

NÚMERO: 023/2015

DATA: 18/12/2015

---

ASSUNTO: Componentes do Plano Terapêutico para a Hemofilia A e Hemofilia B na Pediatria em Ambulatório

PALAVRAS-CHAVE: Hemofilia A, hemofilia B, pediatria, diagnóstico, acompanhamento, plano terapêutico, tratamento, inibidores

PARA: Médicos e Enfermeiros do Sistema de Saúde

CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde ([dqs@dgs.pt](mailto:dqs@dgs.pt))

---

Nos termos da alínea a) do n.º 2 do artigo 2.º do Decreto Regulamentar n.º 14/2012, de 26 de Janeiro, a Direção-Geral da Saúde emite, por proposta do Departamento da Qualidade na Saúde e ouvida a Administração Central do Sistema de Saúde, emite a seguinte Norma Organizacional:

## **NORMA**

### 1. Diagnóstico e acompanhamento da hemofilia A e B:

#### a) Diagnóstico:

- i. Consulta inicial (coagulopatias):
- ii. Exames laboratoriais específicos <sup>1,2</sup>:
  - (i). Hemograma;
  - (ii). Tempo de tromboplastina parcial ativado (aPTT);
  - (iii). Tempo de protrombina (TP)
  - (iv). Tempo de trombina (TT);
  - (v). Fibrinogénio;
  - (vi). Avaliação básica da função plaquetária (PFA);
  - (vii). Doseamento de fator VIII/FIX;
  - (viii). Doseamento de fator von Willebrand antigénio;
  - (ix). Doseamento de fator von Willebrand cofator da ristocetina (funcional);
  - (x). Estudo genético do caso *índex*.

b) Durante o acompanhamento<sup>3</sup>:

i. Consultas:

(i). Consulta médica (coagulopatias):

- a. Trimestral até aos 4 anos; e
- b. Semestral até aos 12 anos; e
- c. Anual até aos 18.

(ii). Consulta de enfermagem, em simultâneo com a consulta médica de coagulopatias:

- a. Trimestral até aos 4 anos; e
- b. Semestral até aos 12 anos; e
- c. Anual até aos 18.

(iii). Consulta de pediatria anual;

(iv). Consulta de ortopedia/ medicina física e reabilitação, a partir dos 2 anos e anual até aos 18 anos:

- a. Avaliação músculo-esquelética;
- b. Avaliação por ultrassonografia.

(v). Consulta de estomatologia anual, desde a erupção dentária<sup>3</sup>;

(vi). Consulta de psicologia anual<sup>3</sup>;

(vii). Avaliação do serviço social de dois em dois anos<sup>3</sup> que inclui a avaliação para suporte de meio de transporte de apoio ao doente;

(viii). Custo de transporte do doente e acompanhante ao centro de tratamento para o seguimento: 24 x ano.

ii. Exames laboratoriais:

(i). Pesquisa e eventual título de inibidores:

- a. A cada três dias de exposição ou a cada três meses até aos vinte dias de exposição (DE) para a hemofilia A e hemofilia B <sup>2</sup>;
  - b. Todos os 3-6 meses até 150 DE para a hemofilia A e B <sup>2</sup>;
  - c. A partir dos 150 dias DE 2x ano para a hemofilia A <sup>2</sup>;
  - d. A partir dos 150 dias, sempre que fundamentado clinicamente, para a hemofilia B;
  - e. Sempre que haja suspeita clínica de inibidores para a hemofilia A e B;
  - f. Pré manobras invasivas *major* ou hemorragias potencialmente graves.
    - (ii). Deve ser efetuado o doseamento de fator em cada consulta programada <sup>5</sup>;
    - (iii). Avaliação farmacocinética inicial e depois de dois (2) em dois anos, até cinco (5) determinações;
    - (iv). Exame bacteriológico em doente com cateter central (hemoculturas de sangue periférico e de sangue do cateter).
    - (v). Análises laboratoriais durante o acompanhamento:
      - a. Pesquisa de anticorpos para a hepatite A, hepatite B e hepatite C;
      - b. Determinação anual (hemograma, glicemia, creatinina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama glutamil transferase (gama gt), colesterol total, ferro sérico e ferritina).
- c) Estudo para diagnóstico de portadoras <sup>3</sup>:
- i. Doseamento de FVIII ou FIX nas eventuais portadoras;
  - ii. Estudo genético de caso familiar para diagnóstico de portadoras.
2. Plano terapêutico (Anexo I, Quadro 1):
- a) Vacinação: os doentes devem ser vacinados para a hepatite A e para a hepatite B (Plano Nacional de Vacinação) <sup>4,3</sup>;
  - b) Terapêutica coadjuvante:
    - i. Analgésicos (ex: paracetamol, tramadol);

- ii. Anti-inflamatórios não esteroides (AINE);
  - iii. Antifibrinolíticos (ácido aminocaproico e ácido tranexâmico);
  - iv. 1-deamino-8-D-arginina vasopressina (DDAVP).
- c) Terapêutica substitutiva: pode ser administrada episodicamente para controlar uma hemorragia ativa ou profilaticamente, de acordo com os pontos seguintes da presente Norma;
- d) Tratamento de hemofilia A:
- i. Hemofilia A grave <sup>3,5</sup>:
    - (i). Profilaxia primária (100% das crianças):
      - a. Início: entre o 1º e 2º ano de vida ou após o aparecimento do 1º episódio hemorrágico clinicamente significativo:
        - i. Concentrado de FVIII:
          - (i) Dose média: 30 UI/Kg;
          - (ii) Frequência: 3 x semana.
        - b. Episódio hemorrágico intercorrente durante a profilaxia:
          - i. Concentrado de FVIII:
            - (i) Dose média: 40 UI/Kg;
            - (ii) Frequência: 12 administrações/ano, em média.
    - ii. Terapêutica dos episódios hemorrágicos (*on demand*):
      - a. Hemartrose:
        - i. Concentrado de FVIII:
          - (i). Dose média: 40 UI/Kg;
          - (ii). Frequência: 12 em 12h no primeiro dia, 1x/dia durante 2 a 3 dias.
        - b. Hemorragias *major*:
          - i Concentrado de FVIII:

(i) Dose média: 40UI/Kg;

(ii) Frequência: 8/8h no 1º dia e depois de 12/12h, durante 2-3 dias.

iii. Hemofilia A com inibidores <sup>2,6</sup> (30% dos doentes desenvolvem inibidores):

(i). Tratamento da hemorragia:

a. Se baixo respondedor (< 5 UB):

i. Concentrado de FVIII:

(i) Dose elevada (dose média: 150 UI/Kg 12H/12h) até resolução da hemorragia;

(ii) Se não responde, tratar como alto respondedor.

b. Se alto respondedor (> ou = 5 UB):

i. rFVIIa:

(i) Dose: 270 µg/Kg dose única diária; ou

(ii) Dose: 90-150 µg/Kg cada 2-4 horas até à resolução da hemorragia.

ii. Concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa):

(i) Dose: 50-100 UI/Kg (dose máxima: 200UI/Kg/dia);

(ii) Frequência: 12/12 até resolução da hemorragia.

(ii) Indução de tolerância imune (ITI) (100 % dos doentes que desenvolvem inibidores) <sup>2</sup>:

a. ITI (baixa dose nos doentes com pico histórico <5UB) (20% dos doentes com inibidores):

i Concentrado de FVIII:

(i). Dose média: 50UI/Kg;

(ii). Frequência: em dias alternados (183 dias/ano).

b. Nos restantes 80% dos doentes:

i. Início (esperar até inibidor <10 UB: máximo 1 ano ou de acordo com o fenótipo hemorrágico):

(i) Iniciar ITI se o título apesar de >10 UB, clinicamente se justificar pela clínica hemorrágica significativa:

(ii) Concentrado de FVIII:

a. Dose: 100-200 UI/Kg/dia;

b. Duração: (1-3 anos) até irradicação do inibidor (resposta clínica, ausência inibidor (<0,6 UB) e recuperação *in vivo* de FVIII > 66% do valor esperado.

(iii) Profilaxia <sup>7,4</sup> em 30% dos 80% dos doentes referidos na alínea b) no ponto anterior (ITI):

a. rFVIIa:

i Dose: 90-120 µg/Kg;

ii Frequência: dias alternados (183 dias/ano).

b. Com concentrado de complexo de protrombínico ativado (CCPa) aos doentes que não responderam aos esquemas de ITI:

i Dose média: 85 UI/Kg;

ii Frequência: 3 x semana.

iv. Hemofilia A moderada:

(i). Terapêutica substitutiva:

a. Em regra o esquema terapêutico indicado é o tratamento *on demand* - tratamento igual à hemofilia A grave;

b. Alguns doentes com hemofilia A moderada têm indicação para profilaxia primária, nomeadamente os que tenham fenótipo hemorrágico exuberante;

- c. Para evitar artropatia hemofílica (tratamento igual à hemofilia A grave).
- (ii). Prescrição de 1-deamino-8-D-arginina vasopressina (DDAVP) <sup>12</sup>:
  - a. Efetuar prova terapêutica <sup>3</sup>;
  - b. Provar recuperação de 2-6 vezes o valor basal de F VIII:C <sup>3</sup>;
  - c. Dose:
    - i. Via endovenosa (E.V.): 0,3 a 0,4 µg/Kg; ou
    - ii. Via intranasal: 150-300µg;
    - iii. Duração: até 4 administrações.
- (iii). Pesquisa de inibidores sempre a seguir a tratamento intensivo ou não resposta <sup>2</sup>:
  - a. Anualmente se exposição ao concentrado de FVIII; ou
  - b. Após tratamento intensivo (> 5 DE); ou
  - c. Após intervenção cirúrgica;
  - d. Suspeita clínica (ex: história familiar);
  - e. Não resposta à terapêutica.
- (iv). Se inibidores: pode ser necessário instituir protocolo de ITI.
- v. Hemofilia A ligeira <sup>4</sup>:
  - (i). Sem profilaxia;
  - (ii). Utilização rara de concentrado de FVIII;
  - (iii). Deve efetuar sempre prova terapêutica de DDAVP, após os 2 anos de idade (E.V.):
  - (iv). Em caso de resposta positiva:
    - a. DDAVP, após os 2 anos de idade:
      - i Dose: 0,3 a 0,4 µg/Kg via E.V.; ou
      - ii Dose: 150-300µg via intranasal;
      - iii Duração: até 4 administrações.

(v). Se situação com terapêutica > 4 dias:

a. Concentrado de FVIII:

i Dose: 30 a 40 UI/Kg/dia;

ii Frequência: 1-7 dias.

e) Tratamento da hemofilia B:

i. Hemofilia B grave: a terapêutica indicada é, sempre que possível, a profilaxia primária.

(i). Profilaxia primária: com início entre o 1º e 3º ano de vida ou após o aparecimento do 1º episódio clinicamente significativo <sup>8</sup>:

a. Concentrado de FIX:

i. Dose: 30-40 UI/Kg vs 40UI/Kg;

ii. Frequência: 2 x/ semana.

b. Episódio hemorrágico intercorrente durante a profilaxia:

i. Concentrado de FIX:

(i) Dose média: 40 UI/Kg;

(ii) Frequência: 12 administrações/ano, em média.

(ii). Tratamento de episódios hemorrágicos *on demand*:

a. Hemartroses:

i. Concentrado de FIX:

(i) Dose média: 40 UI/Kg;

(ii) Frequência: 1x/dia durante 2-3 dias.

b. Hemorragias *major*:

i. Concentrado de FIX:

(i) Dose média: 80UI/Kg;

(ii) Frequência: 12h/12h durante os 2 primeiros dias e depois de 24h/24 h durante 5-7 dias.

ii. Hemofilia B grave com inibidores: o risco de desenvolvimento de inibidores é muito menor do que na hemofilia A (5%), mas quando acontece pode ser grave pelo risco de reação anafilática <sup>9</sup>:

(i). Tratamento em hemorragia ou profilaxia de manobra invasiva;

a. Se baixo respondedor (< 5 UB):

i. Concentrado de FIX:

(i) Dose elevada: 100 UI/Kg;

(ii) Frequência: 1x dia até 5-10 dias.

b. Se alto respondedor (> ou = 5 UB) <sup>7</sup>:

i. Tratamento de hemorragia *minor*:

(i) rFVIIa:

a. Dose: 90-150 µg/Kg;

b. Frequência: de 2-2h durante 6 h; ou

c. 270 µg/Kg em dose única).

ii. Tratamento da hemorragia *major*:

(i) rFVIIa:

a. Dose: 90-150 µg/Kg;

b. Frequência: 2/2 h durante 12h.

iii. Não deve ser utilizado o concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPa) por conter FIX.

c. Deve ser ponderada a ITI <sup>2,9</sup> se alto respondedor:

i. Concentrado de FIX:

(i) Dose média: 100UI/Kg;

(ii) Frequência: 1x dia durante 1 ano, em média.

d. Profilaxia <sup>7,4</sup>:

- i Em doentes a aguardar ITI (3-5% dos 5% dos doentes referidos no anterior ponto “Indução de tolerância imune” (ITI);
- ii Em doentes não candidatos a ITI com fenótipo hemorrágico exuberante ou com episódio hemorrágico anterior grave;
- iii rFVIIa:
  - (i). Dose: 90 -120 µg/Kg;
  - (ii). Frequência: dias alternados (183 dias/ano).

iii. Hemofilia B moderada:

- (i). Indicada a profilaxia com concentrado de FIX para manobras invasivas, hemorragia espontânea ou pós trauma, idêntica ao da hemofilia B grave;
- (ii). Tratamento dos episódios hemorrágicos *on demand*, idêntico ao da hemofilia B grave.

iv. Hemofilia B ligeira:

- (i). Indicada a profilaxia com concentrado de FIX para manobras invasivas e tratamento dos episódios hemorrágicos *on demand*:
  - a. Concentrado de FIX:
    - i. Dose média: 30-40 UI/Kg;
    - ii. Frequência: 1x/dia durante 3 a 5 dias.

3. O texto de apoio seguinte orienta e fundamenta a implementação da presente Norma.



Francisco George

Diretor-Geral da Saúde

## TEXTO DE APOIO

### Conceito, definições e orientações

- A. A presente Norma é publicada para suporte do cálculo de preço compreensivo em hemofilia A e B para a Pediatria em Ambulatório.
- B. A hemofilia é uma doença hemorrágica hereditária, com transmissão de forma recessiva, ligada ao cromossoma X. Os doentes têm défice dos fatores VIII ou IX da coagulação, designando-se respetivamente por hemofilia A (HA) ou hemofilia B (HB), conforme o fator em défice <sup>6</sup>.
- C. Ocorre quase exclusivamente no género masculino, podendo ocorrer raramente no género feminino<sup>6</sup>.
- D. As portadoras de hemofilia são do género feminino <sup>6</sup>.
- E. Os filhos de um hemofílico não são afetados e todas as filhas são portadoras obrigatórias <sup>6</sup>.
- F. A classificação da gravidade da doença baseia-se na sintomatologia hemorrágica e no nível de fator plasmático. A hemofilia é classificada como grave se o nível do fator em défice é < 1%, moderada se 1-5% e ligeira se 5-40%<sup>6</sup>.
- G. Os doentes com hemofilia grave têm hemorragias espontâneas ao nível das articulações, músculos e outras localizações, sendo habitualmente diagnosticada na infância <sup>6</sup>.
- H. Na hemofilia moderada as hemorragias geralmente ocorrem após pequenos traumatismos, cirurgias ou extrações dentárias<sup>6</sup>.
- I. Na hemofilia ligeira as hemorragias estão associadas a traumatismos ou após cirurgia e é geralmente diagnosticada na idade adulta <sup>6</sup>.
- J. As hemorragias mais frequentes e incapacitantes são as articulares<sup>6</sup>.
- K. O sintoma inicial é a dor, acompanhada de aumento de volume da articulação, contratura muscular, calor e rubor local. A deformidade articular associada a atrofia muscular ocasiona graves sequelas funcionais (artropatia hemofílica)<sup>6</sup>.
- L. O tratamento substitutivo instituído precocemente, bem como uma reabilitação funcional são fundamentais para evitar a artropatia hemofílica <sup>6</sup>.

- M. As hemorragias podem ocorrer noutras localizações, sendo a hemorragia cerebral uma das situações mais graves e uma importante causa de morte <sup>6</sup>.
- N. A instituição precoce do tratamento profilático na infância com concentrado de fator previne as hemorragias clinicamente significativas, incluindo a artropatia <sup>6</sup>.
- O. O tratamento domiciliário veio permitir um controlo precoce das hemorragias, reduzindo os danos músculo-esqueléticos e dando maior autonomia aos doentes <sup>6</sup>.
- P. Os inibidores (anticorpos anti fator) são, hoje em dia, a maior complicação do tratamento da hemofilia, já que as hemorragias têm de ser tratadas com produtos menos eficazes. Surgem geralmente nas hemofilias graves, após as primeiras administrações de fator, embora possam aparecer nas moderadas e ligeiras, tendo uma prevalência de 15-30% na HA grave e 1-5% na HB grave. Para a erradicação do inibidor, há protocolos de imunotolerância, nem sempre eficazes e necessitando de uma grande adesão do doente, pais, médicos e enfermeiros <sup>6</sup>.
- Q. É preciso informar e esclarecer os doentes e os pais sobre os produtos disponíveis para o tratamento e de alguma maneira envolvê-los na sua escolha.

### **Fundamentação**

- A. A incidência é de 1:5.000 e 1:30000 nascimentos do género masculino, para a HA e HB, respetivamente<sup>12</sup>.
- B. A nível de Portugal Continental e Regiões Autónomas da Madeira e Açores, a estimativa de prevalência é de 182 crianças e adolescentes com hemofilia A e 52 com hemofilia B (2013), de acordo com inquérito efetuado pelo Instituto Português do Sangue e da Transplantação (IPST), em 2013-2014.
- C. A hemofilia A é mais comum que a hemofilia B, representando 80-85% do total da população hemofílica. O diagnóstico adequado é fundamental para o correto tratamento e gestão destes doentes. O objetivo primário do tratamento é evitar e tratar a hemorragia através da administração de concentrado específico do fator em falta <sup>3</sup>.
- D. O avanço significativo do tratamento em doentes com hemofilia A e B congénitas resultou da disponibilidade de terapêuticas de substituição com medicamentos de fácil acesso aos doentes<sup>10</sup>.

- E. O tratamento adequado dos doentes hemofílicos implica a sua integração numa equipa multidisciplinar de profissionais de saúde, no qual se incluem médico e enfermeiro formados nesta área, apoio psicossocial e entre outros, cuidados de higiene oral para evitar doença periodontal e cáries dentárias, que predispõem à hemorragia gengival.
- F. Nos episódios de hemorragia grave que podem pôr em risco a vida dos doentes, o tratamento com fator de substituição deve ser iniciado imediatamente, mesmo antes da avaliação diagnóstica estar completa. Se a situação não melhorar, apesar de estar a ser efetuado o tratamento adequado, deve dosear-se o nível do fator e, se este for inexplicavelmente baixo, deve efetuar-se a pesquisa de inibidores<sup>3</sup>.
- G. O desenvolvimento de inibidor específico para o fator VIII ou para o fator IX resulta numa perda total ou parcial da eficácia do tratamento:
- 1) Nos doentes com inibidores transitórios ou baixo respondedores (<5UB), os episódios hemorrágicos devem ser tratados, aumentando a dose de concentrados (FVIII/FIX);
  - 2) Em contraste, nos doentes com alto título de inibidores, são necessários agentes de *bypass*. Dadas as graves consequências clínicas dos inibidores, está indicada a indução de tolerância imune para os erradicar<sup>11</sup>.
- H. A administração de 1-deamino-8-D-arginina vasopressina (DDAVP) pode aumentar o nível de FVIII adequadamente (3-6 vezes) e controlar a hemorragia em doentes com hemofilia A ligeira e eventualmente na moderada. É por isso apropriado efetuar a prova do DDAVP, para avaliar a resposta.
- I. Os doentes com hemofilia A ligeira que recebem substituição de fator pela primeira vez, nomeadamente em atos cirúrgicos, têm um risco aumentado de desenvolver inibidores, pelo que devem ser testados 4-12 semanas após a cirurgia<sup>3</sup>.

### **Comité Científico**

- A. A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.

B. A elaboração da proposta da presente Norma teve o apoio científico de Fátima Nascimento (coordenação), Alice Tavares, Manuel Campos, Manuela Carvalho, Maria João Diniz, Carlos Falcão e Ramón Salvado.

### **Coordenação executiva**

A coordenação executiva da atual versão da presente Norma foi assegurada por Cristina Martins d'Arrábida.

### **Siglas/Acrónimos**

Siglas/Acrónimos	Designação
DDAVP	1-deamino-8-D-arginina vasopressina (DDAVP)
DE	Dias de Exposição
E.V.	Endovenoso
FIX	Fator IX
FVIII	Fator FVIII
HA	Hemofilia A
HB	Hemofilia B
ITI	Imunotolerância

### **Referências Bibliográficas**

1. Steve Kitchen, Angus McCraw, Marión Echenagucia. *Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorders- A Laboratory Manual*, World Federation of Hemophilia, 2010 -Second Edition.
2. Peter W. Collins, Elizabeth Chalmers, Daniel P. Hart et al.. *Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition)* British Journal of Haematology, 2013, 160, 153–170.
3. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. *Guidelines for the management of hemophilia*. Haemophilia 2013; 19: e1-e47

4. Keeling, C. Tait and M. Makris. *Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders*. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia* (2008), 14, 671–684.
5. Michael Richards, Michael Williams, Elizabeth Chalmers et al. *A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A*. *British Journal of Haematology*, 2010; 149, 498–507.
6. *Textbook of Hemophilia I* edited by Christine A. Lee, Erik E. Berntorp, W John Wiley & Sons, Lt. Keith Hoots. – Third edition. ISBN 978-1-118-39824-1 (cloth). May, 2014.
7. M. Makris, C. R. M. Hay, A. Gringeri, and R. D'Oiron. *How I treat inhibitors in haemophilia*. *Haemophilia* (2012), 18 (Suppl. 4), 48–53.
8. E. Santagostino. *Prophylaxis in haemophilia B patients: unresolved issues and pharmacoeconomic implications*. *Haemophilia* 2010, 16 (Suppl. 6), 13–17.
9. Donna DiMichele. *Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention*. *British Journal of Haematology* 2007; 138, 305–315.
10. M.A Escobar. *Advances in the treatment of inherited coagulation disorders- review article*. *Haemophilia* (2013), 19, 648–659.
11. N. D. Di Minno, G. Di Minno, M. Di Capua, A. M. Cerbone and A. Coppola. *Cost of care of haemophilia with inhibitors. Review article*. *Haemophilia* (2009), 1, 1–12.
12. Carcao M.. *The diagnosis and management of congenital Hemophilia*. *Semin Thromb Hemos* 2012 Oct;38 (7):727-34. doi: 10.1055/s-0032-1326786. Epub 2012 Sep 25. Disponível em e acessível em 2-1-15 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23011791>.
13. *Masac recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other Bleeding disorders*. Disponível e acessível em 2-2-15 <http://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/MASAC-Recommendations-Concerning-Products-Licensed-for-the-Treatment-of-Hemophilia-and-Other-Bleeding-Disorders>.

## ANEXOS

Anexo I - Lista de medicamentos para a hemofilia A e B na Pediatria

Quadro 1 – Lista de medicamentos para a hemofilia A e hemofilia B

Hemofilia	Produtos derivados do plasma	Produto Recombinante	Outros fármacos
<b>Hemofilia A grave</b>	Concentrado de FVIII	rFVIII	Antifibrinolíticos e analgésicos
<b>Hemofilia A com inibidores</b>	Concentrado de FVIII Concentrado de complexo protrombínico ativado	rFVIII e rFVIIa	Antifibrinolíticos e analgésicos
<b>Hemofilia A moderada</b>	Concentrado de FVIII	rFVIII	Antifibrinolíticos, analgésicos e DDAVP (via endovenosa; e via intranasal (mecanismo AUE))
<b>Hemofilia A ligeira</b>	Concentrado de FVIII	rFVIII	Antifibrinolíticos, analgésicos e DDAVP (via endovenosa; e via intranasal (mecanismo AUE))
<b>Hemofilia B grave</b>	Concentrado de FIX	rFIX	Antifibrinolíticos, analgésicos
<b>Hemofilia B grave com inibidores</b>	Concentrado de FIX	rFIX e rFVIIa	Antifibrinolíticos, analgésicos
<b>Hemofilia B moderada</b>	Concentrado de FIX	rFIX	Antifibrinolíticos, analgésicos
<b>Hemofilia B ligeira</b>	Concentrado de FIX	rFIX	Antifibrinolíticos, analgésicos