia. *Thromb Res*. 2012;130(Suppl 1):S50-S52.
63. Dargaud Y, Meunier S, Negrier C. Haemophilia and thrombophilia: an unexpected association! *Haemophilia*. 2004;10(4):319-326.
64. Franchini M. Thrombotic complications in patients with hereditary bleeding disorders. *Thromb Haemost*. 2004;92(2):298-304.
65. Girolami A, Scandellari R, Zanon E, Sartori R, Girolami B. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B: a critical review of all reported cases. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(3):279-284.
66. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809-818.

67. Majumdar S, Morris A, Gordon C, et al. Alarming high prevalence of obesity in haemophilia in the state of Mississippi. *Haemophilia*. 2010;16(3):455-459.
68. Hofstede FG, Fijnvandraat K, Plug I, Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Peters M. Obesity: a new disaster for haemophilic patients? A nationwide survey. *Haemophilia*. 2008;14(5):1035-1038.
69. Khair K, Holland M, Bladen M, et al. Study of physical function in adolescents with haemophilia: the SO-FIT study. *Haemophilia*. 2017;23(6):918-925.
70. Biere-Rafi S, Haak BW, Peters M, Gerdes VE, Buller HR, Kamphuisen PW. The impairment in daily life of obese haemophilic patients. *Haemophilia*. 2011;17(2):204-208.
71. Kahan S, Cuker A, Kushner RF, et al. Prevalence and impact of obesity in people with haemophilia: review of literature and expert discussion around implementing weight management guidelines. *Haemophilia*. 2017;23(6):812-820.
72. Witkop M, Neff A, Buckner TW, et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2017;23(4):556-565.
73. Ullman M, Zhang QC, Brown D, Grant A, Soucie JM, Hemophilia Treatment Center Network Investigators. Association of overweight and obesity with the use of self and home-based infusion therapy among haemophilic men. *Haemophilia*. 2014;20(3):340-348.
74. Henrard S, Hermans C. Impact of being overweight on factor VIII dosing in children with haemophilia A. *Haemophilia*. 2016;22(3):361-367.
75. Graham A, Jaworski K. Pharmacokinetic analysis of anti-hemophilic factor in the obese patient. *Haemophilia*. 2014;20(2):226-229.
76. Yerrabothala S, McKernan L, Ornstein DL. Bariatric surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2016;22(3):e232-e234.
77. Ewenstein BM, Valentino LA, Journeycake JM, et al. Consensus recommendations for use of central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(5):629-648.
78. Iorio A, Fabbriani G, Marcucci M, Brozzetti M, Filipponi P. Bone mineral density in haemophilia patients: a meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2010;103(3):596-603.
79. Wallny TA, Scholz DT, Oldenburg J, et al. Osteoporosis in haemophilia—an underestimated comorbidity? *Haemophilia*. 2007;13(1):79-84.
80. Kovacs CS. Hemophilia, low bone mass, and osteopenia/osteoporosis. *Transfus Apher Sci*. 2008;38(1):33-40.
81. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Oral Health Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Dental Clinical Guidance. Dundee: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme; 2017. <https://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2017/04/SDCEP-Oral-Health-Management-of-Patients-at-Risk-of-MRONJ-Guidance-full.pdf>. Accessed September 18, 2019.
82. Biere-Rafi S, Baarslag MA, Peters M, et al. Cardiovascular risk assessment in haemophilia patients. *Thromb Haemost*. 2011;105(2):274-278.
83. Lim MY, Pruthi RK. Cardiovascular disease risk factors: prevalence and management in adult hemophilia patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(5):402-406.
84. Sun HL, Yang M, Sait AS, von Drygalski A, Jackson S. Haematuria is not a risk factor of hypertension or renal impairment in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2016;22(4):549-555.
85. Alperstein W, Corrales-Medina FF, Tamariz L, Palacio AM, Davis JA. Prevalence of hypertension (HTN) and cardiovascular risk factors in a hospitalized pediatric hemophilia population. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(3):196-199.
86. Biere-Rafi S, Tuinenburg A, Haak BW, et al. Factor VIII deficiency does not protect against atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2012;10(1):30-37.
87. Biere-Rafi S, Zwiers M, Peters M, et al. The effect of haemophilia and von Willebrand disease on arterial thrombosis: a systematic review. *Neth J Med*. 2010;68(5):207-214.
88. Makris M, Van Veen JJ. Reduced cardiovascular mortality in hemophilia despite normal atherosclerotic load. *J Thromb Haemost*. 2012;10(1):20-22.
89. Shapiro S, Makris M. Haemophilia and ageing. *Br J Haematol*. 2019;184(5):712-720.
90. Desjonqueres A, Guillet B, Beurrier P, et al. Bleeding risk for patients with haemophilia under antithrombotic therapy: results of the French multicentric study ERHEA. *Br J Haematol*. 2019;185(4):764-767.
91. Rosendaal FR, Briet E, Stibbe J, et al. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol*. 1990;75(4):525-530.
92. Street A, Hill K, Sussex B, Warner M, Scully MF. Haemophilia and ageing. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):8-12.

INFORMAÇÕES DE SUPORTE

Outras informações de suporte podem ser encontradas on-line na seção Informações de Suporte.

10 COMPLICAÇÕES MUSCULOESQUELÉTICAS

Adolfo Llinás¹ | Pradeep M. Poonnoose² | Nicholas J. Goddard³ | Greig Blamey⁴ | Abdelaziz Al Sharif⁵ | Piet de Kleijn⁶ | Gaetan Duport⁷ | Richa Mohan⁸ | Gianluigi Pasta⁹ | Glenn F. Pierce¹⁰ | Alok Srivastava¹¹

1. Fundacion Santa Fe de Bogota e Universidad de los Andes, Bogotá, Colômbia
2. Departamento de Ortopedia, Christian Medical College, Vellore, Índia
3. Departamento de Traumatologia e Ortopedia, Royal Free Hospital, Londres, Reino Unido
4. Adult Bleeding Disorders Clinic, Winnipeg Health Sciences Centre, Winnipeg, Canadá
5. Amã, Jordâni
6. Van Creveldklinik, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Países Baixos
7. Lyon, França
8. Empowering Minds Society for Research and Development, Nova Delhi, Índia
9. Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, Pavia, Itália
10. Federação Mundial de Hemofilia, Montreal, QC, Canadá
11. Departamento de Hematologia, Christian Medical College, Vellore, Índia

Todas as declarações identificadas como recomendações são baseadas em consenso, o que é indicado por CB.

10.1 | Introdução

- A hemofilia é caracterizada por sangramentos agudos, dos quais mais de 80% ocorrem em articulações específicas (na maioria das vezes, nas articulações do tornozelo, joelho e cotovelo e frequentemente nas articulações do quadril, ombro e punho) e em músculos específicos (iliopsoas e gastrocnêmio).^{1,2} Pode ocorrer um sangramento espontâneo, dependendo da gravidade da doença (Ver o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia — Tabela 2-1), ou um sangramento agudo, dependendo da abordagem para tratamento profilático.
- Em crianças com hemofilia grave, os primeiros sangramentos articulares e musculares normalmente ocorrem quando elas começam a engatinhar e andar, geralmente entre 1 e 2 anos de idade, mas às vezes mais tarde, quando já estão andando.³
- Os sangramentos articulares recorrentes causam lesão articular progressiva como resultado do acúmulo de sangue na cavidade articular e inflamação sinovial. Isto causa complicações como sinovite crônica e artropatia hemofílica.^{1,2} Para uma discussão e recomendações relativas a sangramentos articulares, ver o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas e a Tabela 7-2.

- O tratamento inadequado de sangramentos intramusculares pode levar a contraturas musculares, especialmente em músculos biarticulares (por ex., músculos da panturrilha e psoas), em geral nas primeiras décadas de vida.^{1,2} Outras complicações mais sérias, como síndrome compartimental e pseudotumores, também podem se desenvolver. (Ver “Terapia de reposição de fatores de coagulação” e 10.5 Pseudotumores, a seguir.)
- A profilaxia para prevenção de episódios hemorrágicos é considerada o padrão de cuidados, na medida em que os recursos permitirem.⁴
- O tratamento efetivo para obter uma recuperação funcional completa geralmente requer uma combinação de terapia de reposição com concentrado do fator de coagulação (CFC) ou outra cobertura hemostática (por ex., agentes de bypass para pacientes com inibidores) e fisioterapia.

Educação do paciente/cuidador

- A educação do paciente sobre problemas musculoesqueléticos na hemofilia é fundamental e deve abranger a saúde articular e muscular, reconhecimento e tratamento de sangramentos musculoesqueléticos, manejo da dor, complicações musculoesqueléticas e a importância da fisioterapia e reabilitação. Uma abordagem multidisciplinar para lidar com o sangramento e suas consequências é essencial.⁵ (Ver o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia.)

10.2 | Sinovite

- Após uma hemartrose aguda, a sinóvia fica inflamada, hiperêmica e friável. A resolução dessa sinovite aguda pode demorar várias semanas.^{2,6,7}
- Uma ausência de tratamento da sinovite aguda resulta em hemartroses recorrentes e sangramentos subclínicos^{1,2}; a sinóvia desenvolve uma inflamação crônica e hipertrofia e a articulação fica mais propensa a outros sangramentos. Um círculo vicioso de sangramento, perda do movimento articular e inflamação pode ocorrer então, levando por fim a uma lesão irreversível da cartilagem^{7,8} e do osso e comprometimento da função articular.⁶
- Se esse processo ultrapassar 3 meses, é definido como sinovite crônica.
- São necessárias avaliações regulares até que ocorra a reabilitação total da condição articular e sinovial e não haja evidência de sangue residual e/ou sinovite associada.⁹ O exame físico para alterações articulares (por ex., na circunferência da articulação, força muscular, derrame articular, ângulo articular, dor de acordo com uma escala análoga visual) deve ser conduzido em todos os acompanhamentos de rotina. (Ver o Capítulo 11: Avaliação dos Resultados.). Contudo, em muitos casos, a sinóvia nunca retorna a seu estado original.
- Uma vez que nem sempre os sinais clínicos representam adequadamente a situação real, uma avaliação por ultrassom é aconselhada.^{9,10} A ressonância magnética (RM), embora represente o padrão de ouro atual para imagens, é uma tecnologia cara, demorada e não é viável para crianças muito pequenas.⁶

Recomendação 10.2.1:

- **Para hemofílicos, a WFH recomenda a avaliação física regular da condição sinovial após cada sangramento, de preferência usando técnicas de imagem adequadas como o ultrassom (quando viável) até que a situação esteja controlada, já que a avaliação clínica isolada é inadequada para detectar uma sinovite inicial. CB**

Tratamento da sinovite crônica

- O objetivo do tratamento da sinovite crônica é suprimir a ativação sinovial e reduzir a inflamação para preservar a integridade e a função articular.^{11,12}
- As opções não cirúrgicas incluem profilaxia por 6–8 semanas (para pacientes que não estejam recebendo profilaxia regular), fisioterapia e inibidores seletivos da COX-2 para reduzir a inflamação.^{13,14}

Recomendação 10.2.2:

- **Para pacientes com hemofilia que apresentem sinovite crônica e não tenham acesso à profilaxia regular, a WFH recomenda o tratamento não cirúrgico, incluindo profilaxia de curta duração por 6–8 semanas para controle de sangramento, fisioterapia para melhorar a força muscular e a função articular e inibidores seletivos da COX-2 para reduzir a dor e inflamação.**
- **OBSERVAÇÃO: A fisioterapia com metas e exercícios individualizados com base no nível funcional do paciente deve começar devagar, com progressão contínua das atividades com apoio do peso.**
- **OBSERVAÇÃO: Para pacientes com dor aguda e sangramento recorrente, a imobilização pode estabilizar a articulação afetada e limitar o movimento, mas deve-se ter cuidado porque a imobilização prolongada provoca fraqueza muscular, portanto, exercícios isométricos são aconselhados mesmo durante a imobilização.**
- **OBSERVAÇÃO: Se não houver resposta às intervenções não cirúrgicas, o tratamento deve ser escalonado para tratar diretamente a sinovite, por intervenção terapêutica do especialista local. CB**

Recomendação 10.2.3:

- **Para pacientes com hemofilia que apresentem sinovite crônica (caracterizada apenas por dor e perda da amplitude de movimento mínimas), a WFH recomenda uma consulta a um especialista musculoesquelético experiente em um centro para tratamento de hemofilia. CB**

Fisioterapia para sinovite

- A fisioterapia,^{15,16} sob a orientação de um centro para tratamento de hemofilia, é aconselhável durante toda a trajetória da reabilitação, com exercícios progressivos para chegar até o apoio de todo o peso e uma recuperação funcional completa. Isto pode incluir exercícios diários para melhorar a força muscular e restaurar a amplitude de movimento articular.¹⁷
- O treinamento funcional pode ser iniciado com base em metas práticas para cada indivíduo.¹⁸
- A imobilização pode ser apropriada para estabilizar a articulação afetada e limitar o movimento com o objetivo de prevenir sangramentos recorrentes e impacto sinovial durante o movimento¹⁹. (Ver o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Hemorragia articular — Fisioterapia e reabilitação.)
- Em casos crônicos que já não respondam a medidas não cirúrgicas, uma sinovectomia/sinoviotomia pode ser indicada.

Sinovectomia/sinoviortese

- A sinovectomia deve ser considerada se uma sinovite crônica persistir com sangramento recorrente frequente não controlado por outros meios.
- O procedimento pode ser realizado de vários modos: injeção intra-articular de compostos químicos ou radioisótopos (sinoviortese), sinovectomia artroscópica ou sinovectomia cirúrgica aberta.^{20,21}
- A sinovectomia não cirúrgica deve ser sempre o primeiro procedimento de escolha para todos os pacientes.
- A radiossinovectomia está indicada para uma sinovite (confirmada clinicamente ou por ultrassom no ponto de cuidados) que cause dois ou mais sangramentos em uma determinada articulação nos últimos 6 meses apesar do tratamento adequado.⁹
- A sinovectomia com radioisótopo usando um emissor beta puro (fósforo-32, ítrio-90, rênio-186 ou rênio-188) é muito eficaz, tem poucos efeitos colaterais e pode ser realizada em um único procedimento ambulatorial.^{9,22-30}
- A escolha e a dose do radioisótopo dependem da articulação que receberá a injeção, da condição da sinóvia e dos radioisótopos disponíveis.
- A profilaxia deve ser administrada antes da radiossinovectomia; uma dose de CFC costuma ser suficiente para uma única injeção do radioisótopo.
- Quando possível, a administração simultânea de esteroides intra-articulares é recomendada.³¹
- A articulação deve então permanecer em repouso por no mínimo 24–48 horas^{31,32} em uma tala ou outro dispositivo para imobilização e após esse período a reabilitação pode começar.
- A reabilitação após uma radiossinovectomia é menos intensiva que após uma sinovectomia cirúrgica, mas ainda é necessária para ajudar os pacientes a recuperar a força, a propriocepção e o uso funcional da articulação.¹⁵ Um programa de reabilitação individualizado de no mínimo 3 semanas pode ser apropriado.²⁶ Exercícios intensivos e apoio do peso devem ser evitados imediatamente após uma radiossinovectomia.³³
- O objetivo do tratamento é reduzir a sinovite e a frequência de sangramentos e, desse modo, reduzir indiretamente a dor. Não há efeitos sobre a degeneração articular. Com a melhora da dor e a redução dos sangramentos, o paciente pode recuperar a função por meio de uma reabilitação apropriada. A redução da dor normalmente ocorre 1–3 semanas após a injeção.^{31,32}
- O intervalo mínimo entre tratamentos repetidos na mesma articulação corresponde a 6 meses.³¹
- Se não houver disponibilidade de radioisótopos, a sinoviortese química com rifampicina ou cloridrato de oxitetraciclina pode ser considerada. A sinoviortese

química pode ser dolorosa e a injeção do esclerosante deve ser combinada com um anestésico local intra-articular para minimizar a dor, suplementado por analgésicos orais (uma combinação de paracetamol e um opioide) quando necessário.³⁴⁻³⁶

- Podem ser necessárias injeções frequentes; normalmente, são necessárias 5–6 injeções semanais até que a sinovite esteja controlada.³⁴⁻³⁶

Recomendação 10.2.4:

- **Para pacientes com hemofilia que apresentem sinovite crônica não resolvida, a WFH recomenda a sinovectomia não cirúrgica como opção terapêutica de primeira linha, usando a sinovectomia com radioisótopo com um emissor beta puro (fósforo-32, ítrio-90, rênio-186 ou rênio-188). Deve ser usada uma dose de CFC por dose de isótopo.**
- **OBSERVAÇÃO: A escolha do isótopo depende da articulação que estiver recebendo a injeção e a disponibilidade do isótopo.**
- **OBSERVAÇÃO: A articulação deve ser imobilizada por no mínimo 24 horas, seguida por reabilitação progressiva para restauração da força e da função.**
- **OBSERVAÇÃO: Quando não houver disponibilidade de radioisótopos, a sinoviortese química com rifampicina ou cloridrato de oxitetraciclina (uma injeção semanal por 5–6 semanas) é uma alternativa, acompanhada por uma dose de CFC por tratamento, um anestésico local e analgésicos orais. CB**
- Em casos de sinovite crônica resistente ao tratamento com radiossinovectomia, pode ser realizada uma embolização seletiva dos vasos sanguíneos que suprem a sinóvia. Esse procedimento deve ser realizado apenas em centros de imagem médica especializados.³⁷
- A sinovectomia cirúrgica pode ser considerada quando outros procedimentos menos invasivos falharem ou quando for necessário um procedimento adicional que deva ser realizado por artroscopia,³⁸ como a remoção de um osteófito tibial anterior do tornozelo.
- A sinovectomia artroscópica é sugerida em vez da sinovectomia aberta.³⁹
- Se houver necessidade de uma sinovectomia cirúrgica (aberta ou artroscópica), garantir uma cobertura profilática mais longa com CFCs ou outros agentes hemostáticos apropriados, suficiente para o procedimento e a reabilitação pós-operatória. O procedimento deve ser realizado por uma equipe experiente em um centro para tratamento de hemofilia dedicado.

Recomendação 10.2.5:

- **Para pacientes com hemofilia que apresentem uma sinovite crônica que já não responda a intervenções não cirúrgicas, a WFH recomenda sinovectomia cirúrgica (de preferência artroscópica, não aberta), apenas por uma equipe experiente em um centro para tratamento de hemofilia. CB**
- Ver também o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Tabela 7-2; o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação — Hemofilia A/ Hemofilia B — Cirurgias e procedimentos invasivos e o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo — Cirurgias e procedimentos invasivos.

10.3 | Artropatia hemofílica

- A artropatia hemofílica pode resultar de um único sangramento ou de sangramentos recorrentes. Em geral ela evolui gradualmente de hemartrose para sinovite crônica e erosões extensas na superfície articular, culminando no estágio final de destruição da articulação, a artropatia hemofílica crônica,⁴⁰ que geralmente se manifesta durante a segunda década de vida, em particular se o tratamento profilático não estiver disponível ou for inadequado.
- Sangramentos musculares podem provocar deformidade articular e contratura, especialmente com sangramentos no interior do músculo psoas ou gastrocnêmio. Contraturas em flexão fixa produzem perda do movimento e comprometimento funcional significativo e por isso precisam ser prevenidas.
- Conforme a artropatia piora, a amplitude de movimento e o edema articular diminuem devido à fibrose progressiva da sinóvia e da cápsula. Quando a articulação se torna anquilosada (enrijecida), a dor pode diminuir ou desaparecer.
- A técnica radiográfica apropriada para avaliar a artropatia hemofílica crônica depende do estágio de progressão.
- A RM é útil para avaliar uma artropatia inicial e mostra as alterações iniciais do tecido mole e osteocondrais.⁴¹⁻⁴³
- O ultrassom é útil para avaliar a patologia de tecido mole e cartilagem periférica na artropatia hemofílica inicial.⁴⁴
- Radiografias simples são insensíveis às alterações iniciais e são usadas para avaliar as alterações artropáticas tardias.^{45,46}
- Ver o Capítulo 11: Avaliação dos Resultados.

Tratamento da artropatia hemofílica crônica

- Os objetivos do tratamento são: reduzir a incidência de hemartroses, melhorar a função articular, aliviar a dor e ajudar o paciente a continuar ou retomar as atividades normais da vida diária.
- As opções terapêuticas para a artropatia hemofílica crônica dependem de muitos fatores, incluindo:
 - o estágio da condição;
 - os sintomas do paciente;
 - a idade do paciente;
 - o impacto sobre o estilo de vida e as capacidades funcionais do paciente;
 - os recursos disponíveis.
- A dor deve ser controlada com analgésicos apropriados.
- Ver o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia — Manejo da dor.

Fisioterapia para artropatia hemofílica

- A fisioterapia voltada para a preservação da força muscular e da capacidade funcional é um componente essencial do tratamento da artropatia hemofílica crônica.
- A intensidade da fisioterapia deve aumentar gradualmente e deve ser adaptada de acordo com a cobertura profilática; a fisioterapia deve ser menos intensa em pacientes com acesso limitado à reposição de CFC.
- Em ambientes com poucos recursos e disponibilidade de fator, a fisioterapia sem cobertura de fator pode ser realizada se o tratamento for coordenado por uma equipe multidisciplinar experiente com competência na área musculoesquelética.⁴⁷
- Uma cobertura profilática intermitente pode ser necessária se ocorrer um sangramento agudo como resultado da fisioterapia. 16 Outros modos de terapia como exercícios, terapia manual, eletroterapia e hidroterapia foram usados para complementar a fisioterapia.⁴⁸

Recomendação 10.3.1:

- **Para prevenção e tratamento de artropatia hemofílica crônica em hemofílicos, a WFH recomenda a combinação da terapia de reposição regular para reduzir a frequência de sangramento e a fisioterapia voltada para a preservação da força muscular e da capacidade funcional. A fisioterapia pode ser realizada com ou sem cobertura de fator, dependendo da disponibilidade e da resposta do paciente à terapia. CB**
- Outras técnicas de manejo conservadoras incluem:
 - o imobilização seriada em molde gessado para corrigir deformidades⁴⁹;

- dispositivos de tração;
- imobilizadores e órteses para suporte de articulações dolorosas e instáveis¹⁹;
- auxílios para deambulação ou mobilidade para diminuir o estresse em articulações que sustentam o peso;
- adaptações no ambiente doméstico, escolar ou profissional para permitir a participação em atividades comunitárias e emprego e para facilitar as atividades da vida diária.⁵⁰

Recomendação 10.3.2:

- **Para a prevenção e tratamento das sequelas da artropatia hemofílica crônica em pacientes com hemofilia, a WFH recomenda medidas não cirúrgicas como imobilização, órteses, auxílios para deambulação, moldes gessados seriados e dispositivos de tração para ajudar na correção das contraturas em flexão. Isto pode ser realizado com ou sem cobertura de fator. CB**

Intervenções cirúrgicas

- Se as medidas não cirúrgicas não fornecerem um alívio satisfatório da dor e melhoria da função, uma intervenção cirúrgica pode ser necessária.
- Os procedimentos cirúrgicos, dependendo da condição específica, podem incluir:
 - sinovectomia e desbridamento articular, se necessário³⁸;
 - artroscopia para liberação de aderências intra-articulares e correção de impacto, especialmente na articulação do tornozelo ou do cotovelo⁵¹;
 - liberação de tecido mole extra-articular para tratar contraturas⁵²;
 - osteotomia para corrigir uma deformidade angular;
 - fixadores externos para auxiliar na correção de uma deformidade⁵³;
 - substituição protética da articulação (joelho, quadril, ombro, cotovelo ou tornozelo)⁵⁴;
 - excisão da cabeça do rádio para pacientes selecionados com artropatia radiocapitelar⁵⁵;
 - artrodese para artropatia dolorosa no tornozelo.
- Recursos adequados, incluindo profilaxia (por ex., suprimento suficiente de CFCs) e reabilitação pós-operatória, devem estar disponíveis para respaldar e aumentar a probabilidade de sucesso de qualquer procedimento cirúrgico.⁵⁶⁻⁵⁸

Recomendação 10.3.3:

- **Para pacientes com hemofilia com artropatia hemofílica crônica nos quais as medidas não cirúrgicas não conseguirem fornecer um alívio satisfatório da dor e melhora da função, a WFH recomenda uma consulta a um especialista**

em ortopedia sobre as opções de intervenção cirúrgica, que podem incluir:

- **sinovectomia e desbridamento articular;**
- **artroscopia para liberação de aderências intra-articulares e correção de impacto;**
- **liberação de tecido mole extra-articular para tratar contraturas;**
- **osteotomia para corrigir uma deformidade angular;**
- **artrodese (do tornozelo);**
- **substituição da articulação no estágio final da artrite.**

- **OBSERVAÇÃO: Recursos adequados, incluindo um suprimento suficiente de CFCs ou outros agentes hemostáticos apropriados (por ex., agentes de bypass para pacientes com inibidores) e serviços de reabilitação pós-operatória, devem estar disponíveis para aumentar a probabilidade de sucesso de qualquer procedimento cirúrgico. CB**

- Ver também o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Hemorragia articular e a Tabela 7-2; o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação — Hemofilia A/Hemofilia B — Cirurgias e procedimentos invasivos e o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo — Cirurgias e procedimentos invasivos.

10.4 | Hemorragia muscular

- Sangramentos podem ocorrer em qualquer músculo do corpo, geralmente como resultado de uma lesão ou distensão súbita.
- Um sangramento muscular é definido como um episódio hemorrágico em um músculo, determinado clinicamente e/ou por estudos de imagem. Geralmente está associado a dor e/ou edema e comprometimento funcional, por ex., claudicação associada a um sangramento na panturrilha.⁵⁹
- A identificação precoce e o manejo adequado de sangramentos musculares são importantes para prevenir contraturas permanentes, sangramento recorrente e uma possível formação de pseudotumores mais tarde.⁶⁰
- Os sintomas de um sangramento muscular incluem:
 - o desconforto no músculo e manutenção do membro em uma posição de conforto;
 - o dor intensa se o músculo for contraído ou distendido ativamente;
 - o tensão e sensibilidade à palpação; e
 - o edema.
- Os locais de sangramento muscular que estão

associados a comprometimento neurovascular, como os grupos musculares flexores profundos dos membros, requerem manejo imediato para prevenir dano permanente e perda da função. Esses grupos incluem:

- o músculo iliopsoas (risco de paralisia do nervo femoral);
 - os compartimentos superficiais e profundos posteriores da região inferior da perna (risco de lesão dos nervos tibial posterior e fibular profundo); e
 - o grupo flexor dos músculos do antebraço (risco de contratura isquêmica de Volkmann).
- Um sangramento também pode ocorrer em músculos mais superficiais, como o bíceps, o jarrete, o quadríceps e os músculos glúteos.
 - Estão surgindo evidências sugerindo que o ultrassom musculoesquelético (USME) pode ser útil para diferenciar sangramentos musculares de outras síndromes dolorosas regionais.^{61,62} Mesmo assim, se um paciente ou o médico suspeitar de um sangramento muscular ou tiver dificuldade para determinar se um sangramento está em progresso, o tratamento hemostático é aconselhado imediatamente antes da realização de investigações confirmatórias ou enquanto se aguardam os resultados.

Terapia de reposição de fatores de coagulação

- Um sangramento muscular não tratado pode provocar a síndrome compartimental (um sangramento muscular profundo em um espaço fechado) com lesão neurovascular e tendinosa secundária, contratura muscular e necrose. Além disso, um músculo lesado que não receba uma reabilitação adequada pode exercer efeitos secundários sobre as articulações adjacentes.⁶³
- A melhor prática para obter os melhores resultados consiste em tratar imediatamente os sangramentos musculares com CFC, idealmente quando o paciente reconhecer os primeiros sinais de desconforto ou logo após o trauma, para elevar o nível do fator do paciente e deter o sangramento. A terapia de reposição de fator deve continuar até a resolução dos sinais e sintomas hemorrágicos, geralmente por 5–7 dias ou mais, se os sintomas indicarem um sangramento recorrente ou agravamento dos sintomas neurovasculares.⁶⁴⁻⁶⁶ (Ver o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Tabela 7-2.)
- Muitas vezes são necessárias infusões repetidas, em particular se houver um possível risco de síndrome compartimental e/ou necessidade de reabilitação extensa.^{2,67}

- Ver o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação para o manejo de sangramentos em pacientes com inibidores.

Recomendação 10.4.1:

- **Todos os pacientes hemofílicos com sangramentos musculares devem receber terapia de reposição de fatores de coagulação imediatamente e, quando aplicável, devem ser observados em relação a complicações neurovasculares associadas ao sangramento. CB**

Monitoramento e manejo clínico

- É importante monitorar continuamente o paciente para detectar uma possível síndrome compartimental. Os sintomas de uma possível síndrome compartimental incluem aumento da dor, perda da sensação, perda da função e suprimento sanguíneo inadequado na área distal. Em caso de dúvida, medir a pressão no compartimento.
- A dor deve ser avaliada com frequência e regularidade, pois é uma medida indireta da pressão no compartimento.
- Sangramentos musculares agudos podem exigir o escalonamento do protocolo de analgesia para obter alívio. (Ver o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia — Manejo da dor.)
- Além da terapia de reposição de fator ou outro tratamento hemostático apropriado, os médicos podem aplicar as seguintes medidas como tratamento adjunto de sangramentos musculares agudos:
 - Manter o músculo lesado em repouso.
 - Quando possível, elevar a área afetada; isto pode ajudar a reduzir o edema associado.⁶⁸
 - Se apropriado, imobilizar o membro afetado com tala em uma posição de conforto e a ajustar para uma posição de função conforme a dor diminuir.
 - Aplicar gelo/compressas frias ao redor do músculo por 15–20 minutos a cada 4–6 horas para alívio da dor. Não aplicar gelo diretamente na pele.
- Ver também “Fisioterapia e reabilitação para sangramentos musculares” a seguir.

Recomendação 10.4.2:

- **Para todos os pacientes hemofílicos com sangramentos musculares, a WFH recomenda uma avaliação detalhada, classificação e monitoramento da dor de acordo com a escala de dor da OMS, uma vez que a dor no sangramento muscular pode ser um indicador precoce de lesão neurovascular e tecidual reversível.**

- **OBSERVAÇÃO:** Embora existam muitas escalas para avaliação da dor, o uso da escala da OMS é preferível porque esta é uma ferramenta simples e universal que permite a mensuração uniforme da dor em hemofílicos e gera dados de resultados populacionais comparáveis que são importantes para o progresso do tratamento e das pesquisas em hemofilia.

Síndrome compartimental

- O comprometimento neurovascular é uma emergência musculoesquelética e requer observação direta e contínua e o monitoramento da necessidade de fasciotomia. A profilaxia deve ser administrada para elevar e manter os níveis de fator por 5–7 dias ou mais, conforme for indicado pelos sintomas, juntamente com fisioterapia e reabilitação para restaurar a função muscular basal.⁶⁹⁻⁷¹ (Ver o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Tabela 7-2.)
- Se houver suspeita de síndrome compartimental com base clínica, medir a pressão no compartimento. Se confirmada, uma fasciotomia deve ser realizada dentro de 12 horas após o início da síndrome compartimental.⁷²⁻⁷⁴ A fasciotomia tardia tem uma incidência muito elevada de complicações e está contraindicada.⁷⁵
- A fasciotomia precoce está associada a melhores resultados para os pacientes, incluindo uma menor lesão muscular e nervosa. Depois que um déficit de nervo motor ocorre, os pacientes raramente exibem uma recuperação total após a fasciotomia.
- Em pacientes com hemofilia, se houver incerteza sobre a adequação da resposta hemostática, como pode ocorrer em pacientes com inibidores de alta resposta, um período de observação mais longo pode ser justificado para possivelmente evitar uma fasciotomia e o alto risco de sangramento não controlado após o procedimento. Contudo, qualquer demora na realização da fasciotomia após o estabelecimento da síndrome compartimental pode levar a resultados não tão bons em termos da recuperação muscular e perda subsequente da função.⁷⁶

Recomendação 10.4.3:

- **Em pacientes hemofílicos com sangramentos musculares e evidência de síndrome compartimental e comprometimento neurovascular, a fasciotomia é necessária dentro de 12 horas após o momento de início dos sintomas, antes que ocorra uma lesão irreversível em decorrência da necrose tecidual. CB**

Fisioterapia e reabilitação para sangramentos musculares

- A fisioterapia deve começar assim que a dor desaparecer e deve progredir gradualmente até a restauração completa do comprimento, força e função do músculo.^{15,73} A fisioterapia e reabilitação supervisionadas, orientadas por um fisioterapeuta com experiência no manejo da hemofilia, devem ser iniciadas:
 - Garantir uma cobertura profilática apropriada durante a fisioterapia e a reabilitação. Em ambientes com limitação dos recursos e da disponibilidade de fatores, a fisioterapia sem cobertura de fator pode ser realizada durante o período de reabilitação se o tratamento for coordenado por uma equipe multidisciplinar experiente com competência na área musculoesquelética.⁴⁷
 - Usar imobilização seriada com gesso ou tala, quando necessário, para corrigir qualquer contratura.
 - Usar imobilização de suporte se tiver ocorrido uma lesão nervosa.
 - Avaliar com regularidade a dor do paciente durante a fisioterapia, que pode sugerir um sangramento recorrente.⁷⁷

Hemorragia no iliopsoas

- Uma hemorragia no iliopsoas pode provocar lesão musculoesquelética; portanto, uma terapia de reposição de fator precoce e efetiva ou o uso de outros tratamentos hemostáticos apropriados é essencial para minimizar e prevenir as complicações relacionadas.⁶⁵
- Uma hemorragia no iliopsoas tem uma apresentação particular que às vezes pode ser enganadora. 68 Os sinais podem incluir dor abdominal baixa, na virilha ou na região lombar, com impossibilidade de endireitar as costas ou ficar em pé a partir da posição sentada, e dor à extensão, mas não com a rotação, da articulação do quadril.⁶⁴ Os sintomas de uma hemorragia no iliopsoas podem mimetizar os da apendicite aguda, incluindo um sinal de Blumberg positivo (sensibilidade de rebote).⁹ Também pode ser confundida com uma hemorragia articular no quadril.
- Pode haver parestesia na face medial da coxa e outros sinais de compressão do nervo femoral, como perda do reflexo do ligamento patelar, fraqueza do quadríceps e, por fim, desgaste muscular.⁹
- Pacientes com uma hemorragia no iliopsoas podem precisar ser hospitalizados para observação e controle da dor.

- O repouso rigoroso no leito pode estar indicado. A deambulação com muletas deve ser evitada, uma vez que as contrações musculares podem exacerbar a dor e o sangramento.⁶⁴⁻⁶⁶
- É útil confirmar o diagnóstico e monitorar a recuperação do paciente usando estudos de imagem (ultrassom, TC 59 ou RM 78).⁶⁴⁻⁶⁶
- A atividade física deve ser restrita até a resolução da dor e a melhora da extensão do quadril. Um programa de fisioterapia com supervisão cuidadosa é essencial para restaurar a extensão completa do quadril e a atividade e função integrais, assim como prevenir um sangramento recorrente.⁶⁴⁻⁶⁶
- Se qualquer déficit neuromuscular residual persistir, um suporte ortótico adicional pode ser necessário, particularmente para prevenir a flexão do joelho decorrente de uma fraqueza do quadríceps.
- Ver também o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Tabela 7-2 e o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação.

10.5 | Pseudotumores

- Um pseudotumor é uma condição específica da hemofilia com possível risco ao membro e à vida.
- Ele se desenvolve como resultado de sangramentos de tecido mole tratados modo inadequado, geralmente no músculo adjacente ao osso, que pode estar envolvido de forma secundária.
- Se não tratado, um pseudotumor pode se tornar maciço, causando pressão nas estruturas neurovasculares adjacentes e possivelmente provocando fraturas patológicas.
- Uma fístula pode se desenvolver através superfície da pele.
- Os pseudotumores podem ser avaliados e acompanhados de modo seriado usando imagens de ultrassom.
- Uma avaliação mais detalhada e precisa de um pseudotumor pode ser obtida com TC e RM.

Recomendação 10.5.1:

- **Para pacientes hemofílicos com sangramento em tecido mole e sinais de um possível pseudotumor, a WFH recomenda a avaliação clínica e confirmação radiológica usando raios-X, ultrassom e ressonância magnética, quando apropriado.**
- **OBSERVAÇÃO: Embora o ultrassom seja útil para a avaliação seriada de um pseudotumor em tecido mole, a RM fornece informações mais detalhadas antes da intervenção cirúrgica.**

- **OBSERVAÇÃO: Um exame de TC ou angiografia por TC pode estar indicado, especialmente para um pseudotumor grande e/ou planejamento pré-operatório. CB**

- O manejo de um pseudotumor depende de seu local, tamanho, velocidade de crescimento e efeito sobre as estruturas vizinhas. As opções incluem terapia de reposição de fator e monitoramento, aspiração, radiação, excisão cirúrgica e ablação cirúrgica.
- Para pequenos pseudotumores iniciais, um ciclo breve (6–8 semanas) de terapia de reposição de fator pode ser tentado e o pseudotumor pode ser monitorado usando exame seriado por ultrassom. Se for demonstrado que o pseudotumor está diminuindo, continuar a terapia de reposição de fator em combinação com a avaliação por ultrassom repetido durante 4–6 meses.^{79,80} (Ver o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Tabela 7-2.)

Recomendação 10.5.2:

- **Para pacientes com hemofilia que desenvolverem pequenos pseudotumores iniciais (antes da aquisição de uma pseudocápsula) e não tiverem acesso à profilaxia regular, a WFH recomenda um ciclo breve (6–8 semanas) de terapia de reposição de fatores de coagulação com possível continuação do tratamento se as avaliações seriadas por ultrassom indicarem que o pseudotumor está diminuindo, com uma validação repetida após 4–6 meses. CB**
- O manejo de pseudotumores é complexo e está associado a uma alta taxa de possíveis complicações. As alternativas terapêuticas incluem embolização, radiação, manejo percutâneo, remoção cirúrgica e preenchimento do espaço morto da cavidade.⁹
- A aspiração do pseudotumor, seguida por injeções de selante de fibrina, embolização arterial ou radioterapia, pode curar algumas lesões menores.^{81,82}
- A excisão cirúrgica pode ser necessária para grandes pseudotumores. É necessária a remoção do pseudotumor com a pseudocápsula — e não apenas a evacuação do hematoma.
- A ressecção cirúrgica de grandes pseudotumores abdominais/pélvicos, que representa um desafio especial no manejo cirúrgico da hemofilia, deve ser realizada apenas por uma equipe cirúrgica com experiência em hemofilia. Foi constatado que a embolização pré-operatória é útil na excisão desses tumores grandes.

Recomendação 10.5.3:

- Para pacientes com hemofilia que desenvolverem grandes pseudotumores, a WFH recomenda a excisão cirúrgica do pseudotumor com sua pseudocápsula, realizada apenas por uma equipe cirúrgica com experiência em hemofilia, sempre que possível em um centro para tratamento de hemofilia, seguida por monitoramento atento e profilaxia em longo prazo para prevenir a recorrência do sangramento.
- **OBSERVAÇÃO:** Flutuações nos níveis de fator durante o primeiro ano pós-operatório podem aumentar a probabilidade de recorrência do sangramento. Portanto, o monitoramento atento e uma correção ideal dos níveis de fator têm uma importância fundamental. CB
- Ver também o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Tabela 7-2, o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação — Hemofilia A/ Hemofilia B — Cirurgias e procedimentos invasivos e o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo — Cirurgias e procedimentos invasivos.

10.6 | Fraturas

- Fraturas não são frequentes em pacientes com hemofilia apesar de uma alta incidência de osteopenia e osteoporose, possivelmente devido aos menores níveis de deambulação e intensidade das atividades.⁸³
- Contudo, um paciente com artropatia hemofílica pode correr o risco de fraturas ao redor de uma articulação com perda importante do movimento e em ossos osteoporóticos.
- O tratamento de uma fratura requer terapia de reposição de fator imediata.⁸³⁻⁸⁵ Idealmente, os pacientes devem estar recebendo profilaxia contínua (por ex., altas doses de CFC) e níveis de fator de no mínimo 50 UI/dL devem ser mantidos durante pelo menos uma semana.^{11,83-85} Subsequentemente, níveis mais baixos podem ser mantidos por 10–14 dias, enquanto ocorre estabilização da fratura e para prevenir sangramento no tecido mole. (Ver o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Tabela 7-2.)

Recomendação 10.6.1:

- Para hemofílicos que sofrerem fraturas, a WFH recomenda o tratamento imediato com concentrados de fatores de coagulação ou outros agentes hemostáticos e tratamento contínuo para

manter níveis de fator suficientemente elevados para controlar sangramentos por uma semana ou mais, dependendo da probabilidade de sangramento decorrente do local ou estabilidade da fratura. Subsequentemente, níveis de fator mais baixos podem ser mantidos por 10–14 dias para prevenir sangramento no tecido mole enquanto ocorre a estabilização da fratura. O monitoramento clínico é fundamental devido ao risco de síndrome compartimental. CB

- O plano de tratamento deve ser elaborado para a fratura específica e incluir uma cobertura profilática apropriada se houver necessidade de procedimentos cirúrgicos.
- Evitar moldes gessados e calhas que envolvam toda a circunferência, se possível, especialmente nos estágios iniciais; talas são preferíveis. 83 O monitoramento é obrigatório, especialmente em fraturas do antebraço, para evitar complicações como síndrome compartimental.
- Considerar fixadores externos para fraturas abertas/ infectadas.⁸⁶
- Evitar uma imobilização prolongada, se possível, já que isso pode provocar uma limitação da amplitude de movimento significativa nas articulações adjacentes.^{83,84}
- Providenciar a fisioterapia assim que a fratura estiver estabilizada para restaurar a amplitude do movimento, a força muscular e a função.³³

Recomendação 10.6.2:

- Para hemofílicos que sofrerem fraturas, a WFH recomenda talas em vez de moldes gessados inteiros para evitar a síndrome compartimental (especialmente nos estágios iniciais) e fixadores externos para fraturas abertas ou infectadas. CB

Recomendação 10.6.3:

- Para hemofílicos que sofrerem fraturas, a WFH recomenda que a imobilização prolongada seja evitada e aconselha a fisioterapia e reabilitação supervisionadas assim que a fratura estiver estabilizada para restaurar a amplitude do movimento, a força muscular e a função. CB
- Ver também o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Tabela 7-2; Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação — Hemofilia A/ Hemofilia B — Cirurgias e procedimentos invasivos e o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo — Cirurgias e procedimentos invasivos.

10.7 | Cirurgia ortopédica em hemofilia

- Para pacientes com hemofilia submetidos a uma cirurgia ortopédica, os melhores resultados são obtidos em centros de hemofilia dedicados, onde equipes multidisciplinares capacitadas são preparadas para lidar com esses pacientes usando abordagens individualizadas.^{5,11}
- Uma cirurgia eletiva em múltiplos locais com procedimentos simultâneos ou em estágios podem permitir uma recuperação mais rápida da marcha e da função geral, assim como o uso criterioso de terapia de reposição de fator 87 ou outros agentes hemostáticos. (Ver o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Tabela 7-2.)
- O uso de potencializadores da coagulação local pode ser apropriado. A infiltração da ferida com agentes anestésicos locais (lignocaína/lidocaína e/ou bupivacaína) com adrenalina e um selante de fibrina/spray é útil para controlar a exsudação ao operar em campos cirúrgicos amplos.^{56,88,89}
- Os cuidados pós-operatórios em pacientes hemofílicos requerem, além da terapia de reposição de fator (a infusão contínua é preferida) ou outra profilaxia, o monitoramento atento da dor e, com frequência, doses mais altas de analgésicos no período pós-operatório imediato.⁵⁶
- Uma boa comunicação com a equipe de reabilitação pós-cirúrgica é essencial.³³ O conhecimento dos detalhes da cirurgia realizada e do estado intraoperatório das articulações facilitará o planejamento de um programa de reabilitação apropriado.
- Como parte dos cuidados abrangentes, a fisioterapia pré e pós-operatória é necessária para obter um resultado funcional ideal.³³

Recomendação 10.7.1:

- **Para pacientes com hemofilia que necessitem de uma cirurgia ortopédica, especialmente em casos onde uma exsudação esteja presente no local de fechamento, assim como em espaços mortos ou cavidades, a WFH sugere o uso de potencializadores de coagulação local e infiltração da ferida com agentes anestésicos locais (lignocaína/lidocaína e/ou bupivacaína) mais adrenalina e selante de fibrina ou spray para controlar a exsudação de sangue durante a operação em campos cirúrgicos amplos. CB**

Recomendação 10.7.2

- **Para pacientes com hemofilia que necessitem de uma cirurgia ortopédica, a WFH recomenda**

a terapia de reposição de fator e controle e monitoramento atento da dor, com doses mais altas de analgésicos no período pós-operatório imediato. CB

Recomendação 10.7.3:

- **Para pacientes com hemofilia no período pós-operatório de uma cirurgia ortopédica, a WFH recomenda a reabilitação gradual por um fisioterapeuta com experiência no manejo da hemofilia. CB**
- Ver também o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Tabela 7-2, o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação — Hemofilia A/Hemofilia B — Cirurgias e procedimentos invasivos e o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo — Cirurgias e procedimentos invasivos.

10.8 | Substituição da articulação

- A substituição da articulação está indicada em casos de artropatia hemofílica estabelecida com dor associada e comprometimento funcional, sem resposta a tratamentos não cirúrgicos ou outras cirurgias.
- A substituição da articulação deve ser realizada apenas em centros para tratamento de hemofilia reconhecidos, com cirurgiões ortopédicos experientes e suporte hematológico e laboratorial apropriado.
- Esses centros devem ter uma equipe multidisciplinar que inclua enfermagem, assistente social e fisioterapeuta familiarizados com as necessidades de pacientes hemofílicos submetidos a uma artroplastia.⁹⁰

Hemostasia durante o período perioperatório

- Uma hemostasia meticulosa é crucial para o sucesso do procedimento cirúrgico. Os níveis plasmáticos específicos do fator necessários durante as diferentes fases da cirurgia são descritos no Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Tabela 7-2. Alguns centros utilizam uma infusão contínua da terapia de reposição de fator, em particular durante as primeiras 72 horas, que mantém de modo mais constante um nível protetor mínimo de fator.⁹¹
- Foi demonstrado que o uso de antifibrinolíticos perioperatórios e selante de fibrinas reduz a perda sanguínea. Entretanto, não há um consenso sobre a duração do tratamento pós-operatório.⁹²
- Geralmente não há necessidade de profilaxia para

trombose venosa profunda em pacientes submetidos a uma artroplastia com cobertura de fator, a não ser que sejam mantidos níveis plasmáticos muito elevados durante o período pós-operatório.⁹³ (Para considerações sobre tromboembolismo venoso e tromboprolifaxia em cirurgias, ver o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo — Cirurgias e procedimentos invasivos.)

Considerações cirúrgicas

- No joelho, muitas vezes há uma incongruência anteroposterior/medial-lateral, que deve ser prevista. Ocasionalmente pode ser necessário um implante personalizado. Uma deformidade angular significativa, subluxação patelar e subluxação posterior da tíbia costumam ser encontradas e podem exigir uma extensa liberação de tecido mole.
- A substituição bilateral simultânea do joelho é recomendada em alguns casos e deve-se considerar a realização de procedimentos adicionais, se indicados.⁸⁷
- Os princípios da substituição do joelho são os mesmos empregados para a população geral. Na maioria das vezes, são usados implantes com estabilização posterior ou implantes com hastes e aumentos para defeitos ósseos associados.
- Um cimento contendo antibiótico deve ser usado em todos os casos em que uma fixação com cimento for realizada.
- O fechamento da ferida deve ser meticuloso.
- Não há consenso sobre o uso de drenos.
- Não há consenso sobre o melhor tipo de fixação para substituição do quadril.⁹⁴

Fisioterapia pós-operatória

- A fisioterapia deve ser iniciada assim que possível, idealmente no dia da cirurgia. As sessões de terapia devem focar a recuperação de funções corporais como a amplitude do movimento e a força muscular antes de aumentar para o treinamento funcional e de resistência.
- Para prevenir a formação de aderências articulares, a mobilização precoce e o trabalho dedicado para recuperação do movimento são cruciais.⁹⁵ Durante esta fase, também é necessária a atenção a um retardo da cicatrização da ferida e dos tecidos e aos riscos de sangramentos recorrentes. A reabilitação funcional deve ser a meta, mas apenas quando todas as funções corporais possíveis tiverem sido restauradas.
- Os fisioterapeutas no centro para tratamento de hemofilia geralmente constituem o melhor recurso para elaborar um programa ambulatorial seguro

e abrangente. Como alternativa, o fisioterapeuta especializado em hemofilia pode entrar em contato com um fisioterapeuta na comunidade do paciente para providenciar os cuidados pós-operatórios.⁵⁷

Recomendação 10.8.1:

- **Para pacientes com hemofilia, a WFH recomenda a substituição da articulação apenas em casos de artropatia hemofílica estabelecida que não responda a tratamentos não cirúrgicos ou outros tipos de cirurgia e seja acompanhada por dor associada, comprometimento funcional e perda da participação nas atividades da vida diária.**
- **OBSERVAÇÃO: No período perioperatório, ácido tranexâmico e selante de fibrina podem ser usados para reduzir a perda sanguínea.**
- **OBSERVAÇÃO: Idealmente a fisioterapia deve começar no dia da cirurgia, com mobilização precoce e exercícios progressivos adequados para recuperar o movimento e a força muscular. CB**

Complicações e considerações em longo prazo

- Os pacientes com hemofilia tendem a apresentar escores funcionais do joelho menos favoráveis e mais complicações pós-operatórias após uma substituição do joelho, em comparação à população geral. Isto ocorre principalmente em decorrência de fatores de complicação e envolvimento multiarticular.⁹⁶⁻⁹⁸
- A cirurgia do joelho não deve ser adiada por muito tempo, uma vez que a deformidade em flexão pré-operatória tem um efeito significativo sobre o resultado pós-operatório. Joelhos com uma deformidade em flexão superior a 25 graus apresentam um maior risco de resultados desfavoráveis e desenvolvimento de deformidades em flexão no pós-operatório.⁹⁹
- Historicamente, as taxas de infecção após a artroplastia em pacientes hemofílicos eram maiores que as observadas na população geral. Contudo, essas taxas de infecção diminuíram na última década. Hoje, as taxas relatadas são quase as mesmas da população geral.⁵⁴
- Pacientes com hemofilia apresentam um maior risco de contrair uma infecção secundária tardia.¹⁰⁰
- Pacientes com infecção por HIV ou HCV podem apresentar um maior risco de infecção da prótese articular.
- A sobrevida em longo prazo dos implantes para substituição da articulação pode ser a mesma da população geral, dependendo do grau de competência da equipe de cuidados para hemofilia, do tipo de implante usado e da gravidade da doença musculoesquelética da articulação.^{54,101}
- Ver também o Capítulo 8: Inibidores do Fator de

Coagulação — Hemofilia A/Hemofilia B — Cirurgias e procedimentos invasivos e o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo — Cirurgias e procedimentos invasivos.

10.9 | Impacto psicossocial das complicações musculoesqueléticas

- Apesar dos grandes avanços dos cuidados para hemofilia nos últimos anos, os hemofílicos continuam a enfrentar dificuldades psicossociais com as complicações musculoesqueléticas relacionadas à hemofilia. Em particular, isto afeta os indivíduos que cresceram antes da profilaxia e aqueles que não têm acesso à profilaxia.¹⁰²
- Um estudo sobre pessoas com hemofilia moderada e grave constatou que aqueles com artropatia mais significativa apresentavam menor qualidade de vida, especialmente no domínio físico.¹⁰³
- As limitações psicossociais da artropatia hemofílica podem ser agravadas por¹⁰⁴:
 - alterações da marcha;
 - múltiplas articulações afetadas;
 - dor crônica.
- O impacto psicossocial desses fatores agravantes pode resultar em¹⁰⁴:
 - tempo de escola ou trabalho perdido;
 - limitações da participação em esportes;
 - menor socialização e/ou maior isolamento;
 - autopercepções negativas relacionadas à imagem corporal, masculinidade e/ou autoestima;
 - ausência de uma sensação de normalidade;
 - flexibilidade física limitada no posicionamento sexual;
 - dificuldades nas relações pessoais;
 - perda de papel e/ou mudanças de papel;
 - maior fadiga;
 - comportamentos de tolerância negativos.
- Em hemofílicos, a incapacidade resultante da doença articular com frequência ocorre em uma idade anterior à população geral e pode prejudicar a capacidade de demonstrar um desempenho confiável no local de trabalho. Isto pode fazer os indivíduos se aposentarem antes do planejado, provocar perdas de papel indesejadas ou mudanças em todos os aspectos da vida e afetar negativamente as finanças.¹⁰⁴
- As intervenções psicossociais devem ser individualizadas para atender às circunstâncias e necessidades específicas de cada indivíduo, incluindo suas necessidades físicas, emocionais, sociais, educacionais e culturais.¹⁰⁵
- As estratégias individuais de intervenção psicossocial devem tentar ajudar o indivíduo a se adaptar à dor e ao comprometimento funcional¹⁰⁵ e desenvolver estratégias de tolerância como:
 - identificar/reconhecer estressores e pontos fortes;
 - segmentar as preocupações (ou seja, definir metas e prioridades e desenvolver estratégias para abordar os problemas um a um);
 - examinar as opções;
 - buscar informações;
 - fortalecer os sistemas de suporte;
 - manter comunicações efetivas;
 - mudar a perspectiva em relação à situação;
 - usar técnicas de distração;
 - usar autoafirmações para tolerância.¹⁰⁶
- A intervenção psicossocial fortalece a resiliência do paciente, estimulando a autoeficácia e a eficácia relacionada à saúde, a flexibilidade cognitiva, resistência, otimismo e autorrepresentação.
- As oportunidades de mentoria de pares e aprendizado em grupo ajudam a promover o suporte, reduzir o isolamento, aumentar a receptividade a informações e fortalecer a resiliência.¹⁰⁷

Recomendação 10.9.1:

- **Para pacientes com hemofilia que apresentem dor musculoesquelética crônica ou limitações funcionais, a WFH recomenda intervenções psicossociais individualizadas para atender às necessidades específicas de cada indivíduo, com base em suas circunstâncias físicas, emocionais, sociais, educacionais e culturais. CB**

Recomendação 10.9.2:

- **Para pacientes com hemofilia que apresentem dor musculoesquelética crônica ou limitações funcionais, a WFH recomenda avaliações psicossociais individualizadas específicas e estratégias de intervenção visando obter uma melhor qualidade de vida, incluindo aconselhamento psicossocial, aconselhamento educacional e laboral e planejamento financeiro. CB**

Recomendação 10.9.3:

- **Para pacientes com hemofilia que apresentem dor musculoesquelética crônica ou limitações funcionais, a WFH recomenda a promoção de redes de suporte, mentoria de pares e oportunidades de educação em grupo para promover a capacidade de lidar com complicações musculoesqueléticas, reduzir o isolamento social e fortalecer a resiliência. CB**

REFERÊNCIAS

1. Llinas A . Haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):121.
2. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J*. 2010;6(1):37-42.
3. Fischer K , van der Bom JG , Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002;99(7):2337-2341.
4. Poonnoose P, Carneiro JDA , Cruickshank AL, et al. Episodic re- placement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage—the MUSFIH study. *Haemophilia*. 2017;23(4):538-546.
5. Escobar MA , Brewer A , Caviglia H, et al. Recommendations on multidisciplinary management of elective surgery in people with haemophilia. *Haemophilia*. 2018;24(5):693-702.
6. , Heijnen L. Evaluation of early musculoskeletal disease in patients with haemophilia: results from an expert consensus. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(6):509-520.
7. Rodriguez-Merchan EC. Pathogenesis, early diagnosis, and prophylaxis for chronic hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;343:6-11.
8. Jansen NW, Roosendaal G, Lafeber FP. Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. *Br J Haematol*. 2008;143(5):632-640.
9. Rodriguez-Merchan EC. The role of orthopaedic surgery in haemophilia: current rationale, indications and results. *EFORT Open Rev*. 2019;4(5):165-173.
10. Timmer MA , Foppen W, Schutgens RE, Pisters MF, Fischer K. Comparing findings of routine Haemophilia Joint Health Score and Haemophilia Early Arthropathy Detection with UltraSound assessments in adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23(2):e141-e143.
11. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(1):8-16.
12. Seuser A , Berdel P, Oldenburg J. Rehabilitation of synovitis in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 3):26-31.
13. Rattray B, Nugent DJ, Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia*. 2006;12(5):514-517.
14. Tsoukas C, Eyster ME, Shingo S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib in the treatment of hemophilic arthropathy. *Blood*. 2006;107(5):1785-1790.
15. Blamey G, Forsyth A , Zourikian N, et al. Comprehensive elements of a physiotherapy exercise programme in haemophilia—a global perspective. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):136-145.
16. Gomis M, Querol F, Gallach JE, Gonzalez LM, Aznar JA . Exercise and sport in the treatment of haemophilic patients: a systematic review. *Haemophilia*. 2009;15(1):43-54.
17. Watson T. Current concepts in electrotherapy. *Haemophilia*. 2002;8(3):413-418.
18. De Kleijn P, Gilbert M, Roosendaal G, Poonnose PM, Narayan PM, Tahir N. Functional recovery after bleeding episodes in haemophilia. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 4):157-160.
19. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia*. 2002;8(3):407-412.
20. Llinas A . The role of synovectomy in the management of a target joint. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 3):177-180.
21. Yoon KH, Bae DK, Kim HS, Song SJ. Arthroscopic synovectomy in haemophilic arthropathy of the knee. *Int Orthop*. 2005;29(5):296-300.
22. van Kasteren ME, Novakova IR, Boerbooms AM, Lemmens JA . Long term follow up of radiosynovectomy with yttrium-90 silicate in haemophilic haemarthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(7):548-550.
23. McGuinn C, Cheng D, Aschman D, et al. Radionuclide synovectomy/synoviorthesis (RS) in patients with bleeding disorders: a review of patient and procedure demographics and functional outcomes in the ATHN dataset. *Haemophilia*. 2017;23(6):926-933.
24. Thomas S, Gabriel MB, Assi PE, et al. Radioactive synovectomy with Yttrium90 citrate in haemophilic synovitis: Brazilian experience. *Haemophilia*. 2011;17(1):e211-e216.
25. Zulfikar B, Turkmen C, Kilicoglu O, et al. Long-term outcomes in haemophilic synovitis after radiosynovectomy using rhenium-186: a single-centre experience. *Haemophilia*. 2013;19(2):275-280.
26. Teyssler P, Taborska K, Kolostova K, Bobek V. Radiosynoviorthesis in hemophilic joints with yttrium-90 citrate and rhenium-186 sulfide and long term results. *Hell J Nucl Med*. 2013;16(1):44-49.
27. Martinez-Esteve A , Alvarez-Perez RM, Nunez-Vazquez R, et al. Radioisotope synoviorthesis in paediatric and adolescent patients with haemophilia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016;35(1):12-16.
28. Chew EM, Tien SL, Sundram FX, Ho YK, Howe TS. Radionuclide synovectomy and chronic haemophilic synovitis in Asians: a retrospective study. *Haemophilia*. 2003;9(5):632-637.

29. Li P, Chen G, Zhang H, Shen Z. Radiation synovectomy by 188Re- sulfide in haemophilic synovitis. *Haemophilia*. 2004;10(5):422-427.
30. Kachooei AR, Heidari A , Divband G, et al. Rhenium-188 radio- synovectomy for chronic haemophilic synovitis: evaluation of its safety and efficacy in haemophilic patients. *Haemophilia*. 2020;26(1):142-150.
31. European Association of Nuclear Medicine. EANM Procedure Guidelines for Radiosynovectomy. European Association of Nuclear Medicine; 2002. http://www.eanm.org/publications/guidelines/ gl_radio_synovectomy.pdf. Accessed May 3, 2020.
32. Williams PL, Crawley JC, Freeman AM, Lloyd DC, Gumpel JM. Feasibility of outpatient management after intra-articular yt- trium-90: comparison of two regimens. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6257):13-14.
33. De Kleijn P, Blamey G, Zourikian N, Dalzell R, Lobet S. Physiotherapy following elective orthopaedic procedures. *Haemophilia*. 2006;12(Suppl 3):108-112.
34. Bernal-Lagunas R, Aguilera-Soriano JL, Berges-Garcia A , Luna- Pizarro D, Perez-Hernandez E. Haemophilic arthropathy: the usefulness of intra-articular oxytetracycline (synoviorthesis) in the treatment of chronic synovitis in children. *Haemophilia*. 2011;17(2):296-299.
35. Caviglia HA , Fernandez-Palazzi F, Galatro G, Perez-Bianco R. Chemical synoviorthesis with rifampicin in haemophilia. *Haemophilia*. 2001;7(Suppl 2):26-30.
36. Suh HC, Kim DK, Kang SH, et al. Clinical and radiological evaluation after chemical synovectomy with rifampicin in hemophilic arthropathy: Korean experience with a 2-week inter val protocol. *Ann Rehabil Med*. 2018;42(3):449-456.
37. Shanmugasundaram S, Chandra V, Kolber M, Kumar A , Contractor S, Shukla PA . Endovascular management of hemarthrosis in pa- tients with bleeding diatheses: systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43:362-368.
38. Silva M, Luck JV Jr. Radial head excision and synovectomy in pa- tients with hemophilia: surgical technique. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(Suppl 2 Pt 2):254-261.
39. Verma N, Valentino LA , Chawla A . Arthroscopic synovectomy in haemophilia: indications, technique and results. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 3):38-44.
40. Poenaru DV, Patrascu JM, Andor BC, Popa I. Orthopaedic and sur- gical features in the management of patients with haemophilia. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24(5):685-692.
41. Doria AS, Lundin B, Miller S, et al. Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of elbows in haemophilic children. *Haemophilia*. 2008;14(2):303-314.
42. Keshava S, Gibikote S, Mohanta A , Doria AS. Refinement of a so- nographic protocol for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2009;15(5):1168-1171.
43. Zukotynski K, Jarrin J, Babyn PS, et al. Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. *Haemophilia*. 2007;13(3):293-304.
44. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scor- ing method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109(6):1170-1179.
45. Arnold WD, Hilgartner MW. Hemophilic arthropathy: current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am*. 1977;59(3):287-305.
46. Pettersson H, Ahlberg A , Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;149:153-159.
47. John JA . Low-cost treatment for haemophilic knee contractures [rapid response]. *BMJ*. 1997;315:962.
48. Strike K, Mulder K, Michael R. Exercise for haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(12):CD011180.
49. Fernandez-Palazzi F, Battistella LR. Non-operative treatment of flexion contracture of the knee in haemophilia. *Haemophilia*. 1999;5(Suppl 1):20-24.
50. Spilsbur y M. Models for psychosocial ser vices in the developed and developing world. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 4):25-29.
51. Wiedel JD. Arthroscopic synovectomy: state of the art. *Haemophilia*. 2002;8(3):372-374.
52. Rodriguez-Merchan EC. Therapeutic options in the manage- ment of articular contractures in haemophiliacs. *Haemophilia*. 1999;5(Suppl 1):5-9.
53. Balci HI, Kocaoglu M, Eralp L, Bilen FE. Knee flexion contracture in haemophilia: treatment with circular external fixator. *Haemophilia*. 2014;20(6):879-883.
54. Goddard NJ, Mann HA , Lee CA . Total knee replacement in patients with end-stage haemophilic arthropathy: 25-year results. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(8):1085-1089.
55. Atalar AC, Koc B, Birisik F, Ersen A, Zulfikar B. Benefits of radial head excision in patients with haemophilia: mid-term functional results. *Haemophilia*. 2016;22(1):e25-e29.
56. Hermans C, Altisent C, Batorova A , et al. Replacement therapy for invasive procedures in patients with haemophilia: literature review, European sur vey and recommendations. *Haemophilia*. 2009;15(3):639-658.
57. Lobet S, Pendeville E, Dalzell R, et al. The role of physiother- apy after total knee arthroplasty in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(5):989-998.

58. Mathews V, Viswabandya A , Baidya S, et al. Surger y for he- mophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31(5):538-543.
59. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12(11):1935-1939.
60. Caviglia HA , Landro ME, Salgado P, Douglas Price AL, Daffunchio C, Neme D. Epidemiology of iliopsoas haematoma in patients with haemophilia. *J Epidemiol Res.* 2016;2(2):18-21.
61. Ceponis A , Wong-Sefidan I, Glass CS, von Dr ygalski A . Rapid mus- culoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia.* 2013;19(5):790-798.
62. Kidder W, Nguyen S, Larios J, Bergstrom J, Ceponis A , von Dr ygalski A . Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemophilia.* 2015;21(4):530-537.
63. Stephensen D, Drechsler WI, Scott OM. Influence of ankle plan- tar flexor muscle architecture and strength on gait in boys with haemophilia in comparison to typically developing children. *Haemophilia.* 2014;20(3):413-420.
64. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders—experience from one centre. *Haemophilia.* 2003;9(6):721-726.
65. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in pa- tients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia.* 2005;11(5):463-467.
66. Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, De Saez AR. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;328:19-24.
67. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissing C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med.* 2010;39(2):158-165.
68. Lobet S, Hermans C, Lambert C. Optimal management of hemo- philic arthropathy and hematomas. *J Blood Med.* 2014;5:207-218.
69. Aronstam A , Browne RS, Wassef M, Hamad Z. The clinical features of early bleeding into the muscles of the lower limb in severe hae- mophiliacs. *J Bone Joint Surg Br.* 1983;65(1):19-23.
70. Beyer R, Ingerslev J, Sorensen B. Current practice in the manage- ment of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia.* 2010;16(6):926-931.
71. Railton GT, Aronstam A . Early bleeding into upper limb muscles in severe haemophilia: clinical features and treatment. *J Bone Joint Surg Br.* 1987;69(1):100-102.
72. Llinas A , Silva M, Pasta G, et al. Controversial subjects in musculo- skeletal care of haemophilia: cross fire. *Haemophilia.* 2010;16(Suppl 5):132-135.
73. Donaldson J, Goddard N. Compartment syndrome in patients with haemophilia. *J Orthop.* 2015;12(4):237-241.
74. Rodriguez-Merchan EC. Orthopedic management in hemophilia: a Spanish outlook. *Semin Hematol.* 2008;45(2 Suppl 1):S58-S63.
75. Sheridan GW, Matsen FA 3rd. Fasciotomy in the treatment of the acute compartment syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58(1):112-115.
76. Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and management of acute compartment syndrome in the emergency department. *J Emerg Med.* 2019;56(4):386-397.
77. Beeton KE, Rodríguez-Merchan C, Alltree J, Cornwall J. Rehabilitation of Muscle Dysfunction in Hemophilia, Revised ed. *Treatment of Hemophilia Monograph No. 24.* Montreal, QC: World Federation of Hemophilia; 2012. <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1158.pdf>. Accessed February 13, 2020.
78. Chuansumrit A , Isarangkura P, Chantanakajornfung A , et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia A. *J Med Assoc Thai.* 1999;82(Suppl 1):S69-S73.
79. D'Young AI. Conservative physiotherapeutic management of chronic haematoma and haemophilic pseudotumours: case study and com- parison to historical management. *Haemophilia.* 2009;15(1):253-260.
80. Rodriguez-Merchan EC. The haemophilic pseudotumour. *Int Orthop.* 1995;19(4):255-260.
81. Alcalay M, Deplas A . Rheumatological management of patients with hemophilia, part II: muscle hematomas and pseudotumors. *Joint Bone Spine.* 2002;69(6):556-559.
82. Espandar R, Heidari P, Rodriguez-Merchan EC. Management of haemophilic pseudotumours with special emphasis on radiother- apy and arterial embolization. *Haemophilia.* 2009;15(2):448-457.
83. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilic patient. *Haemophilia.* 2002;8(2):104-111.
84. Lee VN, Srivastava A , Nithyananth M, et al. Fracture neck of femur in haemophilia A—experience from a cohort of 11 patients from a tertiar y centre in India. *Haemophilia.* 2007;13(4):391-394.
85. Mortazavi SM, Heidari P. Retrograde intramedullar y nailing of supracondylar femoral fractures in haemophilic patients. *Haemophilia.* 2008;14(3):661-664.
86. Lee V, Srivastava A , Palani Kumar C, et al. External fixators in hae- mophilia. *Haemophilia.* 2004;10(1):52-57.

87. Schild FJ, Mauser-Bunschoten EP, Verbout AJ, Van Rinsum AC, Rosendaal G. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy: efficiency of clotting factor usage in multijoint procedures. *J Thromb Haemost.* 2009;7(10):1741-1743.
88. Kavakli K. Fibrin glue and clinical impact on haemophilia care. *Haemophilia.* 1999;5(6):392-396.
89. Serban M, Poenaru D, Pop L, et al. Surgery—a challenge in haemophiliacs with inhibitors. *Haemostaseologie.* 2009;29(Suppl 1):S39-S41.
90. Alhaosawi MM. Guidelines of management of musculoskeletal complications of hemophilia. *J Appl Hematol.* 2014;5(3):75-85.
91. Wong JM, Mann HA, Goddard NJ. Perioperative clotting factor replacement and infection in total knee arthroplasty. *Haemophilia.* 2012;18(4):607-612.
92. Huang ZY, Huang Q, Zeng HJ, et al. Tranexamic acid may benefit patients undergoing total hip/knee arthroplasty because of haemophilia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):402.
93. Lieberman JR, Pensak MJ. Prevention of venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(19):1801-1811.
94. Parsa A, Azizbaig Mohajer M, Mirzaie M. Hip arthroplasty in haemophilia: a systematic review. *Hip Int.* 2018;28(5):459-467.
95. Strauss AC, Schmolders J, Friedrich MJ, et al. Outcome after total knee arthroplasty in haemophilic patients with stiff knees. *Haemophilia.* 2015;21(4):e300-e305.
96. Rodriguez-Merchan EC. Correction of fixed contractures during total knee arthroplasty in haemophiliacs. *Haemophilia.* 1999;5(Suppl 1):33-38.
97. Bae DK, Yoon KH, Kim HS, Song SJ. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy of the knee. *J Arthroplasty.* 2005;20(5):664-668.
98. Silva M, Luck JV Jr. Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(1):85-91.
99. Atilla B, Caglar O, Pekmezci M, Buyukasik Y, Tokgozoglul AM, Alpaslan M. Pre-operative flexion contracture determines the functional outcome of haemophilic arthropathy treated with total knee arthroplasty. *Haemophilia.* 2012;18(3):358-363.
100. Rodriguez-Merchan EC, Gomez-Cardero P, Jimenez-Yuste V. Infection after total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy with special emphasis on late infection. *Haemophilia.* 2011;17(5):e831-e832.
101. Song SJ, Bae JK, Park CH, Yoo MC, Bae DK, Kim KI. Mid-term outcomes and complications of total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy: a review of consecutive 131 knees between 2006 and 2015 in a single institute. *Haemophilia.* 2018;24(2):299-306.
102. Carneiro JDA, Blanchette V, Ozelo MC, et al. Comparing the burden of illness of haemophilia between resource-constrained and unconstrained countries: the Sao Paulo-Toronto Hemophilia Study. *Haemophilia.* 2017;23(5):682-688.
103. Fischer K, Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Rosendaal G, Berg HM. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. *Haemophilia.* 2005;11(1):43-48.
104. Poon JL, Zhou ZY, Doctor JN, et al. Quality of life in haemophilia A: Hemophilia Utilization Group Study Va (HUGS-Va). *Haemophilia.* 2012;18(5):699-707.
105. Forsyth AL, Gregory M, Nugent D, et al. Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) study: survey methodology and population demographics. *Haemophilia.* 2014;20(1):44-51.
106. Santavirta N, Bjorvell H, Solovieva S, Alaranta H, Hurskainen K, Konttinen YT. Coping strategies, pain, and disability in patients with hemophilia and related disorders. *Arthritis Rheum.* 2001;45(1):48-55.
107. Breakey VR, Bouskill V, Nguyen C, Luca S, Stinson JN, Ahola Kohut S. Online peer-to-peer mentoring support for youth with hemophilia: qualitative needs assessment. *JMIR Pediatr Parent.* 2018;1(2):e10958.

INFORMAÇÕES DE SUPORTE

Outras informações de suporte podem ser encontradas on-line na seção Informações de Suporte.

11 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS

Pradeep M. Poonnoose¹ | Brian M. Feldman² | Piet de Kleijn³ | Manuel A. Baarslag⁴ | Radoslaw Kaczmarek⁵ | Johnny Mahlangu⁶ | Margaret V. Ragni⁷ | Glenn F. Pierce⁸ | Alok Srivastava⁹

1. Departamento de Ortopedia, Christian Medical College, Vellore, Índia
2. Departamento de Pediatria, University of Toronto, Divisão de Reumatologia, Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canadá
3. Van Creveldklinik, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Países Baixos
4. Bemmel, Países Baixos
5. Departamento de Pediatria, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, EUA
6. Departamento de Medicina Molecular e Hematologia, University of the Witwatersrand, National Health Laboratory Service, Johannesburg, África do Sul
7. Divisão de Hematologia/Oncologia, Departamento de Medicina, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pensilvânia, EUA
8. Federação Mundial de Hemofilia, Montreal, QC, Canadá
9. Departamento de Hematologia, Christian Medical College, Vellore, Índia

Todas as declarações identificadas como recomendações são baseadas em consenso, o que é indicado por CB.

11.1 | Introdução

- Para otimizar o tratamento e tomar decisões clínicas economicamente sólidas, são necessárias evidências objetivas dos resultados em curto e longo prazo dos regimes terapêuticos.¹
- Resultado refere-se à condição de um paciente que resulta de uma doença ou intervenção médica. Ele é determinado pela avaliação clínica, incluindo o uso de instrumentos para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) genéricos e específicos para a doença, medidas de resultados relatados pelos pacientes (PROs) e exames laboratoriais, incluindo estudos de imagem.²⁻⁷ Esses instrumentos medem uma variedade de parâmetros, incluindo atividades e participação, estrutura e função corporal, ônus da doença e estado de saúde subjetivo, como descrito adiante neste capítulo.
- Tanto os instrumentos de avaliação genéricos quanto os específicos para hemofilia possibilitam a avaliação da natureza dos comprometimentos físicos e limitações funcionais e seus impactos sobre as vidas dos hemofílicos e suas famílias.¹
- O maior uso desses instrumentos padronizará a avaliação e permitirá a comparação dos dados entre indivíduos e coortes.⁸⁻¹⁰

Objetivos da avaliação de resultados

- A avaliação de resultados pode ser usada para acompanhar a evolução da doença de um indivíduo, obter informações para orientar os cuidados clínicos de rotina, medir a resposta ao tratamento e determinar se há necessidade de modificar o tratamento. A avaliação de resultados também pode ser usada para quantificar a saúde de um grupo de pacientes, medir a qualidade dos cuidados e defender a disponibilização de recursos.
- Além disso, a avaliação de resultados pode ser usada para fins de pesquisa, por exemplo, para documentar a história natural da doença, testar novos tratamentos ou comparar diferentes tratamentos.
- A pesquisa de resultados de saúde pode ser usada para orientar as decisões relativas aos gastos com o tratamento.

11.2 | Avaliação de resultados em hemofilia

- A avaliação de resultados em hemofilia deve cobrir dois aspectos: resultados relacionados à doença e relacionados ao tratamento.
- Os resultados relacionados à doença são referentes à eficácia do tratamento hemostático e são refletidos em resultados como:
 - frequência de sangramento; e

- impacto do sangramento sobre o sistema musculoesquelético e outros sistemas em curto e longo prazo, incluindo o impacto psicossocial da hemofilia.
- Os resultados relacionados ao tratamento devem ser monitorados usando um plano prospectivo e sistemático e devem incluir a triagem e teste de desenvolvimento de inibidores em hemofílicos tratados com concentrados de fatores de coagulação (CFCs). (Ver o Capítulo 8: Inibidores do Fator de Coagulação.)
- Outras complicações menos comuns da terapia de reposição de CFC incluem trombose e reações alérgicas/anafiláticas. (Ver o Capítulo 9: Questões Específicas do Manejo.)

Frequência de sangramento

- A frequência de sangramento (em particular sangramentos articulares e musculares) e a resposta ao tratamento são os indicadores mais importantes da eficácia do tratamento hemostático e os melhores previsores substitutos dos resultados musculoesqueléticos em longo prazo.
- Todos os sangramentos devem ser documentados pelos pacientes/cuidadores em tempo real no momento de sua ocorrência usando diários manuais ou eletrônicos ou outros sistemas de relato e analisados periodicamente (no mínimo uma vez por ano) pelo profissional que tratar sua hemofilia usando um protocolo padrão. (Ver o Capítulo 2: Cuidados Abrangentes para Hemofilia — Tratamento domiciliar — Automanejo.)
- Em particular, o sangramento no sistema nervoso central (SNC) requer documentação devido a seu possível impacto sobre as funções neurológicas e musculoesqueléticas.
- Devido às possíveis dificuldades na determinação clínica de hemorragias articulares e musculares e para promover a congruência ao documentar esse importante parâmetro, os critérios definidos pelo Comitê Científico e de Padronização da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia devem ser seguidos.¹¹
- Uma hemorragia articular é definida como uma “aura” sensorial incomum na articulação, em combinação com qualquer um dos seguintes sinais¹¹:
 - aumento do edema ou calor da pele sobre a articulação;
 - aumento da dor; ou
 - perda progressiva da amplitude do movimento ou dificuldade para usar o membro em comparação à condição basal.
- Uma hemorragia muscular é definida como um episódio de sangramento em um músculo, determinado clinicamente e/ou por estudos de imagem, geralmente associado a dor e/ou edema e perda do movimento em relação à condição basal.¹¹
- Em lactentes e crianças pequenas, a relutância em usar o membro pode indicar um sangramento articular ou muscular.¹¹
- Definições de eficácia do tratamento hemostático para sangramentos articulares e musculares foram desenvolvidas e devem ser usadas ao documentar os resultados do tratamento. (Ver o Capítulo 7: Tratamento de Hemorragias Específicas — Tabela 7-1.)

Recomendação 11.2.1:

- **Para provedores de cuidados para hemofílicos, a WFH recomenda garantir que a frequência de todos os sangramentos seja documentada em tempo real pelos pacientes/cuidadores e examinada em conjunto no mínimo anualmente, com referência em particular a sangramentos intra-articulares, intramusculares e no sistema nervoso central, incluindo seu estado de recuperação. Os critérios padrão definidos pelo Comitê Científico e de Padronização da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia devem ser usados. CB**

Avaliação da dor em hemofilia

- A dor na hemofilia pode ser aguda (como em um sangramento agudo) ou crônica (como resultado de uma artropatia) ou as duas podem ocorrer ao mesmo tempo.
- A dor relacionada à hemofilia pode ser avaliada usando escalas unidimensionais de classificação numérica ou visual,¹² como a Escala FACES de Wong-Baker,^{13,14} ou questionários multidimensionais para dor genéricos como o Questionário de Dor de McGill¹⁵ ou o Inventário Breve de Dor (BPI)^{16,17} ou instrumentos específicos para a doença como o Questionário Multidimensional de Dor na Hemofilia (MHPQ).
- A dor também pode ser classificada por subescalas dentro dos questionários de qualidade de vida — tanto genéricos¹⁸ quanto específicos para a doença¹⁹ — e também em instrumentos específicos para avaliação articular como o Escore de Gilbert²⁰ e o Escore de Saúde Articular em Hemofilia (HJHS).²¹
- A dor é avaliada e abordada de modo mais adequado no contexto de um ambiente de cuidados abrangentes.¹⁶

Domínios para avaliação do impacto de sangramentos sobre o sistema musculoesquelético e outros sistemas

- Em condições como a hemofilia, recomenda-se que os resultados sejam avaliados de acordo com os domínios do modelo de Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (ICF) da Organização Mundial de Saúde (OMS).^{22,23}
- De acordo com o ICF, a avaliação de incapacidade e saúde^{4,24} deve focar o impacto da doença sobre as estruturas e as funções corporais, a atividades e a participação.
- Esses domínios podem ser afetados por fatores contextuais individuais, que representam as circunstâncias e o histórico de uma pessoa, e incluem tanto fatores ambientais quanto pessoais.
- Os fatores ambientais compreendem os ambientes físicos, sociais e comportamentais em que um indivíduo vive e conduz suas atividades de rotina.
- Os fatores pessoais incluem aspectos que não fazem necessariamente parte da condição de saúde ou do estado de saúde de um indivíduo, como idade, sexo e estado nativo.
- Ver a Figura 11-1 para um resumo do modelo ICF e instrumentos de avaliação de resultados por domínio.

- O conceito de qualidade de vida (QoL) é complexo e engloba muitas características dos ambientes social, cultural, econômico e físico do indivíduo, assim como o estado de saúde física e mental.^{4,22}
- A qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL) é um sinônimo de estado de saúde autorrelatado; as medições de HRQoL em geral incluem vários aspectos do modelo ICF.²⁵ Para que seja expressiva, é melhor que não seja usada isoladamente, mas junto com a avaliação de estrutura corporal, função e atividades.
- Embora a maioria dos instrumentos de avaliação dos resultados tenha sido validada em crianças mais velhas, existe uma escassez de instrumentos específicos para a doença validados para avaliar os resultados em crianças muito pequenas com hemofilia grave (ou seja, com menos de 4 anos de idade) durante o período em que normalmente iniciam a profilaxia em longo prazo e a possibilidade de desenvolvimento de inibidores é mais alta.
- A capacidade de um instrumento detectar alterações sutis após intervenções terapêuticas em crianças com um bom estado das articulações e baixa frequência de sangramentos é limitada e requer maior atenção.²⁶

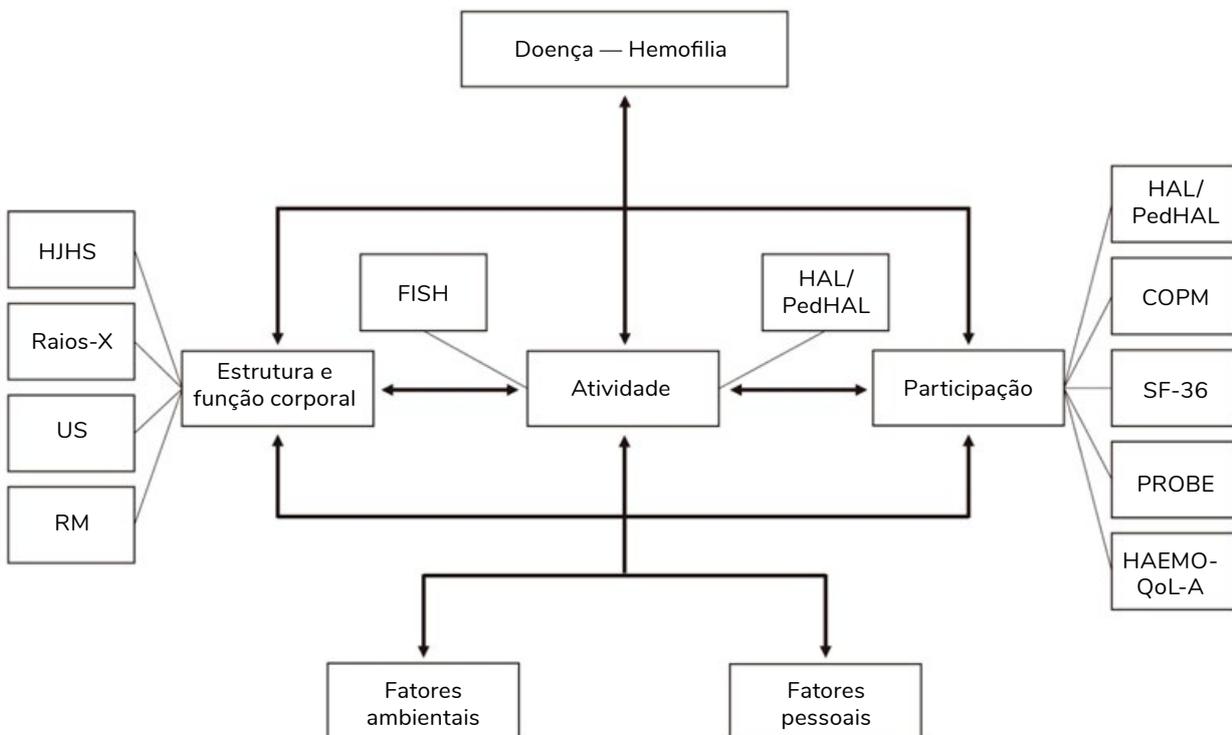


FIGURA 11-1 | Modelo de Classificação Internacional de Funcionalidade e Saúde (ICF), com os instrumentos de avaliação dos resultados relacionados aos domínios. COPM: Medida de Desempenho Ocupacional Canadense; FISH: Escore de Independência Funcional em Hemofilia; HAEMO-QoL-A: questionário de qualidade de vida específico para hemofilia para adultos; HAL: Lista de Atividades para Hemofilia; HJHS: Escore de Saúde Articular em Hemofilia; RM: ressonância magnética; PedHAL: Lista de Atividades para Hemofilia — Pediátrica; PROBE: Resultados, Ônus e Experiências Relatados pelo Paciente; SF-36: Instrumento de Pesquisa de 36 Itens, Formulário Breve; US: ultrassom

11.3 | Estrutura e função corporal

- Estrutura corporal refere-se a estruturas anatômicas e partes do corpo, como órgãos, membros e seus componentes.^{22,24}
- Função corporal refere-se às funções fisiológicas desses sistemas, como amplitude de movimento, força e estabilidade articular.
- Em hemofilia, isto se refere, por exemplo, ao estado das articulações e grupos musculares específicos, avaliado clínica e radiologicamente.

Medidas de estrutura e função corporal recomendadas na hemofilia

- O Escore de Saúde Articular em Hemofilia (HJHS) é o instrumento de exame físico mais bem estudado em crianças e adultos.^{21,27,28} (Ver a Figura 11-2.)
- O escore radiológico de Pettersson²⁹ é a medida de imagem da estrutura articular mais usada. Esta pontuação não é sensível às alterações precoces; por isso, instrumentos mais sensíveis foram desenvolvidos para avaliar a artropatia. (Ver a Tabela 11-1.)
- A ressonância magnética (RM) provavelmente é a medida mais sensível da estrutura articular. Existem várias escalas que podem ser usadas para quantificar a artropatia na RM 30,31; contudo, essa modalidade é cara, demorada e difícil de realizar em crianças pequenas. (Ver a Tabela 11-2.)
- Atualmente, sistemas de classificação de ultrassom (US) estão disponíveis para avaliar a artropatia hemofílica³²⁻³⁵ e podem detectar um derrame articular,³⁶ doença articular inicial³⁷ e doença articular subclínica³⁸ e promover a aderência à medicação.³⁹ (Ver a Tabela 11-3.)
- Os algoritmos para classificação de US podem ser relativamente subjetivos, mas sua confiabilidade pode ser ampliada se a avaliação for realizada por um profissional de hemofilia com treinamento em US musculoesquelético.³⁵
- Estão surgindo evidências sugerindo que o ultrassom musculoesquelético (USME) pode ser útil na avaliação clínica e no manejo de uma artropatia hemofílica dolorosa, por ser capaz de diferenciar sangramentos articulares e inflamação articular de sangramentos musculares e outras síndromes dolorosas regionais.^{40,41} Mesmo assim, em qualquer circunstância, se um paciente ou médico suspeitar de uma hemorragia articular ou muscular aguda ou tiver dificuldade para avaliar se um sangramento está em andamento, o tratamento hemostático é aconselhado imediatamente antes da realização de investigações confirmatórias ou enquanto os resultados são aguardados.

11.4 | Atividades e participação

- Atividade refere-se à execução de uma tarefa ou ação por um indivíduo.⁴ No contexto da hemofilia, atividade em geral se refere às atividades da vida diária instrumentais (por ex., andar, subir escadas, escovar os dentes, toalete).
- Participação refere-se ao envolvimento em situações de vida no contexto de interações sociais.
- Muitas vezes é difícil classificar de modo distinto os itens e os instrumentos de avaliação dos resultados como pertencentes a apenas um desses dois domínios; portanto, os dois domínios com frequência são combinados na avaliação dos resultados.
- Em hemofilia, as medidas de atividade são definidas como autorrelatadas ou baseadas no desempenho (ou seja, observadas).²²

Instrumentos recomendados para medir as atividades e a participação

- A Lista de Atividades para Hemofilia (HAL)^{15,44} é um instrumento de medição específico para a doença. É a medida mais bem estudada de atividades autorrelatadas para adultos⁴⁵ e foi traduzida para muitos idiomas. A utilidade das três subpontuações (extremidade superior, extremidade inferior básica e extremidade inferior complexa) foi demonstrada nos Estados Unidos e no Reino Unido.^{15,16,46} (Ver a Tabela 11-4.)
- A Lista de Atividades para Hemofilia – Pediátrica (PedHAL) 47 é derivada da HAL. É uma medida autorrelatada para crianças com hemofilia.⁴⁵ (Ver a Tabela 11-5.)
- Tanto a HAL quanto a PedHAL foram desenvolvidas por profissionais que tratam a hemofilia nos Países Baixos; portanto, sua aplicabilidade pode não ser tão boa quando usadas em outros contextos culturais.^{48,49}
- O Escore de Independência Funcional em Hemofilia (FISH)^{48,50} é a medida de desempenho observado para hemofílicos mais bem estudada, 45 com muitos relatos de uso em diferentes países e grupos etários. (Ver a Tabela 11-6.)
- O questionário de Resultados, Ônus e Experiências Relatados pelo Paciente (PROBE) também inclui métricas que avaliam as atividades e a participação, como escola/educação, emprego, vida familiar e impacto sobre as atividades da vida diária.^{6,7} (Ver 11.8 Resultados relatados pelos pacientes, a seguir.)
- A Medida de Desempenho Ocupacional Canadense (COPM)⁵¹ e o Questionário de Incapacidade do Paciente de McMaster — Toronto (MACTAR)⁵² são instrumentos genéricos usados para a avaliação cotidiana da percepção de uma pessoa sobre as alterações nos domínios de atividades e participação. Eles podem ser usados para mensurar a obtenção de metas.

Nº. de ID do indivíduo _____

Nome do fisioterapeuta _____

Nº. da avaliação _____
 Hora: _____

Data _____
 dd/mm/aaaa

Escore de Saúde Articular em Hemofilia 2.1 – Folha de Resumo da Pontuação

	Cotovelo esquerdo	Cotovelo direito	Joelho esquerdo	Joelho direito	Tornozelo esquerdo	Tornozelo direito
Edema	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Duração (edema)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Atrofia muscular	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Crepitação ao movimento	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Perda de flexão	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Perda de extensão	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Dor articular	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Força	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Total da articulação						

Soma dos totais da articulação NA = não avaliável

Escore global da marcha (NA incluído nos itens de marcha)

Pontuação total no HJHS

- | | | | | |
|---|--|---|--|--|
| <p>Edema</p> <p>0 = Sem edema</p> <p>1 = Leve</p> <p>2 = Moderado</p> <p>3 = Grave</p> | <p>Crepitação ao movimento</p> <p>0 = Nenhuma</p> <p>1 = Leve</p> <p>2 = Grave</p> | <p>Perda de flexão</p> <p>Contralateral</p> <p>0 = < 5°</p> <p>1 = 5°-10°</p> <p>2 = 11°-20°</p> <p>3 = > 20°</p> | <p>Tabelas normativas</p> <p>0 = dentro da faixa</p> <p>1 = 1°-4°</p> <p>2 = 5°-10°</p> <p>3 = > 10°</p> | <p>Força (usando a escala de Daniels & Worthingham)</p> <p>Na ROM disponível</p> <p>0 = Mantém a posição de teste contra a gravidade com resistência máxima (gr. 5)</p> <p>1 = Mantém a posição de teste contra a gravidade com resistência moderada (mas interrompe com resistência máxima) (gr. 4)</p> <p>2 = Mantém a posição de teste com resistência mínima (gr. 3+) ou mantém a posição de teste contra a gravidade (gr. 3)</p> <p>3 = Capaz de completar ROM parcialmente contra a gravidade (gr. 3-/2+) ou capaz de movimento por toda a ROM com a eliminação da gravidade (gr. 2) ou pela ROM parcial com a eliminação da gravidade (gr. 2-)</p> <p>4 = Contração residual mínima (gr. 1) ou ausente (gr. 0)</p> <p>NA = não avaliável</p> |
| <p>Duração</p> <p>0 = Sem edema ou < 6 meses</p> <p>1 = 6 meses</p> | <p>Perda de extensão</p> <p>Contralateral</p> <p>0 = < 5°</p> <p>1 = 5°-10°</p> <p>2 = 11°-20°</p> <p>3 = > 20°</p> | <p>Tabelas normativas</p> <p>(decorrente de hiperextensão)</p> <p>0 = dentro da faixa</p> <p>1 = 1°-4°</p> <p>2 = 5°-10°</p> <p>3 = > 10°</p> | <p>Marcha global (caminhar, lidar com escadas, correr, pular em uma perna)</p> <p>0 = Todas as habilidades estão dentro dos limites normais</p> <p>1 = Uma habilidade não está dentro dos limites normais</p> <p>2 = Duas habilidades não estão dentro dos limites normais</p> <p>3 = Três habilidades não estão dentro dos limites normais</p> <p>4 = Nenhuma habilidade está dentro dos limites normais</p> <p>NA = não avaliável</p> | |
| <p>Atrofia muscular</p> <p>0 = Nenhuma</p> <p>1 = Leve</p> <p>2 = Grave</p> | <p>Dor articular</p> <p>0 = sem dor por toda a amplitude de movimento ativa</p> <p>1 = sem dor por toda a amplitude ativa; dor apenas com pressão suave excessiva ou palpação</p> <p>2 = dor por toda a amplitude ativa</p> | | | |

OBSERVAÇÃO: Há um manual de instruções e planilhas incluídos que são necessários ao administrar o HJHS

Comentários gerais: _____

Escore de Saúde Articular em Hemofilia (Hemophilia Joint Health Score) 2.1 .© The Hospital for Sick Children, Centre Hospitalier Universitaire Sainte Justine, the Regents of the University of Colorado, Karolinska Hospital, University Medical Center Utrecht, 2009. Usado sob licença por The Hospital for Sick Children.

FIGURA 11-2 Escore de Saúde Articular em Hemofilia 2.1 — Folha de Resumo da Pontuação.⁴² Disponível em: http://www1.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment_Tools/HJHS_Summary_Score.pdf

TABELA 11-1 | Escore Radiológico de Pettersson²⁹

Alteração radiológica	Achado	Escore ^a (pontos)
• Osteoporose	Ausente	0
	Presente	1
• Aumento da epífise	Ausente	0
	Presente	1
• Irregularidade da superfície subcondral	Ausente	0
	Discreta	1
	Pronunciada	2
• Estreitamento do espaço articular	Ausente	0
	< 50%	1
	> 50%	2
• Formação de cisto subcondral	Ausente	0
	1 cisto	1
	> 1 cisto	2
• Erosões na margem articular	Ausentes	0
	Presentes	1
• Incongruência entre as superfícies articulares	Ausente	0
	Discreta	1
	Pronunciada	2
• Deformidade (angulação e/ou deslocamento de ossos articulados)	Ausente	0
	Discreta	1
	Pronunciada	0

^a Possível escore articular: 0-13 pontos para cada articulação (escore total possível, $6 \times 13 = 78$).

11.5 | Fatores ambientais e pessoais

Fatores ambientais

- Embora os fatores ambientais façam parte do modelo ICF, eles geralmente não são considerados “resultados” em si, mas podem representar uma intervenção importante no processo de reabilitação.⁴
- Os fatores ambientais que influenciam os resultados incluem facilitadores e obstáculos ao tratamento. Estes podem incluir o acesso a um centro de cuidados

abrangentes para hemofilia, disponibilidade de CFCs, compreensão médica, cobertura de seguro de saúde⁵³ e distância de deslocamento até um centro para tratamento de hemofilia.⁵⁴

- Para crianças com hemofilia, o suporte familiar e, se necessário, o suporte e avaliação psicossocial adicionais fornecidos pela equipe de cuidados para hemofilia podem constituir um fator facilitador importante.

Fatores pessoais

- Os pontos fortes e as deficiências pessoais de um indivíduo podem ter uma influência significativa nos resultados do tratamento.
- A avaliação de fatores, como o locus de controle, e as características psicológicas, como raiva, depressão e otimismo, pode ser usada para orientar e informar os cuidados individuais ou pesquisas.⁵⁵
- Outra influência importante e mensurável nos resultados do tratamento é a aderência do paciente/família ao tratamento.^{56,57}

11.6 | Fatores econômicos

- Os custos e os benefícios associados dos cuidados médicos podem ser quantificados e usados em pesquisas, desenvolvimento de programas e representação.

Custos diretos

- Os custos diretos incluem os custos dos tratamentos médicos, serviços de saúde e suprimentos médicos e cirúrgicos.
- Os CFCs para pacientes com hemofilia grave geralmente representam mais de 90% dos custos relacionados ao tratamento.⁵⁸

Custos indiretos

- Os custos indiretos são originados pela perda de produtividade no trabalho para pacientes adultos e pais de pacientes pediátricos em decorrência do tempo que passam lidando com os cuidados para hemofilia de seus filhos.
- Os custos resultantes da doença ou da procura de atendimento médico às vezes são semelhantes, mas geralmente variam conforme o país.⁵⁹

TABELA 11-2 | Escala de RM do IPSTG para avaliação de artropatia hemofílica⁴³

Alterações dos tecidos moles	Efusão/hemartrose	Pequena	(1)___
		Moderada	(2)___
		Grande	(3)___
	Hipertrofia sinovial	Pequena	(1)___
		Moderada	(2)___
		Grande	(3)___
	Hemossiderina	Pequena	(1)___
		Moderada	(2)___
		Grande	(3)___
Subpontuação de alterações no tecido mole		Máximo de 9 pontos	__
Alterações osteocondrais	Erosões da superfície envolvendo o córtex subcondral ou as margens articulares	Qualquer erosão da superfície	(1)___
		Metade da superfície articular ou mais com erosão em pelo menos um osso	(1)___
	Cistos subcondrais	Pelo menos um cisto subcondral	(1)___
		Cistos subcondrais em pelo menos dois ossos ou alterações císticas envolvendo um terço da superfície articular ou mais em pelo menos um osso	(1)___
	Degradação da cartilagem	Qualquer perda da altura da cartilagem articular	(1)___
		Perda de metade ou mais do volume total de cartilagem articular em pelo menos um osso	(1)___
		Perda de toda a espessura da cartilagem articular em pelo menos alguma área	(1)___
		Perda de toda a espessura da cartilagem articular em pelo menos alguma área em no mínimo um osso	(1)___
		Perda de toda a espessura da cartilagem articular, incluindo no mínimo metade da superfície articular em pelo menos um osso	(1)___
	Subpontuação de alterações osteocondrais		Máximo de 8 pontos

Abreviações: IPSTG: International Prophylaxis Study Group; RM: ressonância magnética.

11.7 | Qualidade de vida relacionada à saúde

- Qualidade de vida relacionada à saúde é um sinônimo de estado de saúde subjetivo (relatado pelo próprio paciente ou pela família).²⁵
- As medições de HRQoL geralmente consistem em questionários que têm como objetivo quantificar a saúde de um paciente de um modo global.
- Devido à sua natureza global, as medidas de HRQoL em geral têm um escopo mais superficial que as medidas individuais dos diferentes domínios indicados anteriormente; portanto, é mais adequado aplicá-los em combinação com avaliações específicas dos domínios do ICF, e não isoladamente.⁶⁰
- Uma dificuldade adicional em seu uso é que devem ser validados no idioma e nos contextos sociais e culturais de sua aplicação.

Instrumentos mais usados para medir a qualidade de vida relacionada à saúde

- O EQ-5D^{2,3} e o SF-36^{61,62} são instrumentos genéricos amplamente utilizados para avaliar a QoL em hemofilia. (Ver as Tabelas 11-7 e 11-8.)
- O questionário PROBE avalia a QoL, além do ônus da doença em hemofílicos.^{6,63-65}
- Para crianças com hemofilia, a Ferramenta Canadense de Avaliação de Resultados de Hemofilia — Qualidade de Vida Infantil (CHO-KLAT) é amplamente usada.^{4,66}
- Para adultos com hemofilia, o Índice de Bem-estar em Hemofilia⁶⁷ e o questionário de qualidade de vida específico para hemofilia para adultos (HAEMO-QoL-A) são amplamente usados.^{4,5}

TABELA 11-3 | Método de pontuação do HEAD-US³²

Atividade da doença (sinovite)	Escala
Sinóvia hipertrófica	
0. Ausente/mínima	0
1. Leve/moderada	1
2. Grave	2
Lesão pela doença (superfícies articulares)	
Cartilagem	
0. Normal	0
1. Anormalidades da ecotextura, perda parcial focal/de toda a espessura da cartilagem articular envolvendo < 25% da superfície visada ^a	1
2. Perda parcial/de toda a espessura da cartilagem articular envolvendo ≤ 50% da superfície visada ^a	2
3. Perda parcial/de toda a espessura da cartilagem articular envolvendo > 50% da superfície visada ^a	3
4. Destruição completa da cartilagem ou visualização ausente da cartilagem articular na superfície óssea visada ^a	4
Osso	
1. Normal	0
2. Irregularidades leves do osso subcondral com/sem osteófitos iniciais ao redor da articulação	1
3. Desorganização do osso subcondral com/sem erosões e presença de osteófitos proeminentes ao redor da articulação	2

Abreviações: HEAD-US: Detecção Precoce de Artropatia em Hemofilia por Ultrassom.

^a Cotovelo, face anterior da epífise distal do úmero; joelho, tróclea do fêmur; tornozelo, face anterior do domo do tálus.

TABELA 11-4 | Lista de Atividades para Hemofilia (HAL) 2005¹⁵

	Itens (n)
HAL geral	42
Domínios da HAL	
Deitar/sentar/ajoelhar/ficar em pé	8
Funções das pernas	9
Funções dos braços	4
Uso de transporte	3
Autocuidados	5
Tarefas domésticas	6
Atividades de lazer e esportes	7
Componentes da HAL	
Extremidade superior (HAL _{upper})	9
Extremidade inferior básica (HAL _{lowbas})	6
Extremidade inferior complexa (HAL _{lowcom})	9

Observação: Disponível em múltiplos idiomas em: <http://elearning.wfh.org/resource/hemophilia-activities-list-hal/>

TABELA 11-5 | Lista de Atividades para Hemofilia — Pediátrica (PedHAL) v.11⁴⁷

	Itens (n)
PedHAL geral	53
Domínios da PedHAL	
Deitar/sentar/ajoelhar/ficar em pé	10
Funções das pernas	11
Funções dos braços	6
Uso de transporte	3
Autocuidados	9
Tarefas domésticas	3
Atividades de lazer e esportes	11

Observação: Disponível em: <http://elearning.wfh.org/resource/haemophilia-activities-list-pediatric-pedhal/>

TABELA 11-6 | Escore de Independência Funcional em Hemofilia (FISH)⁴⁸

Lista das atividades testadas		
Autocuidados	Transferências	Locomoção
Comer	Transferência de/ para cadeira	Andar
Cuidados pessoais	Agachar-se	Subir escadas
Tomar banho		Correr
Vestir-se		

Observações: As pontuações variam de 1 a 4 para cada atividade, dependendo do grau de independência. 1: incapaz de realizar; 2: requer ajuda de um assistente/auxílio; 3: capaz de realizar a atividade sem auxílio, mas não como um indivíduo saudável; 4: capaz de realizar a atividade como outros indivíduos saudáveis. Disponível em: <http://elearning.wfh.org/resource/functional-independence-score-in-hemophilia-fish/>.

TABELA 11-7 | Instrumento EQ-5D⁶⁸

Descrição do sistema do EQ-5D ^a	EQ-VAS
Mobilidade	<ul style="list-style-type: none"> Registra a saúde registrada pelo próprio respondente em uma escala análoga visual vertical, que varia de 0 (pior estado de saúde imaginável) a 100 (melhor estado de saúde imaginável)
Autocuidados	
Atividades usuais	
Dor/desconforto	
Ansiedade/depressão	

Abreviações: EQ: EuroQoL; VAS, escala análoga visual. a Versões de três itens, cinco itens e juvenis estão disponíveis.

Recomendação 11.7.1:

- A WFH recomenda a avaliação e documentação da saúde musculoesquelética e geral de cada paciente no mínimo anualmente. Isto deve incluir uma avaliação da estrutura e função corporal, níveis de atividade, participação e qualidade de vida relacionada à saúde conforme a Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde da Organização Mundial de Saúde (ICF da OMS), o máximo possível, no contexto clínico correto.
- **OBSERVAÇÃO:** Definições padronizadas e ferramentas validadas devem ser usadas o máximo possível, incluindo as seguintes:
 - Para estrutura e função corporal, a avaliação clínica das articulações é realizada com (mais) frequência usando o Escore de Saúde Articular em Hemofilia (HJHS) em crianças e adolescentes.
 - No mesmo domínio, as alterações estruturais precoces das articulações são avaliadas mais adequadamente usando ultrassom (US) ou ressonância magnética (RM). Alterações osteocondrais tardias podem ser avaliadas em radiografias simples.
 - Os níveis de atividade funcional devem ser avaliados usando a opção mais adequada disponível para aquele indivíduo, incluindo a Lista de Atividades para Hemofilia (HAL), a Lista de Atividades para Hemofilia – Pediátrica (PedHAL) ou o Escore de Independência Funcional em Hemofilia (FISH).
 - A HRQoL é um aspecto importante das medições de resultados, que pode ser avaliada usando ferramentas genéricas ou específicas para a doença, mas apenas em combinação com os outros domínios da ICF da OMS. CB

11.8 | Resultados relatados pelos pacientes

- Os resultados relatados pelos pacientes (PROs) fornecem um relato da condição de saúde de um paciente que vem diretamente do paciente, sem a interpretação de sua resposta por um médico ou outra pessoa.⁷⁰
- Isto engloba medidas de sintomas unidimensionais e multidimensionais, HRQoL, estado de saúde, aderência ao tratamento, satisfação com o tratamento e outras medidas.⁷¹
- PROs incluem instrumentos genéricos como o EQ-5D-5L, Inventário Breve de Dor v2 (BPI), Questionário Internacional de Atividade Física

(IPAQ), Pesquisa de Saúde de 36 Itens, Formulário Breve v2 (SF-36v2), Sistema de Informações de Medição de Resultados Relatados pelos Pacientes (PROMIS)^{71,72} e instrumentos específicos para a doença como a HAL⁷³, medidas de HRQoL como CHO-KLAT,⁶⁶ HAEMO-QoL-A⁵ e questionários sobre o ônus da doença como o PROBE.⁶

- Embora os dados gerados por um instrumento de PRO possam fornecer evidências de um benefício do tratamento do ponto de vista do paciente, a escolha do instrumento deve ser individualizada para o desenho do estudo ou a necessidade clínica para a avaliação de resultados específicos, e não apenas as propriedades psicométricas do instrumento.⁷⁴

TABELA 11-8 | Instrumento de Pesquisa de 36 Itens, Formulário Breve (SF-36)⁶⁹

	Itens (n)
SF-36 geral	36
Domínios do SF-36	
• Função física	10
• Limitações de papel devido a problemas de saúde física	4
• Limitações de papel devido a problemas pessoais ou emocionais	3
• Energia/fadiga	4
• Bem-estar emocional	5
• Funcionamento social	2
• Dor	2
• Saúde geral	5

11.9 | Conjunto central de medidas para uso no contexto clínico ou de pesquisa

- Na área da saúde, o foco está mudando cada vez mais do volume de serviços fornecidos para o valor criado para os pacientes. Neste contexto, valor é definido como os resultados obtidos em relação aos custos.⁷⁵
- Embora muitas opções para avaliação de resultados tenham sido descritas aqui, na prática, os centros para tratamento de hemofilia e os médicos podem selecionar os instrumentos mais apropriados para seus pacientes. Os instrumentos de avaliação dos resultados podem ser classificados como obrigatórios, recomendados e opcionais.¹
- Para extrair o potencial dos cuidados de saúde baseados no valor, as medidas de resultados padronizadas devem ser encorajadas.

- Isto significa assumir o compromisso de realizar medições de um conjunto mínimo de resultados suficiente para cada principal condição médica, com métodos bem definidos para sua coleta, que então deverão ter aplicação universal.
- O Registro Mundial de Distúrbios Hemorrágicos (WBDR) da WFH fornece uma plataforma para que centros para tratamento de hemofilia coletem dados uniformes e padronizados de pacientes e resultados em nível global para orientar a prática clínica (<http://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry>).^{8,9}
- Definir um conjunto central padronizado de medidas de resultados para contextos clínicos específicos nos quais a hemofilia é tratada no mundo todo é essencial para o progresso dos cuidados clínicos de hemofílicos e para a condução de outros estudos sobre as opções terapêuticas.¹ Uma seleção de instrumentos para avaliação de resultados pode ser acessada no site do Compêndio de Ferramentas para Avaliação da WFH (<http://elearning.wfh.org/resource/compendium-of-assessment-tools/>).¹⁰

REFERÊNCIAS

1. Fischer K, Poonnoose P, Dunn AL, et al. Choosing outcome assessment tools in haemophilia care and research: a multidisciplinary perspective. *Haemophilia*. 2017;23(1):11-24.
2. Wille N, Badia X, Bonzel G, et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *Qual Life Res*. 2010;19(6):875-886.
3. Ravens-Sieberer U, Wille N, Badia X, et al. Feasibility, reliability, and validity of the EQ-5D-Y: results from a multinational study. *Qual Life Res*. 2010;19(6):887-897.
4. Limperg PF, Ter wee CB, Young NL, et al. Health-related quality of life questionnaires in individuals with haemophilia: a systematic review of their measurement properties. *Haemophilia*. 2017;23(4):497-510.
5. Rentz A, Flood E, Altisent C, et al. Cross-cultural development and psychometric evaluation of a patient-reported health-related quality of life questionnaire for adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14(5):1023-1034.
6. Skinner MW, Chai-Adisaksopha C, Curtis R, et al. The Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) project: development and evaluation of a questionnaire assessing patient reported outcomes in people with haemophilia. *Pilot Feasibility Stud*. 2018;4:58.
7. Patient Outcomes Research Group. Patient Reported Outcomes Burdens and Experiences (PROBE) study. PROBE website. [https:// probestudy.org/](https://probestudy.org/). Accessed November 6, 2019.
8. World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry. World Federation of Hemophilia website. <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/world-bleeding-disorders-registry>. Accessed January 15, 2020.
9. Coffin D, Herr C, O'Hara J, et al. World bleeding disorders registry: the pilot study. *Haemophilia*. 2018;24(3):e113-e116.
10. World Federation of Hemophilia. Compendium of Assessment Tools. World Federation of Hemophilia website. <https://elearning.wfh.org/resource/compendium-of-assessment-tools/>. Accessed January 16, 2020.
11. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939.
12. Witkop M, Lambing A, Divine G, Kachalsky E, Rushlow D, Dinnen J. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012;18(3):e115-e119.
13. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Funk S, Murphy J. Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. *Haemophilia*. 2000;6(6):649-657.
14. Rambod M, Forsyth K, Sharif F, Khair K. Assessment and management of pain in children and adolescents with bleeding disorders: a cross-sectional study from three haemophilia centres. *Haemophilia*. 2016;22(1):65-71.
15. van Genderen FR, Westers P, Heijnen L, et al. Measuring patients' perceptions on their functional abilities: validation of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2006;12(1):36-46.
16. Kempton CL, Recht M, Neff A, et al. Impact of pain and functional impairment in US adults with haemophilia: patient-reported outcomes and musculoskeletal evaluation in the pain, functional impairment and quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2018;24(2):261-270.
17. Witkop M, Neff A, Buckner TW, et al. Self-reported prevalence, description and management of pain in adults with haemophilia: methods, demographics and results from the Pain, Functional Impairment, and Quality of life (P-FiQ) study. *Haemophilia*. 2017;23(4):556-565.
18. Witkop M, Lambing A, Kachalsky E, Divine G, Rushlow D, Dinnen J. Assessment of acute and persistent pain management in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17(4):612-619.

19. Remor E, Arranz P, Quintana M, et al. Psychometric field study of the new haemophilia quality of life questionnaire for adults: the 'Hemofilia-QoL'. *Haemophilia*. 2005;11(6):603-610.
20. Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. *Semin Hematol*. 1993;30(3 Suppl 2):3-6.
21. Hilliard P, Funk S, Zourikian N, et al. Hemophilia joint health score reliability study. *Haemophilia*. 2006;12(5):518-525.
22. Poonnoose PM, Srivastava A . Outcome assessment in hemophilia. In: Lee CA , Berntorp EE, Hoots WK, eds. *Textbook of Hemophilia*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Blackwell Publishing Ltd; 2019:253-261.
23. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). World Health Organization website. <https://www.who.int/classifications/icf/en/>. Accessed November 5, 2019.
24. World Health Organization. Towards a Common Language for Functioning, Disability and Health: ICF. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002. <https://www.who.int/classifications/icf/icfbeginnersguide.pdf>. Accessed January 15, 2020.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Health-Related Quality of Life (HRQOL). Centers for Disease Control and Prevention website. <https://www.cdc.gov/hrqol/index.htm>. Accessed November 18, 2019.
26. Carcao M, Zunino L, Young NL, et al. Measuring the impact of changing from standard half-life (SHL) to extended half-life (EHL) F VIII prophylaxis on health-related quality of life (HRQoL) in boys with moderate/severe haemophilia A: lessons learned with the CHO-KL AT tool. *Haemophilia*. 2020;26(1):73-78.
27. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom BM, et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(2):223-230.
28. Gouw SC, Timmer MA , Srivastava A , et al. Measurement of joint health in persons with haemophilia: a systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments. *Haemophilia*. 2019;25(1):e1-e10.
29. Pettersson H, Ahlberg A , Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;149:153-159.
30. Doria AS. State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future. *Haemophilia*. 2010;16(Suppl 5):107-114.
31. Chan MW, Leckie A, Xavier F, et al. A systematic review of MRI imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia*. 2013;19(6):e324-e334.
32. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109(6):1170-1179.
33. Keshava SN, Gibikote SV, Mohanta A , et al. Ultrasound and magnetic resonance imaging of healthy paediatric ankles and knees: a baseline for comparison with haemophilic joints. *Haemophilia*. 2015;21(3):e210-e222.
34. Kandagaddala M, Sundaramoorthy M, Keshava SN, et al. A new and simplified comprehensive ultrasound protocol of haemophilic joints: the Universal Simplified Ultrasound (US-US) protocol. *Clin Radiol*. 2019;74(11):897 e899-897 e816.
35. Volland LM, Zhou JY, Barnes RFW, et al. Development and reliability of the joint tissue activity and damage examination for quantitation of structural abnormalities by musculoskeletal ultrasound in hemophilic joints. *J Ultrasound Med*. 2019;38(6):1569-1581.
36. Nguyen S, Lu X, Ma Y, Du J, Chang EY, von Drygalski A . Musculoskeletal ultrasound for intra-articular bleed detection: a highly sensitive imaging modality compared with conventional magnetic resonance imaging. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):490-499.
37. Foppen W, van der Schaaf IC, Beek FJA , Mali W, Fischer K. Diagnostic accuracy of point-of-care ultrasound for evaluation of early blood-induced joint changes: comparison with MRI. *Haemophilia*. 2018;24(6):971-979.
38. De la Corte-Rodriguez H, Rodriguez-Merchan EC, Alvarez-Roman MT, Martin-Salces M, Martinoli C, Jimenez-Yuste V. The value of HEAD-US system in detecting subclinical abnormalities in joints of patients with hemophilia. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(3):253-261.
39. Di Minno A , Spadarella G, Nardone A , et al. Attempting to remedy sub-optimal medication adherence in haemophilia: the rationale for repeated ultrasound visualisations of the patient's joint status. *Blood Rev*. 2019;33:106-116.
40. Ceponis A , Wong-Sefidan I, Glass CS, von Drygalski A . Rapid musculoskeletal ultrasound for painful episodes in adult haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013;19(5):790-798.
41. Kidder W, Nguyen S, Larios J, Bergstrom J, Ceponis A , von Drygalski A . Point-of-care musculoskeletal ultrasound is critical for the diagnosis of hemarthroses, inflammation and soft tissue abnormalities in adult patients with painful haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2015;21(4):530-537.
42. International Prophylaxis Study Group. Hemophilia Joint Health Score (HJHS). World Federation of Hemophilia website. https://www.wfh.org/docs/en/Publications/Assessment_Tools/HJHS_Summary_Score.pdf. Accessed January 15, 2020.

43. Lundin B, Manco-Johnson ML, Ignas DM, et al. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. *Haemophilia*. 2012;18(6):962-970.
44. van Genderen FR, van Meeteren NL, van der Bom JG, et al. Functional consequences of haemophilia in adults: the development of the Haemophilia Activities List. *Haemophilia*. 2004;10(5):565-571.
45. Timmer MA, Gouw SC, Feldman BM, et al. Measuring activities and participation in persons with haemophilia: a systematic review of commonly used instruments. *Haemophilia*. 2018;24(2):e33-e49.
46. McLaughlin P, Morris R, Chowdar P. Investigating the relationship between the HJHS and HAL in routine clinical practice: a retrospective review. *Haemophilia*. 2018;24(6):988-994.
47. Groen WG, van der Net J, Helders PJ, Fischer K. Development and preliminary testing of a Paediatric Version of the Haemophilia Activities List (pedhal). *Haemophilia*. 2010;16(2):281-289.
48. Poonnoose PM, Thomas R, Keshava SN, et al. Psychometric analysis of the Functional Independence Score in Haemophilia (FISH). *Haemophilia*. 2007;13(5):620-626.
49. Wharfe G, Buchner-Daley L, Gibson T, et al. The Jamaican Haemophilia Registry: describing the burden of disease. *Haemophilia*. 2018;24(4):e179-e186.
50. Poonnoose PM, Manigandan C, Thomas R, et al. Functional Independence Score in Haemophilia: a new performance-based instrument to measure disability. *Haemophilia*. 2005;11(6):598-602.
51. Padankatti SM, Macaden AS, Cherian SM, et al. A patient-prioritized ability assessment in haemophilia: the Canadian Occupational Performance Measure. *Haemophilia*. 2011;17(4):605-611.
52. Tugwell P, Bombardier C, Buchanan WW, Goldsmith CH, Grace E, Hanna B. The MACTAR Patient Preference Disability Questionnaire—an individualized functional priority approach for assessing improvement in physical disability in clinical trials in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1987;14(3):446-451.
53. Zhou ZY, Wu J, Baker J, et al. Haemophilia utilization group study, Part Va (HUGS Va): design, methods and baseline data. *Haemophilia*. 2011;17(5):729-736.
54. Eichler H, Schleicher C, Heine S, Graf N, von Mackensen S. Feasibility and results of a mobile haemophilia outpatient care pilot project. *Hamostaseologie*. 2018;38(3):129-140.
55. Triemstra AH, Van der Ploeg HM, Smit C, Briet E, Ader HJ, Rosendaal FR. Well-being of haemophilia patients: a model for direct and indirect effects of medical parameters on the physical and psychosocial functioning. *Soc Sci Med*. 1998;47(5):581-593.
56. Duncan N, Kronenberger W, Roberson C, Shapiro A. VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia*. 2010;16(2):247-255.
57. Witkop ML, McLaughlin JM, Anderson TL, Munn JE, Lambing A, Tortella B. Predictors of non-adherence to prescribed prophylactic clotting-factor treatment regimens among adolescent and young adults with a bleeding disorder. *Haemophilia*. 2016;22(4):e245-e250.
58. Globe DR, Curtis RG, Koerper MA. HUGS Steering Committee. Utilization of care in haemophilia: a resource-based method for cost analysis from the Haemophilia Utilization Group Study (HUGS). *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 1):63-70.
59. Cutter S, Molter D, Dunn S, et al. Impact of mild to severe hemophilia on education and work by US men, women, and caregivers of children with hemophilia B: the Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities into Solutions (B-HERO-S) study. *Eur J Haematol*. 2017;98(Suppl 86):18-24.
60. van den Berg HM, Feldman BM, Fischer K, Blanchette V, Poonnoose P, Srivastava A. Assessments of outcome in haemophilia—what is the added value of QoL tools? *Haemophilia*. 2015;21(4):430-435.
61. Ware JE. The SF36 Health Survey. In: Spilker B, ed. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1996:337-345.
62. Brazier J, Usherwood T, Harper R, Thomas K. Deriving a preference-based single index from the UK SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):1115-1128.
63. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Exploring regional variations in the cross-cultural, international implementation of the Patient Reported Outcomes Burdens and Experience (PROBE) study. *Haemophilia*. 2019;25(3):365-372.
64. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Test-retest properties of the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) questionnaire and its constituent domains. *Haemophilia*. 2019;25(1):75-83.
65. Chai-Adisaksopha C, Skinner MW, Curtis R, et al. Psychometric properties of the Patient Reported Outcomes, Burdens and Experiences (PROBE) questionnaire. *BMJ Open*. 2018;8(8):e021900.
66. Young NL, Bradley CS, Blanchette V, et al. Development of a health-related quality of life measure for boys with haemophilia: the Canadian Haemophilia Outcomes-Kids Life Assessment Tool (CHO-KLAT). *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 1):34-43.

67. Remor E. Development and psychometric testing of the Hemophilia Well-being Index. *Int J Behav Med.* 2013;20(4):609-617.
68. EuroQol Research Foundation. EQ-5D. EQ-5D website. <https://euroqol.org/>. Accessed November 7, 2019.
69. RAND Health Care. 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36). RAND Health Care website. https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html. Accessed November 7, 2019.
70. U.S. Department of Health and Human Services, FDA, CDER, CBER, CDRH. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Silver Spring, MD, United States: U.S. Department of Health and Human Services, 2009. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>. Accessed March 9, 2020.
71. European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: the use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 2016. http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf. Accessed May 20, 2020.
72. HealthMeasures. PROMIS® (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System). HealthMeasures website. <https://www.healthmeasures.net/explore-measurement-systems/promis>. Accessed April 22, 2020.
73. Recht M, Konkle BA, Jackson S, Neufeld EJ, Rockwood K, Pipe S. Recognizing the need for personalization of haemophilia patient-reported outcomes in the prophylaxis era. *Haemophilia.* 2016;22(6):825-832.
74. Beeton K, De Kleijn P, Hilliard P, et al. Recent developments in clinical instruments. *Haemophilia.* 2006;12(Suppl 3):102-107.
75. Kempton CL, Wang M, Recht M, et al. Reliability of patient-reported outcome instruments in US adults with hemophilia: the Pain, Functional Impairment and Quality of life (P-FiQ) study. *Patient Preference Adherence.* 2017;11:1603-1612.
76. Porter ME, Larsson S, Lee TH. Standardizing patient outcomes measurement. *N Engl J Med.* 2016;374(6):504-506.

INFORMAÇÕES DE SUPORTE

Outras informações de suporte podem ser encontradas on-line na seção Informações de Suporte.

12 METODOLOGIA

Sandra Zelman Lewis¹ | Donna Coffin² | Lucy T. Henry³ | Sonia O' Hara⁴ | Thomas J. Schofield⁵ | Maura Sostack⁶ | Debbie Hum² | Melanie Golob⁷ | Fiona Robinson² | Mark Brooker⁸ | Vincent Dumez⁹ | Glenn F. Pierce² | Alok Srivastava¹⁰

1. EBQ Consulting, LLC, Northbrook, Illinois, EUA
2. Federação Mundial de Hemofilia, Montreal, QC, Canadá
3. Ottawa, ON, Canadá
4. HCD Economics, Chester, Reino Unido
5. EBQ Consulting, LLC, Santa Monica, Califórnia, EUA
6. EBQ Consulting, LLC, Filadélfia, Pensilvânia, EUA
7. EBQ Consulting, LLC, Olympia, Washington, EUA
8. Anteriormente, Federação Mundial de Hemofilia, Montreal, QC, Canadá
9. Centre of Excellence on Partnership with Patients and the Public, Université de Montréal, Montreal, QC, Canadá
10. Departamento de Hematologia, Christian Medical College, Vellore, Índia

12.1 | Fundamentação

A Federação Mundial de Hemofilia (WFH) desenvolveu a primeira edição das Diretrizes para Manejo da Hemofilia em 2005.¹ Essas diretrizes foram atualizadas em 2012² e desde então foram recebidas mundialmente com mais de um milhão de impressões e distribuição on-line (incluindo downloads da revista Haemophilia e dos sites da WFH, distribuições impressas da WFH e traduções da WFH e Organizações-membro Nacionais). Para esta terceira edição, a WFH decidiu adotar um método de desenvolvimento diferente, incorporando abordagens baseadas em evidências e Declaração Baseada em Consenso Fidedigno (TCBS)³, em conformidade com as normas internacionais estabelecidas para diretrizes de prática clínica.^{4,5}

Em doenças raras como a hemofilia,⁶ existem limitações no desenvolvimento de diretrizes baseadas em evidências em decorrência de lacunas na base de evidências relacionadas ao pequeno tamanho das amostras e à escassez de dados metodológicos rigorosos originados de estudos randomizados controlados. A grande variedade de tratamentos e práticas para hemofilia empregados no mundo todo também contribui para os focos de pesquisa heterogêneos no estado atual da ciência para hemofilia. Análises quantitativas dos dados sobre vários aspectos do manejo (por ex., meta-análises diretas ou meta-análises de rede) não são viáveis nessas circunstâncias.

Quando as evidências não são suficientemente maduras para respaldar análises quantitativas para recomendações baseadas em evidências, é importante fornecer aos médicos e outros profissionais de saúde, hemofílicos e defensores orientações em que possam

confiar.^{4,7} A abordagem TCBS³ produz recomendações não tendenciosas, cientificamente válidas e confiáveis por meio de um processo transparente que incorpora tanto as evidências disponíveis, identificadas usando uma abordagem sistemática para reduzir o viés, e orientações clínicas de especialistas.

Este capítulo descreve a metodologia usada para desenvolver a terceira edição das Diretrizes para Manejo da Hemofilia da WFH.

12.2 | Metodologia

O processo TCBS produz recomendações orientadas por evidências e respaldadas por um levantamento abrangente e sistemático da literatura científica relevante, que primeiro é selecionada com base em critérios de inclusão/exclusão predeterminados, e então é seguido pela extração de dados das evidências disponíveis e relevantes. A técnica Delphi consiste em um processo amplamente utilizado e aceito para solicitar feedback e chegar a um consenso.⁸ Existem muitas variações,⁹⁻¹² mas a abordagem Delphi modificada para recomendações de diretrizes permite a consideração da base de evidências e também da opinião de especialistas, ao mesmo tempo suprimindo a introdução de um viés pela interação grupal. A WFH adotou a abordagem TCBS, já utilizada por várias sociedades profissionais médicas,^{13,14} uma vez que este tipo de diretriz incorpora meticulosidade e transparência ao processo de desenvolvimento de diretrizes para recomendações do painel de especialistas orientadas por evidências e baseadas em consenso.⁷ Como ocorre

com diretrizes totalmente baseadas em evidências, a abordagem TCBS inclui uma análise rigorosa dos métodos e do conteúdo pelas partes interessadas internas e externas de todos os tipos. Essa abordagem é baseada em cinco pilares importantes:

- o confiança na composição e seleção do painel;
- pesquisa de evidências sistemática e abrangente;
- obtenção de um consenso formal;
- transparência dos dados e métodos durante todo o processo; e
- processo de revisão rigoroso.

Composição dos painéis: estrutura e revisão

A WFH indicou um coordenador de conteúdo geral (AS) e um coordenador de conteúdo assistente (GP), ambos com uma grande experiência no campo da hemofilia, e um consultor de metodologia (SZL) com ampla experiência no desenvolvimento de diretrizes e competência na abordagem TCBS. Uma Força-tarefa do Processo de Diretrizes (GPTF) foi estabelecida pela WFH para fornecer uma supervisão objetiva do processo. A GPTF foi composta por membros do Comitê Educacional da WFH, incluindo pacientes e um hematologista não envolvido no desenvolvimento das diretrizes.

O coordenador de conteúdo e o ex-Vice-presidente médico da WFH fizeram os convites iniciais para o painel de especialistas e representativo de modo a cumprir os critérios descritos a seguir. Um objetivo importante, nem sempre atingido por organizações para diretrizes e pesquisa,¹⁵ foi garantir que não houvesse nenhum conflito de interesse sério dos coordenadores em relação aos tópicos e minimizar a porcentagem de participantes do painel com conflitos relevantes.

Esta terceira edição das diretrizes da WFH inclui uma ampla revisão dos sete capítulos existentes na edição de 2012, assim como vários capítulos novos. Cada capítulo foi designado para um painel composto por⁷⁻¹⁰ membros, incluindo um coordenador do capítulo, profissionais de saúde com competência clínica e pacientes/cuidadores, sendo que os últimos constituíram no mínimo 25% de cada painel de capítulo. Um total de⁵⁰ integrantes do painel foi designado para os 11 capítulos de conteúdo, com alguns integrantes atuando em mais de um painel. A WFH recorreu a seus voluntários internacionais e sua ampla rede de partes interessadas para recrutar especialistas de diversas disciplinas de saúde (hematologistas, cirurgiões ortopédicos e outros especialistas em condições musculoesqueléticas, fisioterapeutas e terapeutas ocupacionais, cientistas laboratoriais, enfermeiros, dentistas e profissionais da área psicossocial). O painel também incluiu uma ampla representação de pessoas que convivem com a hemofilia, incluindo aquelas com complicações relacionadas

como inibidores, complicações musculoesqueléticas e diversas comorbidades, assim como os pais de crianças que vivem com essas condições. Os integrantes dos painéis foram recrutados de diversos contextos demográficos, geográficos e socioeconômicos para garantir a relevância global dessas diretrizes.

Processo para o fluxo de trabalho e supervisão do painel

Os coordenadores de conteúdo e dos capítulos orientaram os painéis ao longo do processo de desenvolvimento dos capítulos e forneceram sua experiência com o conteúdo. As responsabilidades dos coordenadores dos capítulos, com o auxílio de outros profissionais de saúde em seus painéis, incluíram o desenvolvimento de um conjunto abrangente de subtópicos importantes por capítulo, a orientação dos bibliotecários médicos sobre os termos de pesquisa relevantes, a preparação de uma minuta com as recomendações iniciais e o desenvolvimento dos manuscritos, incluindo a citação de pesquisas importantes. As responsabilidades dos coordenadores dos capítulos também incluíram garantir que os pontos de vista dos pacientes/cuidadores integrantes dos painéis fossem solicitados e abordados. Embora a vasta maioria das recomendações aborde o cuidado e o manejo de pacientes, em vez de tratamentos, os coordenadores de conteúdo e dos capítulos também garantiram que não houvesse menção a nenhum produto específico ou nome comercial; com exceção do capítulo de Diagnóstico e Monitoramento Laboratorial, onde os produtos terapêuticos podem não ser reconhecidos por seus nomes não registrados internacionais (INN) pela comunidade e os nomes comerciais foram incluídos para todos os produtos, sem os quais erros médicos acidentais poderiam ocorrer. Para os reagentes diagnósticos, os nomes comerciais específicos para os quais houvesse evidências publicadas disponíveis sobre a validação do ensaio foram incluídos em cada categoria de reagente.

Todos os integrantes dos painéis tiveram envolvimento em toda a organização dos tópicos, geração de evidência, obtenção de um consenso sobre as recomendações e preparação de minutas e revisões do manuscrito. As reuniões, comunicações e treinamentos foram conduzidos por videoconferência, e-mail e pesquisas eletrônicas. Os registros e slides das sessões de treinamento e das ligações foram disponibilizados posteriormente a todos os membros. Todos os integrantes dos painéis tiveram a oportunidade de ler todos os capítulos antes da finalização e revisões externas.

A condição igualitária de todos os integrantes dos painéis (fossem profissionais de saúde ou pacientes/

cuidadores), a importância da competência de cada indivíduo e a obrigatoriedade de que todos os integrantes dos painéis trabalhassem juntos para solicitar e validar todos os pontos de vista foram enfatizadas nos treinamentos. Sob a direção do GPTF, um parceiro facilitador para pacientes foi contratado para contribuir com o treinamento sobre o valor agregado por essa abordagem ao desenvolvimento de diretrizes e as questões práticas de sua aplicação e ajudar na implementação dessa filosofia. O parceiro facilitador para pacientes forneceu suporte aos pacientes/cuidadores integrantes dos painéis durante todo o processo de desenvolvimento das diretrizes com ligações mensais e orientação e suporte não financeiro, se necessário.

Financiamento

A única fonte de financiamento para estas diretrizes foi a Federação Mundial de Hemofilia.

12.3 | Geração de evidências

Uma equipe qualificada e experiente de bibliotecários médicos, avaliadores, metodologistas e extratores de dados foi reunida para atualizar a base de evidências. Revisões sistemáticas separadas da literatura publicada foram conduzidas para 10 dos 11 capítulos de conteúdo. Uma revisão da literatura não foi considerada relevante para um capítulo, Princípios dos Cuidados, que enfoca os objetivos ideais e as aspirações em vista da compreensão atual da hemofilia e da ciência e tecnologias disponíveis. Outras pesquisas foram desenvolvidas especificamente para abordar procedimentos odontológicos, procedimentos cirúrgicos e invasivos planejados e de emergência e a área emergente de avaliação genética, resultando em um total de 11 revisões conduzidas. Os detalhes das estratégias de pesquisa, os Principais Itens para Relato de Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) e as evidências extraídas são fornecidas nos materiais suplementares on-line.

Critérios para elegibilidade do estudo

População, intervenções, comparações e resultados

Em todos os capítulos, os estudos que incluíam pacientes com hemofilia A ou B foram retidos. Critérios populacionais adicionais foram estabelecidos para cada capítulo. Não houve exclusões com base em sexo ou idade. A elegibilidade dos estudos incluídos não foi limitada por intervenções, comparações ou resultados em qualquer área de conteúdo.

Estratégias de pesquisa e fontes de informação

Todas as estratégias de pesquisa foram desenvolvidas por um bibliotecário médico em colaboração com os especialistas no conteúdo envolvidos em cada capítulo e o coordenador de conteúdo geral. Todas as pesquisas foram restritas a estudos em língua inglesa e conduzidos apenas em seres humanos. Não foram implementadas exclusões com base na geografia ou tipo de cuidados. As pesquisas foram conduzidas na PubMed, na Base de Dados de Revisões Sistemáticas Cochrane (CDSR), no Registro Central de Estudos Controlados Cochrane (CENTRAL) e na EMBASE, cobrindo o período de 1 de janeiro de 2000 à data da pesquisa, entre maio e novembro de 2019. As estratégias de pesquisa completas podem ser encontradas nos materiais suplementares on-line.

Não foram conduzidos rastreamentos ou pesquisas das listas de referência das revisões sistemáticas identificadas. Uma exceção foi aberta para a nova revisão de Avaliação dos Resultados, onde a lista de referências de um artigo pioneiro bem respeitado foi rastreada. Os coordenadores dos capítulos e os integrantes dos painéis foram convidados a propor qualquer literatura diretamente relevante que não tivesse sido identificada pelo levantamento formal, que seria examinada para inclusão.

Contexto e desenhos dos estudos

Devido ao volume de literatura identificado, restrições posteriores foram aplicadas aos estudos incluídos (por ex., por ano de publicação e desenho do estudo) sem conhecimento da literatura identificada. A maioria dos estudos selecionados para extração foi limitada a datas de publicação posteriores a 1 de janeiro de 2010 (precedendo a data-limite para pesquisa na edição anterior das diretrizes), com exceção do novo capítulo sobre Avaliação dos Resultados, onde a data de inclusão foi estendida retroativamente até 1 de janeiro de 2005. Outros artigos e revisões qualitativas foram citados, quando relevantes, mas não foi realizada uma extração dos dados. Os desenhos dos estudos retidos consistiram em estudos randomizados controlados, estudos semi-randomizados controlados e estudos comparativos prospectivos. Em alguns casos, estudos retrospectivos foram incluídos por solicitação dos coordenadores dos capítulos individuais. Alguns estudos incluídos foram confirmados mais tarde como retrospectivos, durante a extração. Estes foram retidos nas tabelas de evidências e marcados como retrospectivos na coluna de desenho do estudo. Estudos transversais foram incluídos na base de evidências do capítulo Diagnóstico e Monitoramento Laboratorial. Revisões sistemáticas foram incluídas apenas para referência.

Seleção dos estudos

Para cada uma das 11 estratégias de pesquisa, os critérios de seleção foram desenvolvidos com base em critérios pré-especificados, definidos durante as ligações para desenvolvimento da pesquisa do capítulo, em colaboração com os coordenadores dos capítulos. As referências identificadas foram analisadas em termos da elegibilidade específica para o capítulo usando o software de gerenciamento de referências Distiller SR®.

Uma equipe de sete revisores treinados selecionou os títulos e resumos. Um teste-piloto foi conduzido antes da seleção de cada capítulo, com todos os revisores avaliando as mesmas 50 referências, seguido por discussões e modificações das formas de seleção, quando necessário para esclarecimento. O restante da seleção de títulos e resumos foi realizada por uma única revisão em todos os capítulos. Não foram realizadas duplas triagens. Para 8 dos 11 capítulos, uma segunda rodada de seleção de títulos e resumos dos estudos consideráveis potencialmente elegíveis foi conduzida por dois motivos. Em primeiro lugar, conforme a equipe de seleção foi se familiarizando com a literatura identificada pelas pesquisas, e por meio de discussões adicionais com os coordenadores dos capítulos e de conteúdo, critérios de triagem adicionais foram aplicados às rodadas de revisão subsequentes. As decisões sobre a seleção foram tomadas sem o conhecimento dos integrantes dos painéis sobre a literatura identificada, para evitar um viés nos resultados. Em segundo lugar, uma seleção secundária de títulos e resumos permitiu que a equipe eliminasse com eficiência as referências irrelevantes, fornecendo medidas para economia de tempo e custos. As referências que não foram eliminadas durante a seleção de títulos e resumos foram analisadas quanto à elegibilidade em uma triagem do texto integral.

Para mais detalhes relativos ao fluxo de referências nos diagramas PRISMA, consultar os materiais suplementares on-line.

Extração dos dados e desenvolvimento das tabelas de evidências

Tabelas de evidências foram criadas para cada capítulo. Os resultados relevantes foram determinados com o auxílio dos coordenadores dos capítulos.

Um metodologista sênior (TS) forneceu a supervisão e a organização das tabelas de evidências. Uma equipe de 15 metodologistas e analistas de dados extraíram os dados relevantes de todos os estudos incluídos. Não foram realizadas extrações duplas. As tabelas de evidências e os artigos de pesquisa subjacentes para cada capítulo foram compartilhados com todo o painel do capítulo e usados pelos coordenadores dos capítulos e profissionais de saúde para orientar

as recomendações. As tabelas de evidências estão disponíveis nos materiais suplementares on-line.

Risco de viés em estudos individuais

Não foram conduzidas análises quantitativas formais e não foram efetuadas avaliações críticas da qualidade dos estudos individuais. Deve-se observar que a hemofilia é classificada⁶ como uma doença rara, o que provoca limitações inerentes dos estudos de pesquisa primários; portanto, a maioria das avaliações teria produzido níveis baixos ou muito baixos de evidências. Com exceção das limitações de desenho dos estudos impostas nas pesquisas e seleções da literatura, não foram efetuadas outras exclusões com base na qualidade metodológica dos estudos de pesquisa.

Em princípio, nenhuma recomendação foi classificada, já que a vasta maioria da base de evidências no campo, devido aos obstáculos para pesquisas clínicas e coleta de dados em doenças raras, é insuficiente para respaldar meta-análises. A classificação é baseada em dois componentes, a qualidade da evidência e o equilíbrio entre os benefícios e danos e/ou riscos. A primeira representa uma avaliação da qualidade das evidências que respaldam as recomendações específicas para cada resultado. Quando evidências de baixo nível são particionadas por resultados, os dados restantes não são viáveis para respaldar análises quantitativas. Uma tentativa de classificar essas recomendações poderia ser enganosa para a audiência-alvo composta por profissionais de saúde.¹⁶ O segundo componente não é explícito na ausência de avaliações da qualidade, por isso não designamos um nível de robustez às recomendações. Portanto, no interesse da transparência, as recomendações nas diretrizes da WFH não foram classificadas, mas foram indicadas claramente como “CB”, que significa baseadas em consenso.

12.4 | Obtenção de consenso formal pelas técnicas Delphi

Regras e processos a priori

Após a minuta das recomendações pelos profissionais de saúde designados, cada conjunto de recomendações passou pelo processo de consenso Delphi modificado.

Várias decisões a priori que orientaram o processo Delphi modificado foram determinadas pela GPTF:

- Até três rodadas de pesquisas Delphi foram permitidas para obter consenso.
- A taxa de resposta mínima para cada rodada de pesquisa foi estabelecida em 75% dos integrantes dos painéis elegíveis com direito a voto.

- O limiar para obtenção de consenso correspondeu a 80% dos entrevistados indicando concordância ou forte concordância.
- As afirmações que obtiveram consenso na primeira ou segunda rodada não foram submetidas a rodadas subsequentes.
- Não foram permitidos relatórios minoritários.

As minutas de recomendações que não obtiveram consenso após três rodadas não aparecem como recomendações nas diretrizes finais. Contudo, os tópicos subjacentes podem estar incluídos no texto relevante do capítulo, geralmente com um apelo para pesquisas adicionais nessas áreas para ajudar a resolver algumas das controvérsias.

Pesquisas Delphi

As pesquisas Delphi modificadas foram conduzidas usando SurveyMonkey, com todas as respostas permanecendo anônimas, com exceção do administrador independente (MG) que criou e gerenciou o processo. Todos os integrantes dos painéis receberam dois treinamentos sobre a abordagem TCBS, lembretes por escrito das regras e do processo Delphi e instruções na primeira página das pesquisas.

As recomendações iniciais foram esboçadas por profissionais de saúde, designados pelos coordenadores dos capítulos. As recomendações foram baseadas nas evidências fornecidas nas tabelas de evidências e artigos, assim como na experiência e competência dos integrantes dos painéis. Os integrantes dos painéis foram treinados para redigir as recomendações. O consultor e os editores forneceram orientações e editaram as recomendações para fazer com que fossem específicas e práticas.

Antes do início do processo Delphi modificado, todo o painel do capítulo, incluindo os pacientes/cuidadores, se reuniu por teleconferência para discutir as evidências como um grupo e receber instruções sobre o processo Delphi. Não foi permitida uma discussão da minuta das recomendações para evitar a ocorrência ou mesmo a percepção de um viés de interação no grupo. Os integrantes dos painéis puderam sugerir tópicos para recomendações adicionais que não apareciam na lista. Quando novos tópicos foram sugeridos, os profissionais de saúde designados para a seção daquele capítulo foram encarregados de redigir novas recomendações para abordar as lacunas identificadas.

Os integrantes dos painéis foram encorajados a responder por completo a todas as recomendações em cada rodada das pesquisas. Os profissionais de saúde foram aconselhados a basear seu nível de concordância ou discordância nas evidências e em sua experiência no tratamento de pacientes com hemofilia. Foi solicitado que os pacientes/cuidadores integrantes dos painéis

fizessem julgamentos semelhantes com base nas evidências e em sua experiência como pacientes hemofílicos/cuidadores da família no sistema de saúde. Essas diretrizes se beneficiaram das experiências dos pacientes/cuidadores integrantes dos painéis. Contudo, alguns expressaram alguma hesitação sobre a solicitação para votar em recomendações sobre as quais não tinham competência ou experiência. Portanto, se a recomendação abordasse uma área com a qual os pacientes/cuidadores integrantes dos painéis não tivessem familiaridade, eles poderiam optar pela exclusão do denominador, votando neutro e acrescentando a frase "Não tenho experiência nesta área" no campo de comentários. Isto indicava que seu voto neutro não deveria ser incluído no denominador quando os votos fossem contados. Em todos os capítulos, 53 de 344 recomendações (15%) obtiveram consenso com pelo menos um paciente/cuidador integrante do painel selecionando esta opção. Essas escolhas foram feitas de modo seletivo pelos pacientes/cuidadores integrantes dos painéis individuais, com base caso a caso para cada recomendação, e não afetaram os votos dos outros.

Para recomendações que não obtiveram consenso na primeira ou na segunda rodada, os coordenadores dos capítulos redigiram revisões baseadas nos comentários fornecidos pelos entrevistados. As recomendações revisadas foram submetidas à rodada seguinte de votação. Os tópicos de quaisquer recomendações que não obtivessem um consenso no fim da terceira rodada poderiam ser indicados nos manuscritos, juntamente com apelos por pesquisas futuras nas respectivas áreas. Após o fim de todas as rodadas Delphi, não foi obtido consenso em 13 (< 4%) recomendações. As agências de financiamento de pesquisa são encorajadas a priorizar essas áreas para abordar as lacunas no conhecimento.

As contagens nas pesquisas com o grau de consenso para cada recomendação estão disponíveis mediante solicitação (research@wfh.org).

Desvios do processo

Houve alguns desvios do processo descrito que exigiram pesquisas adicionais após a terceira rodada. Uma recomendação na seção de hemorragia muscular do capítulo de Tratamento de Hemorragias Específicas foi encaminhada novamente para votação porque surgiram novas evidências (embora de baixo nível) que levantaram dúvidas sobre o prazo especificado na recomendação. Devido a uma discussão acidental do grupo sobre essa recomendação, esta seção com todas as três recomendações foi transferida para o capítulo de Complicações Musculoesqueléticas, que era composto por integrantes diferentes no painel, para evitar a introdução de um viés por interação no

grupo. Os integrantes dos painéis foram informados sobre o conjunto de evidências completo, receberam os artigos relevantes e os dados extraídos e foi realizada a votação sobre a recomendação atualizada. Durante as revisões de coerência e lacunas, outras três recomendações (uma do capítulo Tratamento de Hemorragias Específicas e duas do capítulo Inibidores do Fator de Coagulação) exigiram revisões adicionais ou o acréscimo de observações. Uma recomendação foi acidentalmente excluída das pesquisas originais para o capítulo Profilaxia na Hemofilia. Todas foram retificadas por rodadas de pesquisa adicionais.

12.5 | Finalização das recomendações e desenvolvimento do manuscrito

Após a conclusão da rodada final de pesquisas Delphi modificadas, os coordenadores dos capítulos finalizaram os manuscritos para seus capítulos designados. Todas as recomendações que obtiveram consenso foram incorporadas na seção relevante do manuscrito, em negrito, e numeradas adequadamente. Todas as observações são consideradas como integrantes das recomendações em si e, portanto, estão incluídas como parte das recomendações. A WFH orienta que, quando as recomendações forem publicadas em plataformas digitais, incorporadas em listas separadas ou removidas de outro modo da publicação integral das diretrizes, as observações sempre devem ser mantidas com o restante da recomendação como uma única unidade.

Estas diretrizes têm um sistema de navegação intrínseco para os capítulos, seções, recomendações e materiais suplementares. O sistema de numeração utiliza o número do capítulo como o número inicial, seguido pelos números das seções. As recomendações são numeradas de acordo com o capítulo e a seção em que aparecem. Isto ajudará os leitores a localizar as informações de base que justificam as recomendações em si. Por exemplo, uma de número 4.2.3 representa a terceira recomendação no Capítulo 4, seção 2.

Revisão e finalização

O manuscrito de cada capítulo foi submetido a uma extensa revisão. Os manuscritos finais foram revisados pelo coordenador do capítulo e integrantes dos painéis, pelo coordenador de conteúdo e coordenador adjunto, pela GPTF, pelos principais membros da equipe administrativa sênior da WFH, seguida por uma equipe externa de profissionais de saúde com grande

experiência e competência no cuidado de hemofílicos e hemofílicas especialistas bem informados do mundo todo, garantindo uma perspectiva global. Por fim, a totalidade das diretrizes foi encaminhada a várias organizações para sua revisão e endosso. Os comentários em cada estágio da revisão foram considerados pelos coordenadores dos capítulos e foram efetuadas modificações, quando relevantes. Não foram permitidas edições ou alterações das recomendações ou das observações. Uma revisão final por pares independentes também foi realizada pelo periódico *Haemophilia* e os muitos comentários foram abordados.

12.6 | Limitações da metodologia

Como é comum no desenvolvimento de diretrizes, os processos metodológicos precisam receber um ajuste pragmático para acomodar as dificuldades relativas às evidências disponíveis, questões organizacionais e outras limitações. Do mesmo modo, com estas diretrizes, foram necessárias concessões para fornecer a melhor orientação possível em uma área clínica com limitações da base de evidências.

Os painéis foram organizados por convite e sem uma revisão declarada de conflitos de interesse (embora as divulgações atuais acompanhem esta publicação). Todos os integrantes dos painéis foram convidados a participar do escopo das pesquisas dos capítulos, que foram aceitas como um substituto para questões PICO (paradigma de População/Intervenção/Comparadores/Resultados) estabelecidas a priori.

As estratégias de pesquisa foram então desenvolvidas por bibliotecários médicos extremamente experientes, com base nas discussões sobre o escopo e as minutas iniciais, embora não tenham sido revisadas por pares. Uma vez que as últimas diretrizes foram publicadas em 2012, as pesquisas foram limitadas aos anos de 2010-2019 para os capítulos que constituem revisões da edição anterior. Contudo, uma vez que aquela edição não incluiu uma revisão sistemática formal, as pesquisas futuras podem precisar ser ainda mais estendidas retroativamente.

Estudos identificados como retrospectivos pelos selecionadores foram excluídos, com exceção dos casos especificados anteriormente. Para uma doença rara, em especial para os tópicos mais subjetivos, uma base de evidências mais abrangente e confiável teria incluído essas revisões.

Devido à grande produção de referências nas pesquisas para o capítulo de Profilaxia na Hemofilia, as referências foram limitadas a estudos com um tamanho

mínimo da amostra de 40. O tamanho da amostra não é um substituto da qualidade, mas não havia opções alternativas para limitar o número de estudos de modo a cumprir os prazos.

Tanto uma seleção única, em vez de uma seleção dupla com arbitragem, quanto extrações de dados únicas, em vez de extrações duplas com arbitragem, representaram concessões necessárias.

Não houve avaliações críticas da qualidade das evidências ou avaliações da viabilidade das análises quantitativas, já que estas haviam sido descartadas com antecedência devido aos esforços anteriores para conduzir revisões sistemáticas nesta doença rara.

Foi fornecido um suporte considerável para reduzir a carga imposta aos voluntários integrantes dos painéis nas pesquisas de literatura, seleções, extrações de dados e preparação dos esboços dos manuscritos. Como ocorre em todas as diretrizes com múltiplos capítulos, o nível de consistência na redação variou entre os capítulos, mas os editores médicos se esforçaram para reduzir as duplicações e garantir a padronização. Isto ajudou a garantir um formato final coerente nestas diretrizes importantes para todos os usuários.

12.7 | Planos futuros para atualização

Com esta terceira edição, as Diretrizes para Manejo da Hemofilia da WFH avançaram consideravelmente e obedecem às normas atuais para o desenvolvimento de diretrizes usando a abordagem TCBS.³ Conforme mais pesquisas forem conduzidas no campo da hemofilia, os métodos forem padronizados e o conhecimento aumentar, os dados publicados devem ser tornar mais homogêneos e quantificáveis, permitindo mais atualizações das diretrizes baseadas em evidências pela WFH em muitas áreas de conteúdo. Isto também aumentará o rigor metodológico e permitirá que a evolução da ciência oriente as recomendações futuras, especialmente em áreas onde as pesquisas estão aumentando, como métodos diagnósticos, agentes hemostáticos, estratégias de reposição regular e manejo de inibidores, além de tratamentos curativos. Outros esforços seguirão o trabalho progressivo de várias iniciativas internacionais para fornecer recomendações em plataformas e repositórios digitais e aumentar a implementação, especialmente no ponto de cuidado.

12.8 | Conclusão

Embora esta terceira edição das Diretrizes para Manejo da Hemofilia da WFH seja destinada principalmente a uso por profissionais de saúde, ela também será útil para pessoas que convivem com a hemofilia e agências de saúde e órgãos de defesa no mundo todo. Estas são recomendações fidedignas, confiáveis, orientadas por evidências e determinadas por especialistas, que devem informar e capacitar profissionais médicos, pacientes e seus cuidadores para que possam ser participantes mais bem informados e ativos na tomada de decisão compartilhada que orienta o tratamento e os planos de manejo da hemofilia.

A WFH, os integrantes dos painéis das diretrizes, a equipe e os consultores não receberam nenhum financiamento externo para estas diretrizes.

REFERÊNCIAS

1. Srivastava A, Giangrande P, Poon MC, Chua M, McCraw A, Wiedel J. Guidelines for the Management of Hemophilia. Montreal, QC, Canada: World Federation of Hemophilia; 2005.
2. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the Management of Hemophilia. Montreal, QC, Canada: World Federation of Hemophilia; 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>. Accessed January 8, 2020.
3. Lewis SZ, Diekemper R, Ornelas J, Casey KR. Methodologies for the development of CHEST guidelines and expert panel reports. *Chest*. 2014;146(1):182-192.
4. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines, Board on Health Care Services, Institute of Medicine of the National Academies. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: National Academy of Sciences; 2011. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/pdf/Bookshelf_NBK209539.pdf. Accessed January 8, 2020.
5. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, et al. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):525-531.

6. WHO Human Genetics Programme. Delivery of treatment for haemophilia: report of a Joint WHO/WFH/ISTH Meeting, London, United Kingdom, 11-13 February 2002. World Health Organization. London, United Kingdom: World Health Organization, 2002. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67792>. Accessed February 28, 2020.
7. Neumann I, Schunemann HJ. Guideline groups should make recommendations even if the evidence is considered insufficient. *CMAJ*. 2020;192(2):E23-E24.
8. Whitman NI. The Delphi technique as an alternative for committee meetings. *J Nurs Educ*. 1990;29(8):377-379.
9. Hsu CC, Sandford BA. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract Assess Res Eval*. 2007;12(10):1-8.
10. Kwong JS, Chen H, Sun X. Development of evidence-based recommendations: implications for preparing expert consensus statements. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(24):2998-3000.
11. Fink A, Koseoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health*. 1984;74(9):979-983.
12. Djulbegovic B, Guyatt G. Evidence vs Consensus in Clinical Practice Guidelines. *JAMA*. 2019;322(8):725-726.
13. Miller R, Chrissian A. American Association for Bronchoscopy and Interventional Pulmonology. Personal communication. 2019.
14. Diekemper RL, Patel S, Mette SA, Ornelas J, Ouellette DR, Casey KR. Making the GRADE: CHEST updates its methodology. *Chest*. 2018;153(3):756-759.
15. Califf RM. A beginning to principles of ethical and regulatory oversight of patient-centered research. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):579-580.
16. Detterbeck FC, Gould MK, Lewis SZ, Patel S. Extending the reach of evidence-based medicine: a proposed categorization of lower-level evidence. *Chest*. 2018;153(2):498-506.

INFORMAÇÕES DE SUPORTE

Outras informações de suporte podem ser encontradas on-line na seção Informações de Suporte.

Como citar este artigo:

Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*.2020;00:1-158.<https://doi.org/10.1111/hae.14046>

AGRADECIMENTOS

Integrantes dos painéis

Alok Srivastava atuou como Coordenador de conteúdo para o projeto geral das diretrizes. Ele fez contribuições substanciais para o desenho e a concepção, organização do painel e decisões metodológicas e foi o autor principal da Introdução e do capítulo Princípios dos Cuidados.

Glenn F. Pierce atuou como Co-coordenador de conteúdo para o projeto geral das diretrizes, integrou o painel de três capítulos e realizou revisões extensas de todos os capítulos várias vezes no processo. Também contribuiu para as decisões metodológicas. H. Marijke van den Berg, como Co-coordenador de conteúdo inicial, ajudou a delinear o projeto e o painel, além de atuar como integrante do painel em três capítulos.

Os **coordenadores dos capítulos** atuaram como autores principais de seus capítulos designados e a maioria também integrou painéis em outros capítulos. Todos os integrantes dos painéis votaram nas rodadas Delphi.

Manuel Carcao
Steve Kitchen
Adolfo Llinás
Johnny Mahlangu
Steven W. Pipe
Pradeep M. Poonnoose
Margaret V. Ragni
Elena Santagostino
Megan Sutherland
Alok Srivastava
Jerzy Windyga

Os **Profissionais de Saúde Integrantes Dos Painéis** além dos Coordenadores dos Capítulos efetuaram a revisão primária e fizeram comentários sobre várias versões dos capítulos aos quais foram designados, mas alguns também forneceram extensas redações iniciais de seções dos capítulos. Todos os integrantes dos painéis votaram nas rodadas Delphi e foram convidados a revisar e comentar todos os capítulos.

Erik Berntorp
Greig Blamey
Carlos D. De Brasi
Piet de Kleijn
Silmara A. de Lima Montalvão
Gerard Dolan
Alison Dougall
Carmen Escuriola Ettingshausen
Brian M. Feldman
Nicholas J. Goddard
Emna Gouider
Kate Khair

Barbara A. Konkle
Rolf C. R. Ljung
Richa Mohan
Margareth C. Ozelo
Gianluigi Pasta
Shrimati Shetty
Alison Street
Claude Tayou Tagny
Pierre Toulon

Os **Hemofílicos (PWH) e Pais de PWH Integrantes dos Painéis** participaram como revisores dos manuscritos dos capítulos, votaram em todas as rodadas Delphi relevantes e foram convidados a revisar e comentar todos os capítulos.

Abdelaziz Khaled Al Sharif
Manuel A. Baarslag
Lisa Bagley
Francisco de Paula Careta
Kim Chew
Gaetan Duport
Mathieu Jackson
Radoslaw Kaczmarek
Augustas Nedzinskas
Enrique David Preza Hernández
Bradley Rayner
R. Sathyanarayanan
Andrew Selvaggi
Ekawat Suwantaroj

Outros

Os seguintes indivíduos atuaram como consultores ou equipe e não votaram nas rodadas Delphi:

- Sandra Zelman Lewis contribuiu com a primeira minuta do capítulo de Metodologia e consultoria sobre o desenvolvimento das diretrizes, processo TCBS e métodos. Ela ajudou a revisar os capítulos e forneceu orientações gerais sobre as etapas de desenvolvimento e publicação.
- Donna Coffin forneceu o gerenciamento geral do desenvolvimento das diretrizes e foi responsável por seções específicas do capítulo de Metodologia.
- Lucy T. Henry supervisionou o trabalho de biblioteca e contribuiu para a redação inicial de seções do capítulo de Metodologia.
- Sonia O'Hara atuou como revisora principal, forneceu orientações sobre as estratégias de pesquisa, seleção e revisão e contribuiu para o capítulo de Metodologia.
- Thomas J. Schofield atuou como metodologista principal para as extrações de dados, forneceu orientações sobre várias atividades de biblioteca e contribuiu para o capítulo de Metodologia.
- Maura Sostack atuou como bibliotecária principal, desenvolvendo e conduzindo todas as pesquisas, e

- contribuiu para o capítulo de Metodologia.
- Debbie Hum, editora médica principal e coautora do capítulo Princípios dos Cuidados, liderou a revisão, edição, formatação e implementação de referências pela equipe editorial para todos os manuscritos e contribuiu para o capítulo de Metodologia.
- Melanie M. Golob atuou como gerente de projeto, controlando e organizando todos os aspectos do projeto, inclusive atuando como administradora independente do processo Delphi. Também auxiliou na revisão do capítulo de Metodologia e outros capítulos.

- Fiona Robinson foi a primeira gerente deste processo, coordenando o desenvolvimento dos painéis, processos e capítulos e contribuiu para a seleção dos métodos e o capítulo de Metodologia.
- Mark Brooker auxiliou na composição e gerenciamento dos painéis, assim como na seleção de métodos e desenvolvimento dos capítulos.
- Vincent Dumez atuou como presidente da Força-tarefa do Processo de Diretrizes, gerenciando todas as atividades, decisões e revisões de conteúdo da força-tarefa.

Todos os autores e colaboradores foram envolvidos na aprovação final da versão encaminhada.

EQUIPE DO PROJETO DE DIRETRIZES

Os autores gostariam de agradecer pelo trabalho da equipe da WFH e a equipe de profissionais liderada por Donna Coffin, Diretora de Pesquisa e Políticas Públicas da WFH, para o desenvolvimento e a finalização destas diretrizes.

Diretora do projeto

Donna Coffin

Consultora de metodologia

Sandra Zelman Lewis

Gerente de projeto

Melanie M. Golob

Gerente de literatura

Lucy T. Henry

Parceiro facilitador para pacientes

Mathieu Jackson

Bibliotecários médicos

Maura Sostack

Heidi Tibollo

Aleksandra Florek

Selecionadores de literatura

Sonia O' Hara

Rebecca Bungay

Chantelle Garritty

Bianca Lallitto

Denisse Mendoza

Ellia Tootoonchian

Sophie Yoon

Metodologistas e analistas de dados

Thomas J. Schofield

Oluwaseun Akinyede

Zuleika Aponte

Saranya Chandurdu

Rodin El-Hachache

Michael Friend

Brandon Kerr

Sharath Krishna

Jane Lam

Denisse Mendoza

Erin Murray

Sheena Patel

Amy Shim

Ambrish Singh

Tracy Slanger

Sophie Yoon

Editores médicos

Debbie Hum

Ellen Klaschka Espiau

Georghia Michael

David Page

FORÇA-TAREFA DO PROCESSO DE DIRETRIZES

Vincent Dumez, Presidente

Magdy El Ekiaby

Kate Meier

Glenn F. Pierce

Thomas Sannié

Deon York

REVISORES

Revisores Executivos da WFH

Alain Baumann
Glenn F. Pierce
Alok Srivastava
Alain Weill

Revisores externos

Victor S. Blanchette (revisão do documento completo)	Pier M. Mannucci Ingrid Pabinger-Fasching Kathelijne Peerlinck
Jan Astermark Miguel A. Escobar Gili Kenet Michael Makris	Rajiv K. Pruthi Doris V. Quon Leonard A. Valentino Christopher E. Walsh

CONFLITOS DE INTERESSE

- Alok Srivastava – AS recebeu suporte para pesquisa da Sanofi, Roche-Genentech, Novo Nordisk e Bayer Healthcare e atuou no comitê consultor/comitê de análise de bolsas da Takeda, Novo Nordisk, Roche-Genentech, Pfizer e Bayer Healthcare.
- Elena Santagostino – ES atuou como membro de agência de oradores e/ou comitê consultor patrocinado pela Shire/Takeda, Bayer, Pfizer, CSL Behring, Novo Nordisk, Grifols, Bioverativ, Sobi, Octapharma, Kedrion, Spark, uniQure e Roche.
- Alison Dougall – Nenhum interesse conflitante a declarar.
- Steve Kitchen – SK recebeu honorários como consultor/orador da Sobi, Novo Nordisk, Werfen, Roche, Bayer, Pfizer nos últimos 2 anos.
- Megan Sutherland – Nenhum interesse conflitante a declarar.
- Steven W. Pipe – Honorários por consultoria: Apcintex, Bayer, BioMarin, Catalyst Biosciences, CSL Behring, HEMA Biologics, Freeline, Novo Nordisk, Pfizer, Roche/Genentech, Sangamo Therapeutics, Sanofi, Takeda, Spark Therapeutics, uniQure.
- Manuel Carcao – MC relata ter recebido suporte para pesquisa da Bayer, Bioverativ/Sanofi, CSL-Behring, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer e Shire/Takeda. Também recebeu honorários por palestras/participação em comitês consultores da Bayer/Sanofi, Biotest, CSL-Behring, Grifols, LFB, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche e Shire/Takeda.
- Margaret V. Ragni – MR recebeu suporte institucional para pesquisa da Alnylam, BioMarin, Bioverativ, Sangamo e Spark e atuou em Comitês Consultores da Alnylam, BioMarin, Bioverativ e Spark.
- Johnny Mahlangu – JM relata ter recebido bolsas de pesquisa da BioMarin, Baxalta, Catalyst Biosciences, CSL, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Spark, Roche, uniQure, comitê consultor da BioMarin, Baxalta, Catalyst Biosciences, CSL, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Spark, Roche, uniQure a agência de oradores para Isth, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sanofi, Takeda e WFH.
- Jerzy Windyga – JW relata ter recebido suporte de bolsas da Alnylam Pharmaceuticals, Baxalta, Novo Nordisk, Octapharma, Rigel Pharmaceuticals, Roche, Shire/Takeda, Sobi; palestras patrocinadas: Alexion, Baxalta, CSL Behring, Ferring Pharmaceuticals, Novo Nordisk, Octapharma, Roche, Sanofi/Genzyme, Shire/Takeda, Siemens, Sobi, Werfen.
- Adolfo Llinás – AL atuou como consultor remunerado para a Bayer e Novo Nordisk nos últimos 12 meses.
- Nicholas J. Goddard – Nenhum interesse conflitante a declarar.
- Richa Mohan – Nenhum interesse conflitante a declarar.
- Pradeep M. Poonnoose – Nenhum interesse conflitante a declarar.
- Brian M. Feldman – BF recebeu financiamento de bolsa de pesquisa da Novo Nordisk e é um dos inventores do Escore de Saúde Articular em Hemofilia.
- Sandra Zelman Lewis – SZL foi contratada pela WFH para atuar como Consultora de Diretrizes neste projeto.
- H. Marijke van den Berg – Nenhum interesse conflitante a declarar.
- Glenn F. Pierce – Consultor: BioMarin, Geneception, Generation Bio, St. Jude; Comitês de Consultoria: Takeda, Pfizer; Comitês: Federação Mundial de Hemofilia VP Medical, NHF MASAC.

ACRÔNIMOS E ABREVIações

AAV	vírus adeno-associado	CVC	cateter venoso central
ABR	taxa anualizada de sangramento	DDAVP	1-desamino-8-D-arginina vasopressina, também conhecida como desmopressina
AJBR	taxa anualizada de sangramento articular	DNA	ácido desoxirribonucleico
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics	DOAC	anticoagulante oral direto
FA	fibrilação atrial	EACA	ácido épsilon-aminocaproico
aPCC	concentrado de complexo de protrombina ativado	EAHAD	European Association for Haemophilia and Allied Disorders (Associação Europeia para Hemofilia e Distúrbios Associados)
TTPa	tempo de tromboplastina parcial ativada	EHL	meia-vida estendida
AAS	ácido acetilsalicílico	EMA	Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency)
FAV	fístula arteriovenosa	EQ	EuroQoL
BDD	deleção do domínio B	EQA	avaliação de qualidade externa
BMD	densidade mineral óssea	EQAS	programa de avaliação externa da qualidade
IMC	índice de massa corporal	EQ-VAS	Escala Análoga Visual do EuroQoL
BPI	Inventário Breve de Dor	EQ-5D	EuroQoL de 5 Dimensões
TS	tempo de sangramento	FDA	Food and Drug Administration (agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA)
BU	unidade Bethesda	PFC	plasma fresco congelado
CABG	cirurgia de revascularização do miocárdio	FII, FIIa	fator II, fator II ativado
CDC	Centers for Disease Control (Centros para Controle de Doenças, EUA)	FISH	Escore de Independência Funcional em Hemofilia
CDSR	Base de Dados de Revisões Sistemáticas Cochrane	FIX, FIXa	fator IX, fator IX ativado
CDSR	Registro Central de Estudos Controlados Cochrane	FIX:C	atividade de fator IX
CFC	Concentrado do Fator de Coagulação	FV	fator V
CHAMP	Projeto de Mutação em Hemofilia A do CDC	FVII, FVIIa	fator VII, FVII ativado
CHBMP	Projeto de Mutação em Hemofilia B do CDC	FVIII	fator VIII
CHO-KLAT	Canadian Hemophilia Outcomes - Kids Life Assessment Tool (Ferramenta Canadense de Avaliação de Resultados de Hemofilia — Qualidade de Vida Infantil)	FVIII:C	atividade de fator VIII
SNC	sistema nervoso central	FX, FXa	fator X, fator X ativado
CNV	variação do número de cópias	FXI	fator XI
COPM	Canadian Occupational Performance Measure (Medida de Desempenho Ocupacional Canadense)	FXIII	fator XIII
COX-2	ciclo-oxigenase 2	GenQA	Genomics Quality Assessment
CSGE	eletroforese em gel sensível à conformação	GI	gastrointestinal
TC	tomografia computadorizada	BPF	Boas Práticas de Fabricação
CV	coeficiente de variação	GPTF	Força-tarefa do Processo de Diretrizes
		HAL	Lista de Atividades para Hemofilia
		HAV	vírus da hepatite A

HAEMO-QoL-A	questionário de qualidade de vida específico para hemofilia para adultos	MACTAR	McMaster Toronto Patient Disability Questionnaire (Questionário de Incapacidade do Paciente de McMaster — Toronto)
HBSAg	antígeno de superfície do vírus da hepatite B	MLPA	amplificação de sonda dependente de ligação multiplex
HBV	vírus da hepatite B	MMR	sarampo, caxumba, rubéola
HCCC	centro de cuidados abrangentes para hemofilia	MPS	sequenciamento paralelo em massa
HCV	vírus da hepatite C	RM	ressonância magnética
HDL	lipoproteína de alta densidade	ME	musculoesquelético
HEAD-US	Deteção Precoce de Artropatia em Hemofilia por Ultrassom	USME	ultrassom musculoesquelético
HGVS	Human Genome Variation Society	NAT	teste de ácido nucleico
HIV	vírus da imunodeficiência humana	NGC	National Guideline Clearinghouse
HJHS	Escore de Saúde Articular em Hemofilia	NGS	sequenciamento de última geração
HMWK	cininogênio de alto peso molecular	NMO	organização-membro nacional
HRQoL	qualidade de vida relacionada à saúde	AINEs	anti-inflamatórios não esteroidais
HTC	centro para tratamento de hemofilia	OR	odds ratio, razão de probabilidades
ICF	Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (OMS)	CCP	concentrado de complexo protrombínico
HIC	hemorragia intracraniana; hemorragia intracerebral	PCI	intervenção coronariana percutânea
UTI	unidade de terapia intensiva	PCR	reação em cadeia da polimerase
BNAI	bloqueio alveolar inferior, bloqueio do nervo alveolar inferior	PedHAL	Lista de Atividades para Hemofilia — Pediátrica
IEQAS	Programa Internacional de Avaliação Externa da Qualidade	PEG	polietilenoglicol
IgG	imunoglobulina G (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)	PGD	avaliação genética pré-implantação
Inv1	inversão do íntron 1	PICO	População/Intervenção/Comparadores/ Resultados
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física	PK	farmacocinética
IPSG	International Prophylaxis Study Group	PND	diagnóstico pré-natal
IQC	controle de qualidade interno	PNP	pool de plasma normal
ISTH	Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (International Society on Thrombosis and Haemostasis)	POLICE	proteção, carga ótima, gelo, compressão, elevação
ITI	indução de tolerância imunológica	PPP	plasma pobre em plaquetas
UI	unidade internacional	PRICE	proteção, repouso, gelo, compressão, elevação
DIU	dispositivo intrauterino	PRISMA	Principais Itens para Relato de Revisões Sistemáticas e Meta-análises
IV	intravenoso	PRO	resultados relatados pelo paciente
LA	anticoagulante lúpico	PROBE	Resultados, Ônus e Experiências Relatados pelo Paciente
LDL	lipoproteína de baixa densidade	TP	tempo de protrombina
		PUPs	pacientes sem tratamento prévio
		QA	garantia de qualidade

QoL	qualidade de vida	t½	meia-vida
rFIX	fator IX recombinante	TCBS	Declaração Baseada em Consenso Fidedigno
rFIXFc	FIX recombinante-Fc	TFPI	inibidor da via do fator tecidual
rFVIIa	fator VII recombinante ativado	UK NEQAS	U.K. National External Quality Assessment Service (Serviço Nacional de Avaliação Externa da Qualidade do Reino Unido)
rFVIII	fator VIII recombinante	US	ultrassonografia, ultrassom
rIX-RFP	proteína de fusão recombinante de FIX	VAS	escala análoga visual
rFVIII-Fc	FVIII recombinante-Fc	vCJD	doença de Creutzfeldt-Jakob variante
rVIII-Cadeia Única	FVIII recombinante de cadeia única	VKA	antagonista da vitamina K
RICE	repouso, compressão, gelo, elevação	TEV	tromboembolismo venoso
RNA	ácido ribonucleico	VWD	doença de von Willebrand
SF-36	Instrumento de Pesquisa de 36 Itens, Formulário Breve	VWF	fator de von Willebrand
SHL	meia-vida padrão	WBDR	Registro Mundial de Distúrbios Hemorrágicos (World Bleeding Disorders Registry)
siRNA-AT	agente de RNA interferente pequeno dirigido para antitrombina	WFH	Federação Mundial de Hemofilia (World Federation of Hemophilia)
SNV	variante de nucleotídeo único	WGS	sequenciamento de todo o genoma
SSC	Comitê Científico e de Padronização da ISTH	OMS	Organização Mundial da Saúde
IMSST	infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST	XCI	inativação do cromossomo X
STR	repetições curtas em tandem		
SV	variante estrutural		

SÍMBOLOS E MEDIDAS

µg	micrograma (mcg)	cm	centímetro
°C	graus Celsius	dL	decilitro
>	maior que	g	grama
<	menor que	UI	unidade internacional
=	igual a	kDa	quilodalton
≥	maior ou igual a	kg	quilograma
≤	menor ou igual a	m	metros
±	mais ou menos	mcg	micrograma, também conhecido como µg
×	multiplicado por (vezes)	mg	miligrama
BU	unidade Bethesda	mL	mililitro

ORCID

Alok Srivastava  <https://orcid.org/0000-0001-5032-5020>
 Elena Santagostino  <https://orcid.org/0000-0001-9639-6422>
 Alison Dougall  <https://orcid.org/0000-0003-0543-3940>
 Steve Kitchen  <https://orcid.org/0000-0002-6826-8519>
 Steven W. Pipe  <https://orcid.org/0000-0003-2558-2089>
 Manuel Carcao  <https://orcid.org/0000-0001-5350-1763>
 Margaret V. Ragni  <https://orcid.org/0000-0002-7830-5379>
 Johnny Mahlangu  <https://orcid.org/0000-0001-5781-7669>
 Jerzy Windyga  <https://orcid.org/0000-0001-7877-4784>
 Adolfo Llinás  <https://orcid.org/0000-0001-9573-8902>
 Pradeep M. Poonnoose  <https://orcid.org/0000-0001-7715-9982>
 Brian M. Feldman  <https://orcid.org/0000-0002-7813-9665>
 Sandra Zelman Lewis  <https://orcid.org/0000-0003-3934-4452>
 H. Marijke van den Berg  <https://orcid.org/0000-0002-2553-2324>
 Glenn F. Pierce  <https://orcid.org/0000-0002-3310-328X>
 Gerard Dolan  <https://orcid.org/0000-0003-3270-6932>
 Margareth C. Ozelo  <https://orcid.org/0000-0001-5938-0675>
 Emna Gouider  <https://orcid.org/0000-0001-7315-3479>
 Kate Khair  <https://orcid.org/0000-0003-2001-5958>
 Francisco de Paula Careta  <https://orcid.org/0000-0001-8590-3089>
 Silmara A. de Lima Montalvão  <https://orcid.org/0000-0002-8920-3765>
 Radoslaw Kaczmarek  <https://orcid.org/0000-0001-8084-1958>
 Claude T. Tagny  <https://orcid.org/0000-0002-2179-3105>
 Barbara A. Konkle  <https://orcid.org/0000-0002-3959-8797>
 Rolf C. R. Ljung  <https://orcid.org/0000-0003-3999-8747>
 Erik Berntorp  <https://orcid.org/0000-0002-2888-4931>
 Gianluigi Pasta  <https://orcid.org/0000-0002-1919-5130>
 Donna Coffin  <https://orcid.org/0000-0001-8372-4474>
 Melanie Golob  <https://orcid.org/0000-0002-5800-3672>



EKO'S TRADUÇÕES

Translation Certificate

Federação Brasileira de Hemofilia

Av. Itália, 288 sala 22, Bairro São Pelegrino – CEP: 95010 040 - Caxias do Sul / RS

Document:

Lista de Abreviações

JOB Number: 65.029

Original Language: English

Translation Language: Portuguese

Eko's Traduções e Editoração S/S Ltda.

Responsible: Kleber Lima Hidalgo

Position: Director

Signature: _____

Date Translation Completed: 21 – Oct – 2020

EKO'S TRADUÇÕES E EDITORAÇÃO S/S LTDA.

The Company above declares to have done the translation, affirming to be faithful to the original version, using resources for a translation complete and of quality.

A empresa acima declara ter feito a tradução do documento em referência, afirmando, ser fiel à versão original, utilizando-se de recursos para uma tradução técnica íntegra e de qualidade.

