



Síndrome Coronariana Aguda com intervenção coronariana percutânea em paciente com hemofilia

Acute Coronary Syndrome with percutaneous coronary intervention in a patient with hemophilia

Síndrome Coronario Agudo con intervención coronaria percutánea en un paciente con hemofilia

Mylla Pires Pinheiro Borges¹, Luciana Gonçalves de Oliveira¹, Nina Pinto Monteiro Rocha¹, Paula Amador Gomes da Silva¹, Cauã Leal do Espírito Santo², Daniel Garcia da Gama Alves², Nathalya Beatriz Macedo Simões³, Juliana de Sousa Tavares², Bruna Pantoja de Mendonça Dias³.

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso bem-sucedido de Hemofilia associado à Doença Arterial Coronariana com indicação de intervenção coronariana percutânea. **Detalhamento de caso:** Trata-se de relato de caso, em que foi avaliado um paciente homem portador de Hemofilia A admitido no pronto-atendimento com angina instável. Foi realizado cateterismo que evidenciou lesões em artérias coronárias descendente anterior e circunflexa. Pelo risco de sangramento do paciente, o caso foi discutido em conjunto com a hematologia. Optou-se por realizar a intervenção coronária percutânea, com administração de Concentrado de Fator VIII no pré-operatório e reposição continuada durante a internação. O paciente realizou terapia dupla com AAS e Ticagrelor por 1 mês após a cirurgia. **Considerações finais:** As doenças cardiovasculares são de difícil manejo em pacientes hemofílicos, pela necessidade de conciliar a terapia antitrombótica com o elevado risco de sangramento. A falta de diretrizes específicas torna o manejo desses casos ainda mais complexo. Para isso, a avaliação é feita em conjunto, com médicos cardiologistas e hematologistas.

Palavras-chave: Hemofilia, Doença Arterial Coronariana, Intervenção Coronariana Percutânea.

ABSTRACT

Objective: To report a successful case of hemophilia associated with coronary artery disease with an indication for percutaneous coronary intervention. **Case details:** This is a case report in which a male patient with hemophilia A was admitted to the emergency department with unstable angina. Catheterization revealed lesions in the anterior descending and circumflex coronary arteries. Due to the patient's risk of bleeding, the case was discussed with the hematology department. The decision was made to perform percutaneous coronary intervention, with preoperative administration of Factor VIII concentrate and continued replacement during hospitalization. The patient underwent dual therapy with ASA and ticagrelor for 1 month after surgery. **Final considerations:** cardiovascular diseases are difficult to manage in hemophiliac patients, due to the need to reconcile antithrombotic therapy with the high risk of bleeding. The lack of specific guidelines makes the management of these cases even more complex. For this reason, the evaluation is carried out jointly with cardiologists and hematologists.

Keywords: Hemophilia, Coronary Artery Disease, Percutaneous Coronary Intervention.

¹Hospital do Coração do Pará (HCOR), Belém – PA.

²Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém – PA.

³Centro Universitário do Pará (CESUPA), Belém – PA.

RESUMEN

Objetivo: Comunicar un caso exitoso de hemofilia asociada a enfermedad coronaria con indicación de intervención coronaria percutánea. **Detalles del caso:** Se trata de un caso clínico en el que un paciente varón con hemofilia A ingresó en el servicio de urgencias con angina inestable. El cateterismo reveló lesiones en las arterias coronarias descendente anterior y circunfleja. Debido al riesgo de hemorragia del paciente, se discutió el caso junto con hematología. Se decidió realizar una intervención coronaria percutánea, con administración preoperatoria de concentrado de factor VIII y reposición continuada durante la hospitalización. La paciente recibió tratamiento doble con AAS y ticagrelor durante 1 mes después de la intervención. **Consideraciones finales:** Las enfermedades cardiovasculares son difíciles de tratar en pacientes hemofílicos, debido a la necesidad de conciliar el tratamiento antitrombótico con el alto riesgo de hemorragia. La falta de guías específicas hace aún más complejo el manejo de estos casos. Por este motivo, la evaluación se realiza conjuntamente con cardiólogos y hematólogos.

Palabras clave: Hemofilia, Enfermedad arterial coronaria, Intervención coronaria percutánea.

INTRODUÇÃO

A hemofilia é uma doença hereditária anticoagulante, na qual há a produção ausente ou ineficiente de fatores de coagulação sanguínea (VRABIC ACA, et al., 2012). Essa coagulopatia acomete a população em geral, com frequência de 1 para cada 10.000 nascidos vivos, com predominância nos homens (ALCÂNTARA ALM, 2019).

A doença se manifesta por hematomas facilmente adquiridos e sangramentos espontâneos, sintomas que variam de acordo com a gravidade da doença, a qual depende da quantidade dos fatores de coagulação circulantes, sendo: grave (< 1%); moderada (1% - 5%) e leve (> 5%). Para quadros mais graves, os episódios de hemorragia são mais frequentes e sem uma causa adquirida, em moderados, são ocasionais e ocorrem por traumas menores e cirurgias; e em leves, somente por traumas graves ou procedimentos cirúrgicos (RIBEIRA JQPS, et al., 2021; SRIVASTAVA A, et al., 2020). No que se refere à terapêutica, de acordo com Ferreira AA, et al. (2014), a reposição de fatores de coagulação é eficaz para a prevenção de sangramentos.

Devido ao seu aspecto hipocoagulante característico, especulou-se que a hemofilia poderia oferecer certo grau de proteção contra eventos trombóticos, como infarto do miocárdio (IAM) ou acidente vascular encefálico isquêmico (AVCI). Entretanto, o estudo de Faghmous I, et al. (2021) apontou que não há diferença significativa na incidência de IAM entre pacientes com e sem a doença, indicando que indivíduos hemofílicos também são suscetíveis a desenvolverem tais eventos.

Nesse sentido, as doenças cardiovasculares são uma das maiores causas mortalidade no mundo, sendo o infarto agudo do miocárdio a sua principal patologia. Um grande número dos casos de infarto está associado à Doença Arterial Coronariana (DAC), uma condição clínica em que os vasos coronarianos estão ocluídos total ou parcialmente por uma placa aterosclerótica, a qual pode se romper, formando um trombo (MEDEIROS TLF, et al., 2018).

Seguindo essa linha de raciocínio, os pacientes hemofílicos com DAC possuem o risco de evoluir para um IAM a partir do rompimento de uma placa e consequente formação de um trombo, haja visto que não possuem fatores de proteção para a ocorrência desse evento (FAGHMOUS I, et al., 2021).

Em relação ao tratamento cirúrgico, os eventos ateroscleróticos responsáveis pelo infarto são passíveis de duas intervenções: a revascularização miocárdica e a angioplastia. Segundo Wiviott SD, et al. (2007), a angioplastia, ou intervenção percutânea, quando combinada com terapias de antiagregação plaquetária, resulta em taxas notavelmente reduzidas de eventos trombóticos e isquêmicos, porém com risco aumentado de sangramentos fatais. É perceptível que o manejo do paciente hemofílico com DAC torna-se um desafio, em decorrência da necessidade de conciliar a terapia de antiagregação, para evitar a ocorrência de trombose após a intervenção percutânea, com o risco de hemorragia, o qual é elevado por conta da hemofilia e encontra-se aumentado pela utilização de fármacos antiagregantes plaquetários. Dessa forma, o objetivo

deste estudo foi relatar um caso bem-sucedido de Hemofilia associado à Doença Arterial Coronariana com indicação de intervenção coronariana percutânea em paciente atendido em um hospital particular em Belém do Pará.

DETALHAMENTO DO CASO

Trata-se de um relato de caso aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade do Estado do Pará (UEPA), sob número do Certificado de Apresentação e Apreciação Ética (CAAE) 0817723.0.0000.5174 e com parecer da Plataforma Brasil de número 6.249.658. O relato foi realizado na enfermaria de cardiologia de um hospital particular em Belém do Pará. A concordância do paciente foi registrada pelo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Paciente do sexo masculino, 81 anos, com diagnóstico de Hemofilia tipo A. Possuía hipertensão, doença renal crônica e doença pulmonar obstrutiva crônica, com histórico de aneurisma da aorta abdominal, litíase biliar e câncer de próstata tratado com quimioterapia em 2007. Realizou Nefrectomia Renal Esquerda devido a um câncer renal em 2015.

Procurou atendimento no serviço de saúde no dia 16 de janeiro de 2023 com queixa de dor precordial em aperto com irradiação para membro superior esquerdo, evoluindo há 4 dias, com piora seguida de cansaço, suor frio e mal-estar.

À admissão, apresentou os seguintes sinais vitais: saturação de oxigênio (SatO₂) de 97% ao ar ambiente, pressão arterial sistólica de 120 mmHg, pressão arterial diastólica de 60 mmHg e frequência cardíaca de 67 batimentos por minuto (BPM). Foi solicitado o exame para dosagem de necrose cardíaca, o qual não apresentou alterações. O paciente apresentou melhora da dor após analgesia.

O paciente foi internado e realizou cateterismo cardíaco no dia 18 de janeiro. O procedimento foi realizado via artéria radial direita. Na coronariografia, foi observada uma lesão de 99% em terço proximal e médio de artéria descendente anterior e lesão de 90% em terço médio do primeiro ramo marginal da artéria circunflexa. O paciente referiu angina a cada injeção de contraste, porém nenhuma alteração eletrocardiográfica concomitante foi observada.

Figura 1 - Exame de cateterismo cardíaco indicando lesões em artérias coronárias.



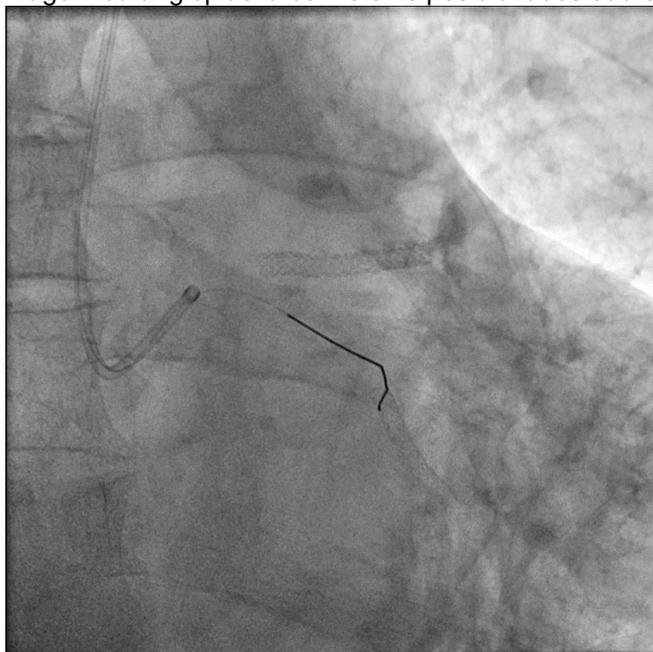
Fonte: Borges MPP, et al., 2023.

O caso era passível de intervenção coronária percutânea, bem como de cirurgia de revascularização miocárdica, entretanto, devido à condição hemofílica do paciente, tornou-se necessária discussão com a hematologia acerca da relação risco/benefício de tais procedimentos. Devido à gravidade de sua condição, foi optado pela transferência para o Centro de Terapia Intensivo (CTI). No CTI, foi administrado o fator VIII de coagulação (CF VIII), conforme protocolo do Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

O paciente recebeu a avaliação da hematologia no dia 19/01/2023, e, em decorrência da condição hemolítica, associada a um alto risco de sangramento, optou-se pela realização da Angioplastia Coronária guiada por imagem intracoronária, a fim, também, de diminuir o uso de contraste. Para reduzir o risco de hemorragia, foi recomendada a infusão de Fator VIII da seguinte maneira: CF VIII 25.000 UI EV imediatamente antes da angioplastia, CF VIII 750 UI EV de 12/12h por 3 dias após o procedimento e CF VIII 750 UI 1x/dia EV até o 7º dia, com o tempo de infusão de 10 mL/min.

A angioplastia foi realizada no dia 21/01/2023, com intervenção na Artéria Coronária Descendente Anterior e no Primeiro Ramo Marginal da Artéria Coronária Circunflexa, sendo implantado um Stent Farmacológico Ultimaster. A administração de Fator VIII foi feita 15 minutos antes do procedimento.

Figura 2 - Imagem da angioplastia com stents posicionados sobre as artérias.



Fonte: Borges MPP, et al., 2023.

Posteriormente, foi feita uma dupla antiagregação plaquetária com AAS e Ticagrelor por 1 mês, tempo recomendado levando em consideração o alto risco de hemorragia. Após esse período, foi indicada a interrupção do clopidogrel e a manutenção do AAS. Foi mantida a administração de fator VIII após o ato operatório, seguindo as recomendações da hematologia.

Durante o período da internação, não foram observados eventos hemorrágicos. No dia 22/03/2023, o paciente apresentou função renal alterada, com creatinina em 1,40 mg/dL, e alteração dos Marcadores de Necrose Miocárdica (MNM), porém o valor da creatinina voltou à normalidade no dia seguinte, assim como o valor dos MNM após 2 dias.

O paciente recebeu alta no dia 01/02/2023, com melhora significativa após a realização do procedimento. Receitou-se AAS 100mg 1x ao dia e Ticagrelor 90mg 2x ao dia por 30 dias, além das medicações de uso contínuo: Bisoprolol 2,5mg 1x/dia, Soanza CR 35mg 2x/dia e Rosuvastatina 20mg 1 comprimido após o jantar. Recomendou-se o retorno com o hematologista 7 dias após a alta.

DISCUSSÃO

A Hemofilia é uma doença hereditária de caráter recessivo predominantemente ligada ao gene X. Sua principal característica é a redução na capacidade coagulativa do organismo, fazendo com que seus portadores sejam mais vulneráveis a cortes e a outras lesões. Nesse sentido, hemofílicos estão em maior risco de sangramentos em intervenções cirúrgicas, o que frequentemente dificulta o tratamento de várias doenças que podem vir a atingir o indivíduo (PATHAK N, et al., 2020).

A doença tem 2 tipos principais, que se diferenciam pelo fator coagulante afetado. A hemofilia B é a mais comum entre as duas, sendo cerca de 5 vezes mais frequente, sendo definida pelos baixos níveis de fator IX. O tipo A, por sua vez, é definido pela relativa ausência de fator VIII. Seus sintomas mais característicos são episódios de sangramento espontâneo externo e interno e longo tempo de cicatrização, em manifestações mais severas encontra-se associada a complicações como hemartrose e hemorragia intracraniana (NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE, 2013).

De acordo com Ricardo IA, et al. (2017), as opções terapêuticas para essa doença obtiveram notável avanço ao longo dos anos, principalmente com a disponibilidade de concentrados de fator VIII, os quais são eficazes para prevenir e tratar os episódios hemorrágicos. Essa evolução possibilitou uma maior longevidade a esses pacientes, a qual foi acompanhada do surgimento de doenças crônicas associadas ao envelhecimento, como as doenças cardiovasculares (DE RAUCOURT E, et al., 2015). Embora haja postulações na literatura acerca de um possível efeito protetor para as doenças cardiovasculares a partir do estado de hipocoagulabilidade dos pacientes hemofílicos, estudos apontam para uma prevalência, no mínimo, igual delas entre pacientes com hemofilia em relação à população geral (FRANCHINI M, et al., 2023). No Brasil, há uma redução da mortalidade da hemofilia, entretanto, há também um aumento da mortalidade por DCV entre pacientes com essa doença (CAMELO RM, et al., 2023).

As Doenças Arteriais Coronarianas (DAC) são um grupo de doenças cardiovasculares caracterizado por uma redução no fluxo sanguíneo das artérias coronárias, que irrigam o coração. Atualmente, são a principal causa de morte cardiovascular no Brasil e no mundo (SILVEIRA EL, et al., 2018). De acordo com Blanke OAB e Vara MFF (2019), a sua principal causa é o surgimento de placas ateroscleróticas, pelo acúmulo de colesterol de baixa densidade (LDL) na túnica íntima das artérias, sendo o prognóstico pior caso esse processo ocorra nos principais ramos das coronárias. Conseqüentemente, há diminuição do lúmen dos vasos, reduzindo a passagem de sangue oxigenado. Este processo gradual é conhecido como aterosclerose. A instabilidade da placa acarreta uma síndrome coronariana aguda (SCA), podendo provocar isquemia do miocárdio. Os sintomas e a intensidade da SCA tendem a variar de acordo com o paciente, porém angina e dispneia são os achados mais comuns e que geralmente sinalizam a possibilidade de uma complicação cardíaca (NICOLAU JC, et al., 2021).

A divisão das doenças isquêmicas do coração obedece à classificação quanto à estabilidade do paciente, sendo: angina estável e síndromes coronarianas agudas (SCA), e ainda nesta última, tem-se a angina instável, o infarto com supradesnivelamento de ST e o infarto sem supradesnivelamento de ST. Entende-se, assim, a gravidade deste quadro, visto que o tratamento e a adequação do paciente à terapia variam quanto à classificação, principalmente, do infarto apresentado (AGEWALL S, 2008).

O tratamento padronizado para pacientes com SCA requer medicamentos antiplaquetários e anticoagulantes, além de procedimentos invasivos como a intervenção coronariana percutânea (ICP), com o uso de stents convencionais ou farmacológicos, ou cirurgias cardíacas com enxerto, o que gera um risco aumentado de sangramento de longa duração. Dessa maneira, o manejo da SCA em pacientes hemofílicos pode ser um desafio, pela necessidade de conciliar a terapia com o risco de hemorragia, sobretudo pelo fato de não haver diretrizes específicas para essa condição (FERRARIS VA, et al., 2015). Conforme Kroll PNC e Carvalho VN (2022), o aumento do número de estudos sobre a realização de ICP em pacientes hemofílicos sugere a possibilidade de efetivação desse procedimento com as mesmas estratégias antitrombóticas e os métodos de prevenção de sangramento dos não hemofílicos, inclusive em pacientes com infarto agudo do miocárdio, desde que recebam antes o fator de coagulação.

A ICP primária é indicada para pacientes que com infarto agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento de segmento ST (IAMCSST) apresentado dentro de 12 horas, independente da condição da hemofilia. Caso apresente-se após 12 horas, o paciente é tratado seguindo as recomendações para pacientes com Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem supradesnívelamento de ST (IAMSSST), não sendo recomendada a realização da ICP primária. (MANNUCCI PM e MAUSER-BUNSCHOTEN EP, 2010). Com base nisso, o paciente foi classificado com uma angina instável, pela dor precordial não acompanhada de alterações no ECG e nas enzimas cardíacas, e foi tratado de acordo com as recomendações para esse grupo, por meio da cirurgia eletiva.

A intervenção percutânea possui a ocorrência de sangramento como possível complicação, sendo que a maioria ocorre quando é utilizado o acesso femoral, enquanto o acesso radial apresenta mais segurança para prevenir essa complicação, sendo recomendado para pacientes que já possuem risco elevado de sangramento (SCHUTGENS REG, et al., 2009). Além disso, deve-se considerar a utilização de Stents farmacológicos, visto que os mais recentes foram desenvolvidos com o intuito de reduzir a duração da terapia de antiagregação plaquetária (TAP) dupla, o que seria eficaz em indivíduos hemofílicos.

Ademais, estudos que avaliaram a ICP em pacientes hemofílicos apontam para uma possibilidade de efetividade desse procedimento com as mesmas estratégias antitrombóticas e os métodos de prevenção de sangramento dos não hemofílicos, inclusive em pacientes com infarto agudo do miocárdio, desde que recebam antes o fator de coagulação (KROLL PNC E CARVALHO VN, 2020).

Em caso de pacientes de alto risco de sangramento, de acordo com o estudo de Valgimigli M, et al. (2021), a terapia dupla pode ser reduzida para o período de 1 mês, de modo a reduzir o risco de hemorragias em relação ao tratamento por 12 meses, sem alterar a segurança e a efetividade da intervenção percutânea. Nesse sentido, o paciente relatado realizou a cirurgia pelo acesso radial, seguindo as recomendações, e utilizou um stent farmacológico, tendo em vista a disponibilidade e a possibilidade de diminuição do tempo de TAP. Além disso, pelo elevado risco de sangramento, a equipe de cardiologia do hospital optou, em consenso, pela manutenção da terapia dupla pelo período de um mês.

Para evitar a formação de trombos durante e após a cirurgia, é recomendada a terapia antitrombótica com: Heparina não-fractionada 70 U/kg seguida de 400 U/kg/dia por 48h, AAS com dose de ataque de 325mg seguida de 80mg/dia por 4 semanas e Clopidogrel com dose de ataque de 600mg seguida de 75mg/dia por 4 semanas. A terapia dupla não deve ser mantida por mais de 1 mês, devido ao risco de hemorragia do paciente com hemofilia. Por isso, após as 4 semanas, é utilizada somente a aspirina com uso contínuo (FERRARIS VA, et al., 2015). No Brasil, os medicamentos antiagregantes estão disponíveis nas doses de 100mg para o AAS e 90mg para o ticagrelor, sendo estes receitados para o paciente. O ticagrelor foi a medicação de escolha pelo efeito antiagregante mais potente, tendo em vista o alto risco de trombose do paciente.

Além disso, é recomendada a administração de Fator VIII no pré-operatório de procedimentos cirúrgicos, de modo a diminuir o risco de sangramento durante a cirurgia. Os níveis plasmáticos variam de acordo com o porte da intervenção. Para cirurgias de grande porte, esses níveis devem estar entre 80-100% no pré-operatório, com valores máximos diferentes no pós-operatório que variam junto à duração da terapia de reposição.

Entretanto, não há especificações para a intervenção percutânea (SRIVASTAVA A, et al., 2020). No presente estudo, o fator VIII foi repostado após a avaliação do paciente por uma hematologista. A reposição foi feita imediatamente antes da ICP e mantida após a cirurgia por um período de 10 dias, o que resultou em uma evolução sem ocorrência de manifestações hemorrágicas

O manejo adequado desses pacientes requer uma avaliação individualizada e personalizada, levando em consideração a gravidade da hemofilia A, a extensão da doença coronariana e outros fatores de risco cardiovasculares. Pela ausência de diretrizes e de ensaios randomizados, essa avaliação deve ser feita em conjunto. Assim, evidencia-se a necessidade de uma abordagem cuidadosa e multidisciplinar, com a colaboração entre hematologistas e cardiologistas para equilibrar os riscos de sangramento e os benefícios

do tratamento antitrombótico. O paciente relatado evoluiu no pós-operatório sem hemorragias ou qualquer outra complicação decorrente da cirurgia, o que indica a possibilidade de tratar indivíduos hemofílicos com as mesmas intervenções de doentes não hemofílicos, desde que sejam adequadamente avaliados e monitorados. Por fim, são necessários estudos adicionais para identificar as melhores condutas para a interação entre a coagulação deficiente e a doença cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. AGEWALL S. Acute and stable coronary heart disease: different risk factors. *European Heart Journal*. 2008; 29(16): 1927-1929.
2. ALCANTARA ALM. Hemofilia: fisiopatologia e tratamento. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina). Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Brasília. 2019; 23.
3. BLANKE AOB, VARA MFF. Doença arterial coronariana e exercício físico: uma revisão de literatura. *Cad Saúd e Desen*. 2019; 14(8): 50-72.
4. CAMELO RM, et al. Escores de Risco Cardiovascular entre Adults Assintomáticos com Hemofilia. *Arq. Bras. Cardiol*. 2023; 9(120): e20230004.
5. DE RAUCOURT E, et al. Prevention and treatment of atherosclerosis in haemophilia - how to balance risk of bleeding with risk of ischaemic events. *Eur J Haematol*. 2015; 94(77): 23-29.
6. FAGHMOUS I, et al. Estimating the risk of thrombotic events in people with congenital hemophilia A using US claims data. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2021; 10(18): 1323-1336.
7. FERRARIS VA, et al. Consensus Review of the Treatment of Cardiovascular Disease in People With Hemophilia A and B. *Cardiology in Review*. 2015; 23(2): 53-68.
8. FERREIRA AA, et al. Hemophilia A in Brazil - epidemiology and treatment developments. *J Blood Med*. 2014; 5(1): 175-184.
9. FRANCHINI M, et al. How we manage cardiovascular disease in patients with hemophilia. *Journal List*. 2023; 108(7): 1748-1757.
10. KROLL PNC e CARVALHO VN. Paciente hemofílico com doença arterial coronariana em pré-operatório de transplante de fígado. *J Transcat Intervent*. 2022; 30: eA20210042.
11. MALE C, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica*. 2021; 106(1): 123-129.
12. MANNUCCI PM e MAUSER BUNSCHOTEN EP. Cardiovascular disease in haemophilia patents: a contemporary issue. *Haemophilia*. 2010; 16(3): 58-66.
13. MEDEIROS TLF, et al. Mortalidade por infarto agudo do miocárdio. *Rev enferm UFPE on line*. 2018; 12(2): 565-572.
14. NICOLAU JC, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST. *Arq. Bras. Cardiol*. 2021; 1(117): 181-264.
15. PATHAK N, et al. Total knee arthroplasty in hemophilia A. *Arthroplast Today*. 2020; 6(1): 52-58.
16. RIBEIRA JPQS, et al. Aspectos genéticos da hemofilia A. Revisão de literatura. *Brazil Journal of Development*. 2021; 7(5): 48349-48362.
17. RICARDO IA, et al. Síndrome coronária aguda em doente com hemofilia A grave: decisões difíceis. *Rev Port Card*. 2021; 40(12): 985.e1-985.e5.
18. SCHUTGENS REG, et al. Treatment of ischaemic heart disease in haemophilia patients: an institutional guideline. *Haemophilia*. 2009; 15: 952-958.
19. SILVEIRA EL, et al. Prevalência e distribuição de fatores de risco cardiovascular em portadores de doença arterial coronariana no Norte do Brasil. *Ver Fac Ciênc Méd Sorocaba*. 2018; 3(20): 167-173.
20. SRIVASTAVA A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. *Haemophilia*. 2020; 26(6): 158.
21. VALGIMIGLI M, et al. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med*. 2021; 385: 1643-1655.
22. VRABIC ACA, et al. Dificuldades para enfrentar sozinho as demandas do tratamento: vivências do adolescente hemofílico. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2012; 25(2): 204-210.
23. What Are Bleeding Disorders. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/bleeding-disorders>. Acesso em 10 de agosto de 2023.
24. WIVIOTT SD, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357(20): 2001-2015.
25. WONG ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nature Reviews Cardiology*. 2014; 11(5): 276-289.