

TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS HEMOSTÁTICOS EM URGÊNCIA MÉDICA

MANAGEMENT OF HEMOSTATIC DISORDERS IN THE EMERGENCY ROOM

Maria Carolina T. Pintão¹ & Andrea A. Garcia²

¹Pós-Graduada. ²Médica Assistente e Pós-Graduada. Disciplina de Hematologia. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP.

CORRESPONDÊNCIA: Andrea A. Garcia. Laboratório de Hematologia. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP. Av. Bandeirantes, 3900. CEP 14048-900 Ribeirão Preto - SP. e-mail aagarcia@zipmail.com.br Tel: (0xx16) 602-2294 - Fax: (0xx16) 633-1144

PINTÃO MCT & GARCIA AA. Tratamento de distúrbios hemostáticos em urgência médica. **Medicina, Ribeirão Preto, 36:** 439-445, abr./dez 2003

RESUMO - Patologias do sistema hemostático são causas freqüentes de atendimento médico de urgência. Este texto revisa aspectos relevantes no que diz respeito a diagnóstico e tratamento de hemofilias e coagulação intravascular disseminada (CIVD).

UNITERMOS - Hemostáticos; distúrbios. Hemofilia. Coagulação Intravascular Disseminada.

1- INTRODUÇÃO

Patologias do sistema hemostático são causas freqüentes de atendimento médico de urgência. Alterações adquiridas ou hereditárias da hemostasia podem se manifestar através de quadros hemorrágicos ou trombóticos. Dentre os diversos distúrbios hemostáticos, presentes na prática clínica, apenas dois serão revistos neste texto: a **hemofilia** e a **coagulação intravascular disseminada (CIVD)**.

A hemofilia é uma doença hereditária, com freqüentes manifestações hemorrágicas. A rapidez, no início da terapêutica, é fundamental para o controle adequado do sangramento. Em alguns centros médicos, a abordagem inicial do paciente hemofílico é realizada pela equipe de urgência médica, que deve estar preparada adequadamente para obter sucesso terapêutico.

Por sua vez, a CIVD é uma síndrome adquirida, associada a diversas situações clínicas, fato este que a torna um tema de interesse comum a várias áreas médicas, principalmente à emergencialista.

O objetivo desta revisão é discutir pontos relevantes para o diagnóstico e tratamento das duas patologias.

2- HEMOFILIAS A E B

A **hemofilia** é uma coagulopatia hereditária, caracterizada pela deficiência da atividade coagulante do fator VIII (hemofilia A) ou do fator IX (hemofilia B) da coagulação. Decorre de alterações nos genes que codificam esses fatores e que estão localizados no braço longo do cromossomo sexual X. Em cerca de 30% dos casos, a história familiar pregressa é negativa, sugerindo a ocorrência de mutação *de novo*. O fato de o homem apresentar um cromossomo X, e portanto, uma única cópia dos genes dos fatores VIII e IX, explica o acometimento quase que exclusivo do sexo masculino.

A **incidência** de hemofilia A é de 1 para cada 10.000 ou 20.000 nascimentos do sexo masculino e corresponde a 70-85% dos casos da doença, enquanto a

incidência de hemofilia B é de 1 para cada 30.000 nascimentos do sexo masculino, sendo 15 a 30% dos casos.

O **diagnóstico** de hemofilia baseia-se na história clínica, no exame físico e nos exames laboratoriais. Os episódios hemorrágicos, geralmente, iniciam-se na infância, com a deambulação, sendo rara a hemorragia intracraniana, decorrente de parto normal. A hemofilia apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas a depender da atividade coagulante residual do fator deficiente. O quadro clínico predominante inclui hemartroses, sangramentos musculares e intracavitários, espontâneos ou após traumas. O aparelho locomotor é o mais acometido, principalmente, cotovelo, joelho e tornozelo, justificando as freqüentes seqüelas, como artropatias crônicas e anquilose, com perda funcional importante das articulações.

Quanto à avaliação laboratorial, o diagnóstico de hemofilia é feito quando a dosagem da atividade coagulante dos fatores VIII e IX for menor que 25%, realizada por método coagulométrico, baseado no tempo de tromboplastina parcial, ativado (TTPa), ou cromogênico, baseado na geração de fator X ativado. O TTPa é considerado um teste de *screening* e pode ser normal, caso a atividade do fator seja maior que 20%. A atividade de 1% corresponde a 1U/dl ou 0,01U/ml do fator da coagulação circulante no plasma. Outro aspecto laboratorial importante é que a mistura de plasma do paciente com um plasma que contenha atividade normal do fator VIII ou IX é capaz de corrigir o prolongamento do TTPa. Caso não haja correção com a mistura, suspeita-se da presença de um inibidor do fator VIII, na hemofilia A ou, mais raramente, do fator IX, na hemofilia B.

A **classificação** da hemofilia se baseia na atividade coagulante, residual, do fator. Considera-se hemofilia grave, quando o fator apresenta menos que 1% de atividade, moderada, se a atividade estiver entre 1 e 5%, e leve, se maior que 5%. A hemofilia A apresenta, aproximadamente, a seguinte distribuição: 70% grave, 15% moderada e 15% leve, enquanto a hemofilia B, 50% grave, 30% moderada e 20% leve. Os indivíduos que apresentam atividade residual do fator entre 25 e 49% podem ser considerados portadores de deficiência e dificilmente apresentam história hemorrágica. Normalmente, a atividade plasmática dos fatores da coagulação está em torno de 100%, podendo variar entre 50 e 200%.

O **tratamento** específico da hemofilia baseia-se na reposição do fator deficiente, que pode ser classificada como de demanda, em vigência de sangra-

mento, ou profilática. Em situação de urgência, a maioria das reposições é considerada de demanda, para controle de sangramentos agudos, podendo, também, ser profilática, para realização de procedimentos invasivos, como punções para acesso venoso central ou cirurgias. Os produtos utilizados para a reposição de fator são: 1) plasma fresco, congelado (contém fator VIII e IX); 2) crioprecipitado (60-100 UI de fator VIII/bolsa); 3) concentrados de fator VIII ou de fator IX, derivados do plasma humano e processados para inativação viral; 4) concentrados de fator VIII ou de fator IX recombinantes; 5) concentrado de fator VII ativado recombinante; 6) concentrado de fator VIII porcino; 7) complexo protrombínico, ativado ou não, contendo os fatores II, VII, IX e X.

No Brasil, a opção terapêutica, atualmente recomendada para reposição do fator VIII ou fator IX, é o concentrado de fator derivado de plasma humano. Essa escolha leva em consideração aspectos econômicos e de segurança na preparação do produto. O Ministério da Saúde é responsável pela compra e distribuição desses hemoderivados aos centros cadastrados para o tratamento de coagulopatias hereditárias, incluindo a hemofilia.

O cálculo da dose para reposição dos fatores da coagulação considera a atividade plasmática desejada do fator, para controlar um determinado sangramento, o peso do paciente em quilograma e o conhecimento de que uma unidade internacional do fator VIII eleva em 2% sua atividade, enquanto uma unidade internacional do fator IX é capaz de elevar em 1% sua atividade.

$$\text{Dose do fator VIII (UI)} = \frac{\text{peso do paciente (kg)} \times \text{atividade desejada do fator}}{2}$$

$$\text{Dose do fator IX (UI)} = \text{peso do paciente (kg)} \times \text{atividade desejada do fator}$$

A atividade do fator, necessária para o controle do sangramento, depende do local acometido, da gravidade do sangramento e da existência de processo inflamatório associado.

A freqüência de administração depende dos itens citados acima, para determinação da dose, além da resposta ao tratamento e da meia-vida do fator, que, para o fator VIII, é 8-12 h e para o fator IX, 18-24 h.

Tratamentos não específicos, como repouso, compressa fria, analgesia, hidratação via oral ou endovenosa, antifibrinolíticos e DDAVP (desmopressina), podem auxiliar no controle do sangramento, principalmente os de leve intensidade.

A analgesia deve ser realizada com paracetamol associado ou não a codeína, inibidores da COX-2 ou morfina, quando há dor intensa. Medicamentos contendo ácido acetil salicílico devem ser evitados, assim como outros medicamentos que interfiram com a função plaquetária.

Os episódios de sangramento mucoso, como epistaxe, gengivorragia, hemorragia digestiva e hiperpolimenorréia, podem ser tratados com reposição do fator deficiente, associada ao uso de antifibrinolíticos, que podem ser prescritos isoladamente, nos episódios mais leves. Exceção deve ser feita aos casos de hematúria, quando o uso dessa medicação é contra-indicado. Os antifibrinolíticos frequentemente utilizados são o ácido epsilon-aminocaprílico (50-60mg/kg via oral ou endovenosa a cada 6 h) ou ácido tranexâmico (20mg/Kg via oral ou 10mg/kg de peso via endovenosa a cada 8 h).

O DDAVP (desmopressina) é uma droga sintética, análoga da vasopressina, que produz um aumento transitório do fator VIII e do fator de von Willebrand, por estimular a secreção dessas proteínas, estocadas nas células endoteliais. Pode ser usada na hemofilia A, leve ou moderada, caso tenha sido verificado, em teste realizado previamente, que o paciente é responsivo à droga. A dose de 0,3 µg de DDAVP por kg (dose máxima: 20 µg), diluída em 50-100 ml de salina 0,9%, deve ser administrada em 30 min, por via endovenosa, podendo ser repetida a cada 8 h. Taquifilaxia pode iniciar-se depois das primeiras doses de DDAVP, resultando em perda de resposta.

Além da avaliação da hemostasia, outros exames laboratoriais auxiliam no diagnóstico e condução dos casos, podendo ser solicitados hemograma, urina rotina, função renal e outros, a depender das hipóteses realizadas para cada situação clínica.

Os exames complementares de imagem são necessários para a confirmação diagnóstica de sangramentos musculares profundos, intracavitários e intracranianos. Utilizam-se, mais frequentemente, tomografia computadorizada e ultra-sonografia.

A reposição do fator sempre deve anteceder a realização dos exames, para não postergar o tratamento. Exceção deve ser feita em casos de suspeita de hematúria, nos quais o tratamento inicial é, na maioria das vezes, apenas hidratação.

A Tabela I resume as principais ocorrências em urgência médica, envolvendo hemofilia, e as recomendações de tratamento, incluindo reposição de fator. As recomendações foram baseadas nas orienta-

ções contidas no protocolo fornecido pelo Ministério da Saúde para tratamento de hemofilia.

Até 45% dos pacientes hemofílicos A podem apresentar aloanticorpos contra o fator VIII, denominado inibidor do fator VIII. Na hemofilia B, a porcentagem de pacientes com inibidor é menor, podendo oscilar entre 2 e 6%. Trata-se de imunoglobulinas da classe IgG, que, na maioria dos casos, encontram-se em títulos baixos ou indetectáveis no plasma. Após a administração do fator, os títulos do inibidor se elevam devido à resposta anamnésica. A resposta ao tratamento com doses usuais para o tipo de sangramento deixa de existir. Laboratorialmente, não há correção ou, no máximo, uma correção parcial do TTPa após a administração do fator. As alternativas, nesses casos, são: administrar doses mais elevadas do fator deficiente ou realizar reposição com concentrados de complexo protrombínico ativado ou não (por conterem o fator X), concentrado de fator VIII porcino, concentrado de fator VII ativado, recombinante ou concentrado, de fator VIII ou IX recombinantes, dependendo da disponibilidade em cada centro de tratamento.

3- COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é uma síndrome adquirida, sempre secundária a uma condição clínica predisponente. Caracteriza-se por ativação difusa da coagulação intravascular que, em conjunto com a inibição da fibrinólise, resulta em formação e deposição de fibrina na microvasculatura. A oclusão de vasos de pequeno e médio calibre compromete o suprimento de sangue para os órgãos acometidos e a associação de alterações metabólicas e hemodinâmicas contribui para a falência de múltiplos órgãos. O consumo e conseqüente depleção dos fatores da coagulação e plaquetas, resultantes da contínua atividade procoagulante, podem levar a sangramento difuso, o que, frequentemente, é a primeira manifestação notada.

Uma variedade considerável de **condições clínicas** pode estar associada a CIVD, estando as principais listadas na Tabela II. A incidência da síndrome, nessas diferentes situações, não pode ser estabelecida com precisão, em parte pela dificuldade em defini-la e, também, pela falta de critérios diagnósticos, claros.

O entendimento dos **mecanismos fisiopatológicos** permite a compreensão das manifestações

Tabela I - Recomendações de tratamento e profilaxia em diferentes situações clínicas, envolvendo pacientes hemofílicos

Local da hemorragia	Nível hemostático do fator (U/dl)	Dose inicial (UI/Kg) FVIII FIX		Frequência das doses (horas)	Duração do tratamento (dias)
Hemartrose	30-50	15-25	30-50	12-24	3-10
Hematoma muscular	30-50	15-25	30-50	12-24	3-5
Epistaxe#	20-50	10-25	20-50	24	Até resolução
Hemorragia digestiva#	50-80	25-40	50-80	12-24	Até resolução
Hemorragia de rinofaringe ou língua	80-100	40-50	80-100	12	7-10
Hemorragia de sistema nervoso central	80-100	40-50	80-100	12	7-10
Hematúria*	30-50	15-25	30-50	24	Até resolução
Hemoptise	40-60	20-30	40-60	24	3-7
Hemorragia intracavitária	80-100	40-50	80-100	8-12	§
Punção de líquor	50-60	25-30	50-60	Antes do procedimento	-
Endoscopia digestiva	30-50	15-25	30-50	Antes do procedimento	**
Punção arterial	30-40	15-20	30-40	Antes do procedimento	§§

Associar antifibrinolítico
 * Iniciar com hidratação via oral ou endovenosa. Avaliar possibilidade de cálculo renal ou infecção urinária.
 ** Caso necessite de biópsia, repetir metade da dose 1x/dia por 2-4 dias
 § Repetir metade da dose a cada 8 ou 12 h, até resolução
 §§ Repetir metade da dose a cada 8 ou 12 h, por 24-48 h

clínicas, simultâneas, de sangramento e trombose, presentes na CIVD. A deposição sistêmica de fibrina é resultado da geração de trombina, mediada pelo complexo fator tissular/fator VII ativado (FT/FVIIa) e da inibição ou disfunção dos anticoagulantes naturais [antitrombina (AT), proteína C (PC), proteína S (PS) e inibidor da via do fator tissular (TFPI)]. Além disto, a inibição da fibrinólise pelo aumento dos níveis do inibidor do ativador do plasminogênio do tipo 1 (PAI-1) resulta em remoção inadequada de fibrina, contribuindo, assim, para a trombose da microvasculatura. Citocinas, principalmente interleucina-6 e TNF α , têm ação central nesse processo. A ativação sistêmica da coagulação leva ao consumo e conseqüente depleção dos fatores da coagulação e plaquetas, o que, freqüentemente, resulta em manifestações hemorrágicas.

Deve ser salientado que, não obstante as manifestações hemorrágicas sejam freqüentemente observadas ao exame clínico, é a trombose microvascular que, provavelmente, mais contribui para a disfunção de órgãos-alvo e mortalidade associadas à CIVD.

O **diagnóstico** de CIVD se faz através da combinação de alterações clínicas e laboratoriais, compatíveis com a síndrome, em indivíduos que apresentam condições clínicas predisponentes.

As principais manifestações clínicas são apresentadas na Tabela III.

Diante da suspeita de CIVD, os exames indicados a seguir devem ser realizados

Contagem de plaquetas - A contagem de plaquetas pode ser, inicialmente, normal ou baixa. A análise seriada tem maior valor do que a isolada, e a que-

Tabela II: Condições Clínicas Associadas a CIVD

Doenças Infeciosas - septicemia
Trauma
Doenças Malignas Tumores sólidos Leucemias
Condições obstétricas Embolia de líquido amniótico Descolamento prematuro de placenta Aborto séptico Doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) Feto morto retido
Doenças Vasculares Síndrome de Kasabach-Merritt Aneurisma de aorta Outras malformações vasculares
Reações alérgicas / acidente ofídico
Reação hemolítica transfusional aguda Transfusões maciças

Tabela III: Quadro Clínico CIVD

Manifestações trombóticas SNC: ↓ consciência, delírio, coma Pele: isquemia focal, gangrena Rins: oligúria, azotemia Pulmões: SARA Sistema digestivo: ulceração aguda Anemia hemolítica microangiopática
Manifestações hemorrágicas SNC: sangramento intracraniano Pele: petéquias, equimoses, sítios de venopunção Mucosas: epistaxes, gengivorragia Rins: hematúria Sistema digestivo: hematêmese, melena

da progressiva do número de plaquetas pode auxiliar no diagnóstico da síndrome, sendo um indício de piora do quadro.

Avaliação do esfregaço de sangue periférico - A presença de hemácias fragmentadas (esquizócitos) indica trombose microvascular e pode estar presente ou não nos quadros de CIVD.

Tempo de protrombina (TP), tempo de trombolastina parcial, ativado (TTPa), tempo de

trombina (TT) - Podem ser, inicialmente, normais ou prolongados. O prolongamento do TP e TTPa reflete o consumo dos fatores da coagulação, enquanto o TT se prolonga na hipofibrinogenemia e na presença de produtos da degradação da fibrina (PDFs). São exames amplamente disponíveis e sua realização seriada tem maior valor que seus resultados isolados, permitindo avaliar melhor a evolução da síndrome.

Fibrinogênio e PDFs - Em fases iniciais da CIVD, a dosagem de fibrinogênio plasmático pode permanecer normal ou mesmo elevada, por se tratar de uma proteína de fase aguda. A hipofibrinogenemia aparece em casos graves de CIVD. O aumento dos PDFs é, em geral, observado desde o início do quadro de CIVD. A quantificação de dímeros-D (um dos produtos da degradação da fibrina no plasma) é mais sensível que os ensaios de PDFs e tem um alto valor preditivo negativo para a presença de degradação intravascular da fibrina. Uma vez que o fibrinogênio é também degradado em regiões extravasculares, a elevação dos PDFs não implica necessariamente na presença de fibrinólise intravascular.

Exames que avaliam especificamente a ativação da coagulação [fibrinopeptídeo A (FPA), fragmento₁₊₂ da protrombina (F₁₊₂), fibrina solúvel e complexo trombina-antitrombina (TAT)] existem, mas ainda não se encontram facilmente disponíveis para a prática clínica. A dosagem dos anticoagulantes naturais (proteína C, proteína S e antitrombina) e fatores da coagulação (fator V e VIII) têm aplicação somente em casos específicos como, por exemplo, na diferenciação entre coagulopatia associada à insuficiência hepática e CIVD.

Diversos sistemas de *score* foram propostos na tentativa de permitir diagnóstico e acompanhamento precisos da CIVD, mas nenhum foi amplamente aceito. Em julho de 2001, o Subcomitê Científico de CIVD da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (*International Society on Thrombosis and Haemostasis - ISTH*) propôs um sistema que considera duas situações diferentes: CIVD fases I/II e CIVD plenamente manifesta. O diagnóstico de CIVD plenamente manifesta é baseado na aplicação de algoritmo de cinco passos com atribuição de pontos, cuja soma maior ou igual a cinco é compatível com o diagnóstico, levando-se em conta que uma pontuação menor não exclui o diagnóstico. A presença de uma doença de base sabidamente associada à síndrome é o primeiro passo do algoritmo e condição *sine qua non* para sua execução. Contagem de plaquetas, tempo

de protrombina, quantificação de fibrinogênio e PDFs são parâmetros avaliados. O subcomitê recomenda que o *score* seja calculado diariamente, a fim de que se caracterize a gravidade e a evolução do quadro. Durante o XVIII Congresso da Sociedade Internacional de Hemostasia em Trombose, em julho de 2002, foi feita a primeira avaliação do sistema proposto, com resultados encorajadores. Estudos mais amplos ainda são necessários para que se possa recomendar sua aplicação na prática clínica diária.

Evidências experimentais e clínicas que fundamentam o **tratamento** da CIVD ainda são escassas. É certo que o tratamento da doença de base é fundamental para o controle da CIVD. Medidas de “suporte”, como administração de fluídos, correção de distúrbios hidroeletrólíticos e do equilíbrio acidobase, suportes ventilatório e cardiocirculatório, podem ser necessárias. Medidas específicas para correção das alterações envolvidas nos mecanismos fisiopatológicos da CIVD são discutidas a seguir.

Anticoagulantes - O uso da heparina pode, pelo menos em parte, inibir a ativação da coagulação relacionada à septicemia e a outras causas. Estudos multicêntricos e bem controlados, que autorizem inequivocamente seu uso, ainda não existem, porém diversas evidências apontam para sua contribuição no sentido de evitar tromboembolismo em pacientes com CIVD. Doses profiláticas de heparina mostraram-se suficientes para isto. A heparinização plena deve ser reservada para pacientes com tromboembolismo ou situações de deposição extensa de fibrina, como *purpura fulminans* e isquemia acral. Nos casos em que se opte pela anticoagulação, tanto a heparina não fracionada como a heparina de baixo peso molecular podem ser administradas por via subcutânea ou endovenosa. Deve-se sempre considerar o risco de sangramento, associado a tal tratamento. Inibidores da

trombina, não dependentes da AT, como a hirudina, podem ser benéficos em pacientes com CIVD, porém não existem ainda estudos clínicos que autorizem o uso em tal situação.

Transfusão de plasma e plaquetas - A transfusão desses produtos não deve ser feita apenas com base em exames laboratoriais, mas, também, no quadro clínico do paciente. Não existem estudos bem controlados que provem a eficácia da transfusão “profilática” de plasma e plaquetas. A indicação se faz para pacientes com sangramento ou que serão submetidos a procedimentos invasivos. Reposição de concentrados de fatores da coagulação não está indicada.

Concentrado de inibidores da coagulação - Recentemente, demonstrou-se, num estudo clínico multicêntrico, duplo-cego e randomizado (PROWESS), que, em pacientes com septicemia grave e evidências de disfunção de múltiplos órgãos (choque circulatório, acidose, oligúria e hipoxemia), o uso da PC recombinante foi eficiente em diminuir a mortalidade, independente da idade, gravidade da doença, número de órgãos comprometidos, sítio da infecção ou tipo de organismo envolvido. A lógica envolvida nesse estudo é a tentativa de restauração das vias naturais de anticoagulação, o que parece ser um objetivo terapêutico interessante. Além de ser um anticoagulante natural, a PC promove fibrinólise, inibe inflamação e é um importante modulador desses processos em pacientes sépticos. Outros estudos, utilizando a proteína C, vêm sendo desenvolvidos, para avaliar sua eficácia de forma mais ampla, além do risco de sangramento envolvido no tratamento. A antitrombina também é um importante inibidor fisiológico da coagulação. Estudos, utilizando concentrados de antitrombina, ainda estão sendo realizados, porém os resultados obtidos, até o momento, não provaram sua eficácia a ponto de autorizar seu uso na rotina terapêutica de pacientes com CIVD.

PINTÃO MCT & GARCIA AA. Management of hemostatic disorders in the emergency room. **Medicina, Ribeirão Preto**, 36: 439-445, apr./dec.2003.

ABSTRACT- Coagulopathies are frequent in emergency rooms. This article reviews important aspects of diagnosis and treatment of hemophilias and disseminated intravascular coagulation (DIC).

UNITERMS - Hemostatic; disorders. Hemophilia. Disseminated Intravascular Coagulation.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- 1 - ARUN B & KESSLER CM. Clinical manifestations and therapy of hemophilias. In: COLMAN RW; HIRSH J; MARDER V & SALZMAN EW, eds. **Hemostasis and thrombosis: Basic principles and clinical practice**. 4th, JB Lippincott, Philadelphia, p. 815-824, 2001.
- 2 - BERNARD GR; VINCENT JL; LATERRE PF; LAROSA SP; DHAINAUT JF; LOPEZ-RODRIGUEZ A; STEINGRUB JS; GARBER GE; HELTERBRAND JD; ELY EW & FISHER CJ JR. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. **N Engl J Med** **344** (10): 699-709, 2001.
- 3 - FRANCO RF. Defeitos moleculares das hemofilias A e B. In: ZAGO MA; FALCÃO RP & PASQUINI R, eds. **Hematologia: Fundamentos e prática**, Editora Atheneu, São Paulo, p. 797-802, 2001.
- 4 - LEVI M & TEN CATE H. Disseminated intravascular coagulation. **N Engl J Med** **341** (8): 586-592, 1999.
- 5 - MINISTÉRIO DA SAÚDE/COSAH. **Normas Técnicas para Tratamento da Hemofilia**. Brasília, p. 1-36, 1994.
- 6 - PINTÃO MCT & FRANCO RF. Coagulação intravascular disseminada. **Medicina**, Ribeirão Preto **34**: 282-291, 2001.
- 7 - TAYLOR JR FB; TOH CH; HOOTS WK; WADA H & LEVI M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. **Thromb Haemost** **86**: 1327-1330, 2001.
- 8 - TEN CATE H; SCHOENMAKERS SHHF; FRANCO RF; TIMMERMAN JJ; GROOT AP; SPEK CA & REITSMA PH. Microvascular coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. **Crit Care Med** **29** (7): S95-98, 2001. Suppl.
- 9 - VILLAÇA PR; CARNEIRO JDA & D'AMICO EA. Hemofilias. In: ZAGO MA; FALCÃO RP & PASQUINI R, eds. **Hematologia: Fundamentos e prática**, Editora Atheneu, São Paulo, p. 803-818, 2001.