

Hemofilia e Anestesia *

Hemophilia and Anesthesia

Rafael Py Gonçalves Flores¹; Ailton Bagatini, TSA²; Ari Tadeu Lirio dos Santos, TSA²;
Cláudio Roberto Gomes, TSA³; Mário Sérgio Fernandes⁴; Roger Pelini Molon⁵

RESUMO

Flores RPG, Bagatini A, Santos ATL, Gomes CR, Fernandes MS, Molon RP - Hemofilia e Anestesia

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Há mais de 25 anos não se discute, na Revista Brasileira de Anestesiologia, de maneira geral, o manuseio do paciente hemofílico durante o peri-operatório. Apesar da hemofilia ter sido definida como doença no início do século XIX, existem, até hoje, muitas descobertas relacionadas a ela. O objetivo dessa revisão é apontar os cuidados relacionados ao paciente hemofílico durante o período peri-operatório, ressaltando o manuseio da hemofilia tipo A e o papel do anestesiológista na equipe multidisciplinar.

CONTEÚDO: Estão definidas as características da hemofilia quanto à clínica e aos achados laboratoriais, a terapia farmacológica atual e os cuidados com o manuseio do paciente hemofílico no intra-operatório.

CONCLUSÕES: O manuseio do paciente hemofílico foi aprimorado. Como consequência desse avanço, percebe-se a importância e a necessidade de que novos conhecimentos, principalmente em relação à terapia de reposição, sejam dominados por hematologistas e por todo o corpo clínico-cirúrgico. Quando pacientes hemofílicos submetem-se a procedimentos cirúrgicos é necessário o envolvimento de uma equipe multidisciplinar da qual o anestesiológista faz parte. A este profissional cabe a responsabilidade de tomar as condutas mais adequadas frente ao paciente hemofílico, participando e comunicando-se ativamente com os membros da equipe multidisciplinar.

Unitermos: ANESTESIA; Doenças coexistentes: hemofilia

SUMMARY

Flores RPG, Bagatini A, Santos ATL, Gomes CR, Fernandes MS, Molon RP - Hemophilia and Anesthesia

BACKGROUND AND OBJECTIVES: For more than 25 years, there has been no discussion in the Brazilian Journal of Anesthesiology about hemophilic patients' perioperative management. Hemophilia has been described as a disease from the early 19th Century, but still today there are many hemophilia-related breakthroughs. This review aimed at pointing hemophilia patient-related perioperative care, focusing on hemophilia A management and the role of the anesthesiologist as part of the multidisciplinary team.

CONTENTS: Hemophilia features are described in terms of clinical and laboratory findings, current pharmacological therapy and intraoperative care of hemophilia patients.

CONCLUSIONS: Hemophilic patients management has improved. As a consequence of this advance, it is important that new knowledge, especially related to replacement therapy, be mastered not only by hematologists but also by the whole clinical-surgical team. A multidisciplinary team of which the anesthesiologist is part has to be involved when hemophilia patients are submitted to surgical procedures. The anesthesiologist should be in charge of adopting most adequate approaches for hemophilia patients, actively participating and communicating with the members of the multidisciplinary team.

Key Words: ANESTHESIA, Coexistent diseases: hemophilia

INTRODUÇÃO

No Rio Grande do Sul existem 497 pacientes com diagnóstico de hemofilia (Hemocentro de Porto Alegre; setembro de 2003); estes dados podem estar subestimados se for considerado o número de pacientes que não são diagnosticados por deficiência do sistema de saúde, porque são assintomáticos ou por não terem sido submetidos a procedi-

mentos cirúrgicos. De qualquer forma, quando essa população, com diagnóstico, é submetida a procedimentos cirúrgicos merece cuidados especiais, necessitando de uma equipe multidisciplinar de profissionais da saúde, entre eles o hematologista, o cirurgião e o anestesiológista, habilitados e informados sobre sua doença.

A hemofilia é uma tendência hemorrágica relacionada quase exclusivamente aos homens (doença recessiva ligada ao cromossomo X). Em 85% dos casos é causada por deficiência do fator VIII, sendo denominada hemofilia tipo A ou hemofilia clássica¹⁻⁴. Em aproximadamente 15% dos casos, ocorre deficiência do fator IX (hemofilia tipo B). A hemofilia tipo A ocorre em 1 entre 5000 a 10000 homens e pode ser classificada como leve, moderada ou grave. É classificada como grave, se o nível do fator VIII de coagulação for menor que 1%; moderada, se for entre 1% e 5%; leve, se for maior que 5%^{1,2,5,6}. Os níveis plasmáticos normais de fator VIII variam de 0,5 U/ml a 1,5 U/ml sendo que cada U/ml corresponde a 100% de fator VIII encontrado em 1 ml de plasma. O diagnóstico laboratorial da hemofilia tipo A é baseado no resultado de TTPa prolongado e na deficiência do fator VIII, níveis normais do fator IX e do fator de von Willebrand.

* Recebido do (**Received from**) CET/SBA do SANE, Porto Alegre, RS

1. Ex- Estagiário do CET/SBA do SANE

2. Co-Responsável pelo CET/SBA do SANE

3. Instrutor do CET/SBA do SANE

4. Chefe do Serviço de Hematologia do Hospital São Lucas da PUCRS

5. ME₂ do CET/SBA do SANE

Apresentado (**Submitted**) em 04 de fevereiro de 2004

Aceito (**Accepted**) para publicação em 17 de maio de 2004

Endereço para correspondência (**Correspondence to**)

Dr. Ailton Bagatini

Rua Santana, 483/301

90040-373 Porto Alegre, RS

© Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2004

Os pacientes com hemofilia podem apresentar sangramentos espontâneos ou relacionados a traumas. O sangramento espontâneo é mais comum na hemofilia grave. As articulações são geralmente as mais afetadas, mas qualquer outra parte do corpo, inclusive o sistema nervoso central (SNC), pode estar sujeito à hemorragia espontânea^{1,7}.

Na infância, um sangramento pode se manifestar como mancha ou hematoma, mas à medida que a criança vai ficando mais velha a hemorragia intra-articular ou a hemartrose ocorre com maior frequência. A atitude dos familiares de proteger essas crianças pode causar importantes transtornos psicológicos em algumas delas.

O tratamento da hemofilia é complexo porque a deficiência de uma proteína de coagulação atinge muitos sistemas do organismo e reflete-se na capacidade de adaptação psicossocial^{1,8}.

ASPECTOS IMPORTANTES NO MANUSEIO PERI-OPERATÓRIO DO PACIENTE HEMOFÍLICO EM CIRURGIAS ELETIVAS

Os hemofílicos podem se apresentar para uma variedade de procedimentos cirúrgicos, desde procedimentos para acesso vascular como para grandes cirurgias ortopédicas^{9,10}. A cirurgia em um paciente com hemofilia necessita uma abordagem multidisciplinar que reúna a perícia médica, cirúrgica, laboratorial e fisioterápica^{1,11}.

O objetivo terapêutico está em corrigir a deficiência do fator adequadamente antes, durante e após a cirurgia, por um período suficiente que permita a cicatrização das lesões¹².

Pré-Operatório

O objetivo principal desta fase é a correção da deficiência do fator VIII antes do procedimento cirúrgico, tarefa de responsabilidade do hematologista. Deve-se saber que o paciente necessita ter seu nível de fator VIII corrigido para 100%, antes de qualquer procedimento cirúrgico e confirmá-lo antes da cirurgia^{5,12,13}. Para cada UI/kg infundida de concentrado de fator VIII ocorre um aumento de 2% no seu respectivo nível plasmático^{5,6}.

É nessa fase que o hematologista deve também excluir a presença de anticorpos inibidores de fator VIII, orientar quanto ao não uso de drogas anti-plaquetárias uma semana antes da cirurgia e assegurar a existência de quantidades adequadas de concentrado de fator VIII disponíveis durante o peri-operatório.

O anestesiológista, ao realizar a visita pré-operatória deve, na avaliação física do paciente, examinar o estado das articulações, pesquisar hematomas espontâneos, verificar as condições de intubação traqueal e a existência de lesões na boca (principalmente endo e periodontais, que são muito frequentes)². O anestesiológista deve também tomar conhecimento dos procedimentos programados pelo hematologista, discutir possíveis condutas intra-operatória e estar vigilante quanto à adequada monitorização hemostática desses pacientes antes da cirurgia.

Antes de procedimentos invasivos menores, como punção lombar, coleta gasométrica arterial, broncoscopia com lavado e biópsia, o paciente deve receber o concentrado.

Cabe especificamente ao cirurgião, por fim, marcar o procedimento no início da semana e o mais cedo durante o dia para facilitar o acesso aos laboratórios e aos especialistas, além de marcar procedimentos menores próximos aos procedimentos maiores, para que não seja necessária uma nova etapa de reposição, evitando maiores gastos e riscos⁶.

Intra-Operatório

O consumo dos fatores de coagulação aumenta muito durante a cirurgia. O anestesiológista deve tomar pequenos cuidados para que a técnica anestésica não contribua com a possibilidade de hemorragia ou hematomas fora do local cirúrgico. Mesmo que isso seja improvável de ocorrer, se o paciente for corretamente tratado em relação à reposição de fator VIII, é importante ressaltar algumas etapas no manuseio anestésico:

- a) Posicionamento: cuidar da posição do paciente na mesa cirúrgica observando suas limitações articulares;
- b) Indução: propiciar uma indução tranqüila, em um tempo necessário para a ação e o efeito das drogas administradas. Evitar anestesia superficial ou drogas como a succinilcolina para que não ocorram abalos musculares que possam agravar o estado hemorrágico muscular e articular do paciente;
- c) Intubação e manuseio da via aérea: deve ser extremamente cuidadosa, os tubos devem ser previamente vaselinados para diminuir o atrito com a mucosa e deve-se evitar intubação nasotraqueal. São necessários também cuidados na colocação de sondas e de termômetros evitando lesões traumáticas por manipulação, pois sangramentos na língua e nos músculos que envolvem a via aérea podem rapidamente causar a sua obstrução⁶;
- d) Manutenção da anestesia: a hipertensão arterial e a taquicardia são indesejáveis, porque levam ao aumento do sangramento do campo operatório; as técnicas de hipotensão controlada não são recomendadas, pois impedirão o cirurgião de ligar pequenos vasos, fontes importantes de sangramento no pós-operatório². É preciso manter as condições hemodinâmicas o mais próximas do normal;
- e) Recuperação: é desejável que a extubação do paciente seja realizada em plano anestésico, sem o reflexo de tosse. A aspiração da orofaringe deve ser extremamente cuidadosa e delicada.

Os bloqueios anestésicos estão contra-indicados, assim como injeções por via muscular^{2,6}. Porém há relatos em que os bloqueios anestésicos (axilares, peridurais e espinhais) foram utilizados com sucesso em pacientes hemofílicos, desde que os níveis de fator VIII sejam mantidos acima de 30% durante todo o peri-operatório¹⁴.

No intra-operatório, o cirurgião deve dar atenção especial à hemostasia de pequenos vasos que seriam deixados por conta dos mecanismos fisiológicos de hemostasia².

Pós-Operatório

O paciente hemofílico necessita de cuidados especiais no pós-operatório em relação à terapia hemostática. Até o momento, ainda não foram definidos valores precisos quanto ao nível de atividade de fator VIII e por quanto tempo devem ser mantidos no pós-operatório. É recomendável que o uso do fator VIII seja continuado para que seus níveis se mantenham em torno de 50% após a cirurgia^{5,9,12,13}. É adequado que se mantenha esses níveis por até 6 semanas após os procedimentos ortopédicos e por 1 a 2 semanas nos demais procedimentos⁶. A monitorização dos níveis deve ser feita com a dosagem do fator VIII de 1 a 2 vezes ao dia. Apesar de não ser ideal, pode-se ainda monitorizar com a medida seriada de TTPa, se não for disponível a medida seriada do fator VIII. Torna-se aceitável a coagulação do paciente quando a relação do TTPa do paciente e do normal não ultrapassar 1,2².

É importante que a equipe médica mantenha contato com o paciente após a alta hospitalar, mesmo na ausência de sangramentos; e a instituição deve possuir quantidades disponíveis de reserva de fator VIII, no caso de emergência hemorrágica no peri-operatório.

TERAPIA FARMACOLÓGICA

- 1) Plasma fresco congelado: utilizado desde a década de 50 para tratamento da hemofilia⁵. Contém de 175 a 250 ml de volume por bolsa com 70 a 90 U/dl de fator VIII, fator IX, fator de von Willebrand e outros fatores coagulantes. Consegue repor de 15% a 20% do fator VIII com 800 a 1000 ml de volume². Pode ser usado para tratar deficiências conhecidas de fatores de coagulação nos casos em que o concentrado específico não esteja disponível¹⁵.
- 2) Crioprecipitado: na década de 60, foi um grande avanço na terapia de reposição de fator VIII. É oriundo da bolsa de plasma fresco congelado após lento descongelamento e centrifugação da parte crioprecipitada, rica em fator VIII e fibrinogênio. Nas preparações comuns, não são submetidos à atenuação viral e contém de 60 a 100 unidades de fator VIII e 200 a 300 mg de fibrinogênio em um volume de 20 a 30 ml. Atualmente não são recomendados, porém podem ser usados nos casos em que o concentrado de fator VIII não esteja disponível¹⁵.
- 3) Concentrado do fator VIII: o concentrado de fator VIII purificado (liofilizado) é o produto de escolha na terapia de reposição^{1,5,6,12}. Este é preferido porque é estável, fácil de manusear e armazenar, contém quantidades padronizadas de fator coagulante, e tem menor probabilidade de transmitir doenças virais do que o crioprecipitado ou o plasma¹². Os concentrados são preparados de um pool de plasma de um grande número de doadores ou, como é feito mais recentemente, através do uso da tec-

nologia de DNA recombinante, e podem ser divididos quanto ao grau de pureza. Por exemplo: concentrados de intermediária-alta pureza e produtos de ultrapureza, obtidos através de técnicas que usam cromatografia por imunoafinidade com anticorpos monoclonais e técnicas que usam DNA recombinante. O concentrado de fator VIII foi comercializado a partir da década de 70 e desde 1985 é submetido a procedimentos de atenuação viral, que reduziram significativamente o risco de transmissão do HIV e hepatite em comparação aos antigos produtos. Aproximadamente entre 20% a 33% dos pacientes com hemofilia A, moderada e grave, desenvolvem anticorpos inibidores do fator VIII. O desenvolvimento desses inibidores complica o manuseio dos pacientes hemofílicos porque os tornam refratários à terapêutica com fator VIII. Esses pacientes podem ser divididos em dois grupos, os de baixa e os de alta resposta, quanto ao grau de produção de inibidores. As opções terapêuticas nesses pacientes incluem a reposição com o fator VIII porcino (Tabela I), concentrado de complexo de protrombina, terapia com fator VII ativado e, inclusive, a plasmaferese como medida paliativa em situações de emergência^{5,9}.

Tabela I - Cálculo de Reposição de Fator VIII⁶

Hemofilia A	
Atividade inicial de Fator VIII	10%
Atividade de fator VIII desejada	100%
Peso do paciente (kg)	80
Cálculo $(100 - 10) \times 80 \text{ kg} \times 1 \text{ U}/2\% = 3600 \text{ U}$	

Para cada U/kg de concentrado de fator VIII ocorre aumento de 2% no nível de fator VIII plasmático

Após a dose inicial as demais doses deverão ser administradas a cada 12 horas, baseado na meia-vida do fator VIII

- 4) Desmopressina: é um análogo sintético da vasopressina, útil nos pacientes com hemofilia leve que obtiverem boa resposta após realização de um teste prévio com a droga. A desmopressina estimula a liberação do fator VIII endógeno pelas células endoteliais para circulação sistêmica, podendo aumentar de 2 a 3 vezes os níveis do fator VIII. Assim, uma alternativa para hemorragias menos graves em pacientes com hemofilia leve. A administração pode ser por via venosa, subcutânea ou intranasal (*spray* específico para hemofílicos). A dose por via venosa é de 0,3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ diluído em 30 a 50 ml de solução fisiológica, infundidos em 15 a 20 minutos. A dose intranasal é de 150 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, para indivíduos com menos de 50 kg e 300 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, para indivíduos com mais de 50 kg^{5,12,16}.
- 5) Terapia antifibrinolítica: são importantes agentes adjuvantes na prevenção e tratamento de hemorragia durante cirurgias orais e odontológicas, pois atuam inibindo a ação fibrinolítica das enzimas salivares. O ácido epsilon aminocapróico pode ser administrado por vias oral ou venosa na dose de 200 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, seguido de 100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ a cada 6 horas (máximo 5 g/dose). O ácido tranexâmico pode ser administrado na dose de 25 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (máximo

1,5 g) por via oral, ou 10 mg.kg⁻¹ (máximo 1 g), por via venosa, a cada 8 horas. As duas drogas são contra-indicadas na presença de hematúria e em pacientes com inibidores de fator VIII que estejam em tratamento com concentrado de complexo de protrombina, devido ao risco de tromboembolismo^{5,12,16}.

- 6) Concentrado de fator VIII porcino: usado nos pacientes que possuem inibidores do fator VIII humano. Após o tratamento, alguns pacientes podem desenvolver inibidores ao fator VIII porcino.
- 7) Complexo concentrado de protrombina: composto por concentrado de protrombina, fatores IX, X e quantidade variável de fator VIII. Usado na hemofilia tipo A em pacientes com inibidores de fator VIII nas doses de 75 a 100 U/kg. Está associado a problemas tromboembólicos⁵.

CONCLUSÃO

Com o passar dos anos o manuseio do paciente hemofílico foi aprimorado. Como consequência desse avanço, percebe-se a importância e a necessidade de que novos conhecimentos, principalmente em relação à terapia de reposição, sejam dominados por hematologistas e por todo o corpo clínico-cirúrgico. De acordo com o que já foi descrito, quando pacientes hemofílicos se submetem a procedimentos cirúrgicos, é necessário o envolvimento de uma equipe multidisciplinar da qual o anesthesiologista faz parte. A este profissional cabe a responsabilidade de tomar condutas adequadas frente ao paciente hemofílico e participar ativamente da equipe médica, mantendo a comunicação necessária com o clínico, o cirurgião e o hematologista.

Hemophilia and Anesthesia

Rafael Py Gonçalves Flores, M.D.; Airton Bagatini, TSA, M.D.; Ari Tadeu Lírio dos Santos, TSA, M.D.; Cláudio Roberto Gomes, TSA, M.D.; Mário Sérgio Fernandes, M.D.; Roger Pelini Molon, M.D.

INTRODUCTION

The State of Rio Grande do Sul has 497 hemophiliac patients (Hemocenter, Porto Alegre; September 2003); these data might be underestimated if we consider the number of non diagnosed patients due to healthcare system deficiencies, because they are asymptomatic or for not having been submitted to surgical procedures. In any way, when this diagnosed population is submitted to surgical procedures, it deserves special care and a multidisciplinary team of health professionals informed about the disease, including qualified hematologist, surgeon and anesthesiologist.

Hemophilia is a hemorrhagic trend almost exclusively affecting males (X-related recessive disease). In 85% of cases it is caused by factor VIII deficiency, being called hemophilia A or

classic hemophilia¹⁻⁴. In approximately 15% of cases there is factor IX deficiency (hemophilia B). The incidence of hemophilia A is 1 in 5000 or 10000 males and may be classified as mild, moderate or severe.

It is severe if coagulation factor VIII level is below 1%; it is moderate if it is between 1% and 5%; and mild if it is above 5%^{1,2,5,6}. Normal factor VIII plasma levels vary 0.5 U/mL to 1.5 U/mL and each U/mL corresponds to 100% factor VIII found in 1 mL of plasma. Laboratory diagnosis of hemophilia A is based on prolonged TTPa and factor VIII deficiency, normal factor IX and von Willebrand factor levels. The hemophilic patients may present spontaneous bleedings or trauma-related bleeding. Spontaneous bleeding is more common in severe hemophilia. Joints are in general the most affected, but any other part of the body, including central nervous system (CNS), may be subject to spontaneous hemorrhage^{1,7}.

During childhood, bleeding may manifest as macules or hematoma, but as the child grows intra-articular hemorrhage or hemarthrosis may be more frequent. Family attitude of protecting these children may promote severe psychological disorders in some individuals.

Treatment of hemophilia is complex because the deficiency of a coagulation protein affects several body systems and is reflected in the ability to psycho-social adaptation^{1,8}

IMPORTANT ASPECTS OF PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF HEMOPHILIC PATIENTS DURING ELECTIVE SURGERIES

Hemophiliac patients may be admitted for several surgical procedures, from vascular access procedures to major orthopedic surgeries^{9,10}.

Hemophiliac patients procedures need a multidisciplinary approach involving medical, lab and physical therapy skills^{1,11}.

The aim therapy objective is to adequately correct factor deficiency before, during and after surgery, for a period enough to allow wound healing¹².

Preoperative Period

The goal in this stage is to correct factor VIII deficiency before the procedure, which is hematologist's responsibility. It must be known that patients need 100% correction of their factor VIII before any surgical procedure, and this must be confirmed before surgery^{5,12,13}. For every UI/kg of infused factor VIII concentrate, there is 2% increase in its respective plasma level^{5,6}.

During this stage, the hematologist should also rule out the presence of factor VIII inhibiting antibodies, orient about the non-use of anti-platelet drugs one week prior to surgery and assure the presence of adequate amounts of factor VIII concentrate available in the perioperative period.

During preanesthetic evaluation, the anesthesiologist should evaluate the status of joints, look for spontaneous hematomas, check tracheal intubation conditions and the presence of oral injuries (especially endo and periodontal in-

juries, which are very common)². The anesthesiologists should also be aware of the procedures scheduled by the hematologist, discuss possible intraoperative approaches and be vigilant for adequate hemostatic monitoring of such patients before surgery.

Patients should receive concentrate before minor invasive procedures, such as lumbar puncture, arterial blood gases collection or bronchoscopy with lavage material and biopsy. Last but not least, it is specifically to the surgeon to schedule the surgical procedure in the beginning of the week and as early as possible during the day to help access to laboratories and specialists, in addition to scheduling minor procedures close to major procedures to prevent a new replacement stage, thus avoiding more costs and risks⁶.

Intraoperative Period

The coagulation consumption factors is highly increased during surgery. The anesthesiologist must take some minor care to prevent the anesthetic technique of contributing to the possibility of hemorrhages or hematomas distant from the surgical site. Even being unlikely, if the patient is adequately treated in terms of factor VIII replacement, it is important to stress some anesthetic management steps:

- a) Positioning: monitoring patients' position on the operating table observing their articular limitations;
- b) Induction: allowing for a relaxed induction, in a timing necessary for drugs action and effect. Avoiding superficial anesthesia or drugs such as succinylcholine to prevent muscle shakes which may worsen muscle and joints hemorrhagic state;
- c) Intubation and airway handling: this should be extremely careful, tubes should be previously greased with vaseline to decrease attrition with the mucosa and nasotracheal intubation should be avoided. Care is also needed with the insertion of probes and thermometers, preventing trauma injuries by manipulation because tongue and airway muscles bleeding may rapidly lead to airway obstruction⁶;
- d) Maintenance of anesthesia: hypertension and tachycardia are undesirable because they lead to increased surgical field bleeding; controlled hypotension techniques are not recommended because they will prevent the surgeon to hemostasis small vessels, which are major postoperative bleeding sources². It is necessary to maintain hemodynamic conditions as close as possible to normal;
- e) Recovery: it is desirable that extubation is performed in anesthetic depth without cough reflex. Pharyngeal aspiration should be extremely careful and delicate. Anesthetic blocks are counterindicated as well as muscular injections^{2,6}. There are however reports of successful anesthetic blocks (axillary, epidural and spinal) in hemophilic patients, provided factor VIII levels were maintained above 30% throughout the perioperative period¹⁴.

Surgeon should give special attention to small vessels hemostasis which would otherwise have been left for hemostatic physiological mechanisms².

Postoperative Period

Hemophilic patients need special postoperative hemostatic therapy. So far, there are no precise values determined for the level of factor VIII activity and for the period of time they should be postoperatively maintained. It is recommended that factor VIII should be continuous to maintain its postoperative levels in approximately 50%^{5,9,12,13}.

These levels should be maintained for up to 6 weeks after orthopedic procedures and 1 to 2 weeks for other procedures⁶. Monitoring should be achieved by dosing factor VIII levels once or twice a day. Although not ideal, it is also possible to monitoring with serial TTPa measurement if serial factor VIII measurement is not available. Patients' coagulation will be considered acceptable when the ratio between patients' TTPa and normal TTPa is equal to or below 1.2².

It is important for the medical team to keep in touch with patients after hospital discharge, even in the absence of bleeding; and the institution shall have factor VIII reserves in case of perioperative hemorrhagic emergency.

PHARMACOLOGICAL THERAPY

- 1) Fresh frozen plasma: used since the 50s to treat hemophilia⁵. It contains 175 to 250 mL of volume per bag with 70 to 90 U/dL factor VIII, factor IX, von Willebrand factor and other coagulating factors. It is able to replace 15% to 20% factor VIII with a volume of 800 to 1000 mL². It may be used to treat known coagulation factor deficiencies in cases when the specific concentrate is not available¹⁵.
- 2) Cryoprecipitate: it has been a major advance in factor VIII replacement therapy during the 60s. It is extracted from fresh frozen plasma bags after slow thawing and centrifugation of the cryoprecipitate part, rich in factor VIII and fibrinogen. In normal preparations, they are not submitted to viral attenuation and contain 60 to 100 factor VIII units and 200 to 300 mg fibrinogen in a volume of 20 to 30 mL. Currently they are not recommended, but may be used in cases when factor VIII concentrate is not available¹⁵.
- 3) Factor VIII concentrate: purified factor VIII concentrate (dry frozen) is the product of choice for replacement therapy^{1,5,6,12}. It is preferred because it is stable, easy to handle and store, and contains standardized amounts of coagulating factor, with lower probability of transmitting viral diseases as compared to cryoprecipitate or plasma¹². Concentrates are prepared as from a plasma pool of a large number of donors or, as it is done more recently, through the use of recombinant DNA technology, and may be classified according to their degree of purity. For example: intermediate-high purity concentrate or ultra-pure products obtained through techniques using chromatography by immunoaffinity with monoclonal

antibodies and recombinant DNA techniques. Factor VIII concentrate is commercially available since the 70s, and since 1985 it is submitted to viral attenuation procedures, which significantly decrease the risk for HIV and hepatitis transmission, as compared to older products. Approximately 20% to 33% of moderate and severe hemophilia A patients develop factor VIII inhibiting antibodies. The development of such inhibitors complicates the management of hemophilia patients because it makes them refractory to factor VIII therapy. These patients may be divided in low and high response groups, as for the production of inhibitors. Therapeutic options for those patients include replacement with porcine factor VIII (Table I), prothrombin complex concentrate, therapy with activated factor VII and even plasmapheresis as a palliative measure in emergency situations^{5,9}.

Table I - Factor VIII Replacement Calculation⁶

Hemophilia A	
Initial Factor VIII Activity	10%
Desired Factor VIII activity	100%
Patient's Weight (kg)	80
Calculation (100 - 10) x 80 kg x 1 U/2% = 3600 U	

For each U/kg factor VIII concentrate there is 2% increase in plasma factor VIII level.

After the initial dose, subsequent doses should be administered every 12 hours, based on factor VIII half-life

- 4) Desmopressin: it is a synthetic vasopressin analog, useful for patients with mild hemophilia who have obtained good response after a previous test with the drug. Desmopressin stimulates endogenous factor VIII release by endothelial cells to the systemic circulation and may increase 2 to 3-fold the levels of factor VIII, being an alternative for less severe hemorrhages in mild hemophilia patients. Administration may be intravenous, subcutaneous or nasal (specific spray for hemophiliacs). Intravenous dose is 0.3 µg.kg⁻¹ diluted in 30 to 50 mL saline, infused in 15 to 20 minutes. Nasal dose is 150 µg.kg⁻¹ for individuals weighing less than 50 kg and 300 µg.kg⁻¹ for individuals with more than 50 kg^{5,12,16}.
- 5) Antifibrinolytics: these are important adjuvant agents for hemorrhage prevention and treatment during oral and dental surgeries because they act by inhibiting the fibrinolytic action of salivary enzymes. Epsilon aminocaproic acid may be orally or intravenously administered in the doses of 200 mg.kg⁻¹, followed by 100 mg.kg⁻¹ every 6 hours (maximum 5 g/dose). Tranexamic acid may be administered in the oral dose of 25 mg.kg⁻¹ (maximum 1.5 g) or in the intravenous dose of 10 mg.kg⁻¹ (maximum 1 g) every 8 hours. Both drugs are counterindicated in the presence of hematuria and in patients with factor VIII inhibitors being treated with prothrombin complex concentrate, due to the risk for thromboembolism^{5,12,16}.
- 6) Porcine factor VIII concentrate: used in patients with human factor VIII inhibitors. After treatment some patients may develop porcine factor VIII inhibitors.

- 7) Prothrombin concentrate complex: made up of prothrombin concentrate, factors IX and X and variable factor VIII amounts. Used in hemophilia A in patients with factor VIII inhibitors, in the doses of 75 to 100 U/kg. It is associated to thromboembolic problems⁵.

CONCLUSION

Hemophilic patients' management has improved along the years. As a consequence of this advance, it is important that new knowledge, especially related to replacement therapy, be mastered not only by hematologists but also by the whole clinical-surgical team. According to what has been described, a multidisciplinary team, of which the anesthesiologist is part, has to be involved when hemophilia patients are submitted to surgical procedures. The anesthesiologist should be in charge of adopting most adequate approaches for hemophilic patients, actively participating in the medical team, maintaining the necessary communication with clinician, surgeon and hematologist.

REFERÊNCIAS - REFERENCES

01. Boayue KB, Bell BA - Characteristics and management of bleeding in hemophilia and von Willebrand disease, *Int J Pediatr Hem Onc*, 1994;1:449-461.
02. Ferreira AA, Cangiani LM, Vanetti LFA - Anestesia e o paciente hemofílico. *Rev Bras Anestesiol*, 1977;27:467-474.
03. Lusher JM, Warrier I - Hemophilia A. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1992;6:1021-1033.
04. Hedner U, Glazer S - Management of hemophilia patients with inhibitors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1992;6:1035-1046.
05. DiMichele D, Neufeld EJ - Hemophilia. A new approach to an old disease. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1998;12:1315-1344.
06. Parment JL, Horrow JC - Hematological Diseases, em: Benumof JL - Anesthesia and Uncommon Diseases. Philadelphia W B Saunders, 1998;299-301.
07. Guyton AC, Hall JE - Tratado de Fisiologia Médica, 9ª Ed, Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1997;421-430.
08. Roizen MF - Anesthesia Implications of Concurrent Diseases, em Miller RD - Anesthesia. 5ª Ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000;903-1015.
09. Chaney JD, Nielsen VG - Considerations for the hemophilic patient with inhibitors to factor VIII. *Anesth Analg*, 2001;92:785-786.
10. Martlew VJ - Perioperative management of patients with coagulation disorders. *Br J Anaesth*, 2000;85:446-455.
11. Hoyer LW - Hemophilia A. *N Engl J Med*, 1994;330:38-47.
12. The United States Pharmacopoeia Convention, Inc - Hemophilia Management, em *Transfusion Medicine Reviews*, 1998;12:2: 128-140.
13. Hemophilia of Georgia, Inc - Protocols for the Treatment of Hemophilia and von Willebrand Disease, em *Monograph Series nº 14*, 1998.
14. Kang SB, Rumball KM, Ettinger RS - Continuous axillary brachial plexus analgesia in patient with severe hemophilia. *J Clin Anesth*, 2003;15:38-40.
15. Practice guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-747.
16. Lethagen S - Desmopressin - a haemostatic drug: state-of-the-art review. *Eur J Anaesthesiol*, 1997;14:1-9.

RESUMEN

Flores RPG, Bagatini A, Santos ATL, Gomes CR, Fernandes MS, Molon RP - Hemofilia y Anestesia

JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS: *Hace más de 25 años que en la Revista Brasileña de Anestesiología, de manera general, no se discute el manejo del paciente hemofílico durante el peri-operatorio. A pesar de la hemofilia haber sido definida como enfermedad en el inicio del siglo XIX, existen hasta hoy, muchos hallazgos relacionados a ella. El objetivo de esa revisión es apuntar las atenciones relacionadas al paciente hemofílico durante el período peri-operatorio, realzando el manejo de la hemofilia tipo A y el papel del anestesiologista en el equipo multidisciplinar.*

CONTENIDO: *Están definidas las características de la hemofilia en cuanto a la clínica y a los hallazgos laboratoriales, la terapia farmacológica actual y las atenciones con el manejo del paciente hemofílico en el intra-operatorio.*

CONCLUSIONES: *El manejo del paciente hemofílico fue perfeccionado. Como consecuencia de ese avance, se percibe la importancia y la necesidad de que nuevos conocimientos, principalmente con relación a la terapia de reposición, sean dominados por hematologistas y por todo el cuerpo clínico-quirúrgico. Cuando pacientes hemofílicos se someten a procedimientos quirúrgicos, es necesario el involucramiento de un equipo multidisciplinar de la cual el anestesiologista hace parte. A este profesional cabe la responsabilidad de tomar las conductas más adecuadas frente al paciente hemofílico, participando y comunicándose activamente con los miembros del equipo multidisciplinar.*