

HEMOFILIA A E DESAFIOS NO MANEJO CLÍNICO E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS COM EMICIZUMABE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

HEMOPHILIA A AND CHALLENGES IN CLINICAL MANAGEMENT AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES WITH EMICIZUMAB: A LITERATURE REVIEW

Ana Carolina Vasques Ribeiro; Prof.º. Me. Thiago de Arruda Souza

Ana Carolina Vasques Ribeiro – Curso de Graduação em Biomedicina – graduanda do 4º ano
anah.carolinavrib@gmail.com – Santos, SP – Brasil;

Prof.º. Me. Thiago de Arruda Souza – Mestre em Clínica Médica – docente da UNILUS
thiagobiomedarruda@gmail.com – Santos, SP – Brasil.

Resumo

A hemofilia A é uma coagulopatia hereditária ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência do fator VIII, resultando em episódios hemorrágicos recorrentes que comprometem a qualidade de vida dos pacientes. O tratamento convencional baseia-se na reposição do fator deficiente, mas sua eficácia pode ser limitada pelo desenvolvimento de inibidores. Este estudo descreve as etapas de diagnóstico, monitoramento e terapias emergentes, com ênfase no emicizumabe, avaliando sua eficácia na redução de episódios hemorrágicos, impacto na qualidade de vida e desafios de implementação clínica. Os resultados evidenciam redução significativa das taxas de sangramento, consequentemente melhora da qualidade de vida com terapias inovadoras, incluindo agentes de ação prolongada e terapias não baseadas em fator, representando avanço no manejo e na adesão ao tratamento da hemofilia A.

Palavra-chave: Hemofilia A, deficiência do fator VIII, episódios hemorrágicos, Emicizumabe, tratamento, manejo, terapias inovadoras, profilaxia

Abstract

Hemophilia A is an X-linked hereditary coagulopathy characterized by factor VIII deficiency, resulting in recurrent bleeding episodes that compromise patients' quality of life. Conventional treatment is based on factor replacement, but its efficacy can be limited by the development of inhibitors. This study describes the steps of diagnosis, monitoring, and emerging therapies, with an emphasis on emicizumab, evaluating its effectiveness in reducing bleeding episodes, consequently impact on quality of life, and challenges in clinical implementation. The results show a significant reduction in bleeding rates and a marked improvement in quality of life with innovative therapies, including long-acting agents and non-factor-based treatments, representing an advance in the management of hemophilia A and improving treatment adherence.

Keywords: Hemophilia A, Factor VIII deficiency, bleeding episodes, Emicizumab, treatment, management, innovative therapies, prophylaxis

1. Introdução

A hemofilia é um distúrbio genético da coagulação sanguínea caracterizado pela deficiência dos fatores VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B), essenciais para a formação do coágulo sanguíneo. A hemofilia A é a forma mais comum, sendo causada por mutações no gene F8, localizado no cromossomo X. Essa condição afeta predominantemente indivíduos do sexo masculino, enquanto mulheres portadoras podem apresentar sintomas leves ou ser assintomáticas. No Brasil, estima-se que cerca de 10.000 pessoas convivam com a hemofilia A, segundo registros do Ministério da Saúde. A gravidade da doença é classificada com base na atividade residual do fator VIII no plasma: leve (5-40%), moderada (1-5%) e grave (<1%). Entre os principais sinais e sintomas estão sangramentos prolongados, que podem ocorrer após traumas ou procedimentos cirúrgicos, além de hemorragias espontâneas em articulações, músculos e órgãos internos. A recorrência desses episódios pode levar a complicações como artropatia hemofílica, impactando significativamente a mobilidade e a qualidade de vida dos pacientes (Mahlangu et al., 2018).

O tratamento da hemofilia A tem sido tradicionalmente baseado na reposição do fator VIII por infusão intravenosa. Entretanto, o desenvolvimento de inibidores contra o fator VIII compromete a eficácia dessa abordagem em muitos pacientes, exigindo terapias alternativas (Peyvandi et al., 2016). Nesse contexto, o emicizumabe surgiu como uma importante inovação terapêutica. Esse anticorpo monoclonal atua como um substituto funcional do fator VIII, promovendo a coagulação de forma independente da presença de inibidores. Diferente das infusões frequentes do fator VIII, o emicizumabe é administrado por via subcutânea, em doses semanais, quinzenais ou mensais, proporcionando maior comodidade e adesão ao tratamento. Além disso, estudos demonstram que o uso do emicizumabe reduz significativamente a frequência de episódios hemorrágicos, inclusive em pacientes sem inibidores, ampliando seu potencial terapêutico (Pipe et al., 2019).

Apesar dos avanços proporcionados pelo emicizumabe, desafios ainda persistem no manejo da hemofilia A. O alto custo do medicamento é um dos principais obstáculos para sua ampla implementação, especialmente em países com recursos limitados. Além disso, a resposta ao tratamento pode variar entre os pacientes, exigindo um acompanhamento rigoroso para monitorar a eficácia e segurança do emicizumabe em longo prazo (Young et al., 2016). Outro aspecto relevante é a dificuldade na padronização do método de análise laboratorial dos pacientes que utilizam essa terapia, que é igualmente fundamental para garantir um manejo adequado da doença.

2. Objetivo

Primário:

- Avaliar o impacto do emicizumabe em pacientes com hemofilia A, analisando sua eficácia na redução de episódios hemorrágicos.

Secundário:

- Descrever as etapas de diagnóstico, monitoramento e pesquisas de inibidores da Hemofilia A.
- Revisar a fisiopatologia da hemofilia A e os principais sinais clínicos associados à deficiência de fator VIII.
- Discutir os desafios atuais no manejo da hemofilia A, incluindo adesão ao tratamento.
- Descrever quais os métodos laboratoriais de monitoramento terapêutico.

3. Metodologia

A pesquisa bibliográfica foi realizada entre os meses de dezembro de 2024 e julho de 2025 em bases de dados eletrônicas de acesso acadêmico, incluindo PubMed, SciELO, Web of Science e Google Scholar, utilizando descritores em português e inglês, tais como *Hemophilia A*, *Factor VIII deficiency*, *bleeding episodes*, *Emicizumab*, *treatment*, *management*, *prophylaxis*. A seleção dos artigos considerou publicações nos últimos 10 anos, priorizando estudos clínicos, ensaios controlados, revisões sistemáticas e diretrizes internacionais. Artigos conceituais acima de 10 anos foram também relacionados.

Foram incluídos estudos que abordassem especificamente: (i) a fisiopatologia da hemofilia A e os mecanismos relacionados aos episódios hemorrágicos; (ii) métodos laboratoriais de detecção e monitoramento do fator VIII; (iii) terapias tradicionais e inovadoras, com destaque para o emicizumabe; e (iv) impacto clínico, segurança e eficácia das abordagens terapêuticas. Artigos que não apresentavam relevância direta ao tema ou que estavam fora do escopo temporal estabelecido foram excluídos da análise.

A coleta e análise dos dados seguiram critérios de leitura crítica, síntese de informações e comparação entre os achados de diferentes estudos, visando identificar consensos, divergências e lacunas na literatura. A apresentação dos resultados foi estruturada de forma temática, permitindo discutir a hemofilia A como um todo, os episódios hemorrágicos, os métodos laboratoriais de avaliação do fator VIII e a relevância do emicizumabe como terapia emergente, proporcionando uma visão abrangente e atualizada sobre o manejo da doença.

O levantamento foi feito com as seguintes palavras-chaves: Hemofilia A; Terapêutica; Emicizumabe; Taxa Anualizada de Sangramento

4. Desenvolvimento

4.1. Fisiopatologia e Classificação da Hemofilia A

A hemofilia A é uma desordem hemorrágica hereditária ligada ao cromossomo X, causada por mutações no gene F8, responsável pela codificação do fator VIII (FVIII), uma glicoproteína fundamental no processo de coagulação sanguínea. Trata-se da forma mais comum de hemofilia, representando entre 85% e 90% dos casos em todo o mundo. A incidência estimada é de aproximadamente 1 em cada 5.000 nascimentos do sexo masculino, uma vez que indivíduos do sexo feminino, por possuírem dois cromossomos X, são geralmente portadores assintomáticos. A forma hereditária constitui a maioria dos casos, embora mutações esporádicas também possam ocorrer.

O FVIII é sintetizado predominantemente pelas células endoteliais do fígado e circula no plasma ligado ao fator de von Willebrand (vWF), que o estabiliza e impede sua degradação prematura. Em situações de dano vascular, inicia-se a cascata de coagulação, um processo dinâmico e complexo que envolve a interação sequencial de diversos fatores plasmáticos em três vias principais: intrínseca, extrínseca e comum. De acordo com a Figura 1, o FVIII atua na via intrínseca e, quando ativado (FVIIIa), dissocia-se do vWF e se associa ao fator IXa (FIXa), em presença de cálcio (Ca^{2+}) e fosfolípidios da superfície plaquetária, formando o complexo tenase intrínseco. Este complexo acelera em até mil vezes a conversão do fator X (FX) em sua forma ativa, Xa, um passo essencial para a produção de trombina (fator IIa) (Wolberg et al., 2021). A geração de trombina é um ponto central da cascata de coagulação, pois essa enzima não apenas converte o fibrinogênio em fibrina — elemento estrutural que confere estabilidade ao coágulo — como também ativa os fatores V, VIII e XI, promovendo uma retroalimentação positiva que amplifica o processo de coagulação (Hoffman M; Monroe DM, 2015).

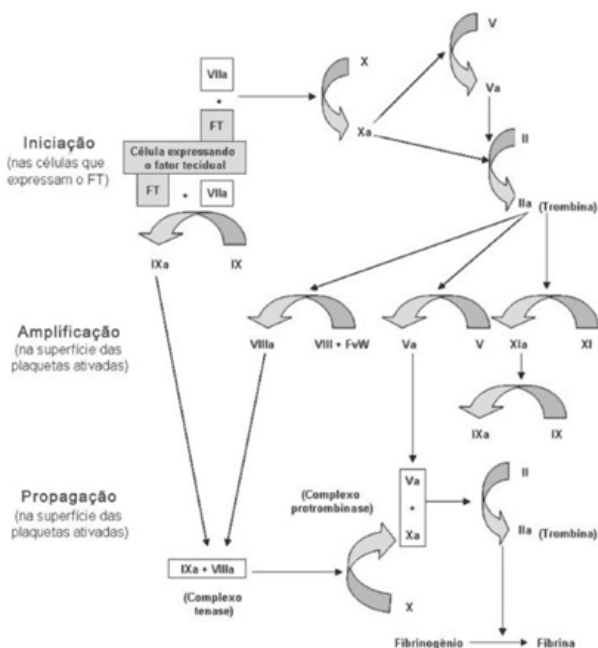


Figura 1 — Esquema ilustrativo da cascata de coagulação hemostática, segmentada em três fases funcionais: iniciação, amplificação e propagação. São evidenciados os principais fatores plasmáticos (XII, XI, IX, VIII, X, V, II) e os complexos enzimáticos tenase (VIIIa + IXa) e protrombinase (Xa + Va), responsáveis pela ativação

sequencial da trombina e subsequente formação de fibrina. Na hemofilia A, a deficiência congênita ou adquirida do fator VIII compromete a formação do complexo tenase intrínseco, resultando em redução da geração de trombina e formação inadequada do coágulo fibrinoso. Elaborado pelo autor Ferreira et al., 2010.

Na hemofilia A, a ausência ou disfunção do FVIII compromete diretamente a formação do complexo tenase intrínseco, levando à ativação ineficiente do FX. Como consequência, a geração de trombina é insuficiente, o que resulta em coágulos instáveis e propensos à dissolução precoce. A deficiência dessa fase crítica da cascata hemostática não apenas prejudica a formação da rede de fibrina, como também reduz a ativação de outros cofatores essenciais, agravando ainda mais a falha no controle do sangramento.

Clinicamente, os sintomas da hemofilia A estão diretamente relacionados ao grau de deficiência do FVIII. Pacientes com atividade plasmática inferior a 1% são classificados como portadores de hemofilia grave, geralmente apresentando sangramentos espontâneos, particularmente em articulações (hemartroses), músculos profundos e tecidos moles. Aqueles com níveis entre 1% e 5% são considerados casos moderados, e os que apresentam níveis entre 5% e 40% são considerados casos leves, manifestando sangramentos geralmente associados a traumas ou procedimentos invasivos (Srivastava et al., 2020). A recorrência de sangramentos articulares, típica nos quadros graves, pode levar a complicações ortopédicas crônicas, como sinovite e artropatia hemofílica, que comprometem significativamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados.

A compreensão aprofundada desse mecanismo é essencial para o diagnóstico, monitoramento e desenvolvimento de estratégias terapêuticas específicas para essa coagulopatia hereditária.

4.2. Diagnóstico Laboratorial e Diferencial

O diagnóstico laboratorial da hemofilia A requer uma abordagem sistemática e criteriosa, iniciando-se por exames de triagem e, posteriormente, avançando para testes específicos que possibilitam a confirmação diagnóstica e a diferenciação frente a outras coagulopatias hereditárias. Inicialmente, são solicitados exames como o Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa), o Tempo de Protrombina (TP) e a contagem de plaquetas. O TTPa costuma estar prolongado nos pacientes com hemofilia A, uma vez que essa condição decorre de uma deficiência funcional da via intrínseca da coagulação, na qual o fator VIII exerce papel essencial como cofator. Apesar disso, o TTPa isoladamente não é diagnóstico, sendo apenas um indicativo da necessidade de investigações complementares. Por outro lado, o TP permanece inalterado, visto que a via extrínseca da coagulação não é comprometida nessa patologia. A contagem de plaquetas, por sua vez, tende a ser normal, contribuindo para a exclusão de trombocitopenias e distúrbios primários da hemostasia.

Diante de uma suspeita clínica e laboratorial de hemofilia A, torna-se indispensável a dosagem específica do fator VIII, exame confirmatório que, além de estabelecer o diagnóstico, permite classificar a gravidade da doença em leve, moderada ou grave, com base na porcentagem de atividade plasmática. Simultaneamente, a dosagem do fator IX deve ser realizada, com o objetivo de excluir a hemofilia B, condição clinicamente semelhante, porém resultante da deficiência do FIX, cuja atividade se encontra preservada na hemofilia A. Para essa quantificação, o ensaio de coagulação de um estágio (*one-stage clotting assay*) é amplamente utilizado e reconhecido como a metodologia padrão-ouro. Baseado no TTPa, esse método envolve a mistura do plasma do paciente com um plasma deficiente em fator VIII, seguida da adição de um ativador da via intrínseca — como caolin ou sílica — juntamente com fosfolípidios e cálcio. A atividade do FVIII presente na amostra promove a correção do tempo de coagulação, sendo essa resposta comparada a uma curva-padrão construída a partir de amostras com níveis conhecidos de FVIII. Essa técnica é amplamente adotada por sua sensibilidade, reprodutibilidade e viabilidade operacional, sendo recomendada por instituições como a *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) e a *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH).

Além desses exames, a dosagem do fator de von Willebrand (FvW) representa uma etapa importante na investigação diagnóstica, especialmente porque a doença de von Willebrand pode cursar com TTPa prolongado e níveis reduzidos de FVIII. O FvW é responsável por promover a adesão plaquetária ao endotélio e por estabilizar o FVIII na circulação. Assim, níveis normais de FvW contribuem para excluir essa condição, que exige uma abordagem terapêutica distinta.

Em situações de diagnóstico incerto, rastreamento familiar ou aconselhamento genético, a análise molecular do gene F8 é altamente recomendada. Esse exame permite a identificação de mutações específicas associadas à hemofilia A, como a inversão do íntron 22 — a mutação mais comum nas formas graves da doença — além de deleções, inserções e mutações pontuais. A caracterização genética não apenas confirma o diagnóstico em casos duvidosos, mas também oferece subsídios valiosos para decisões clínicas personalizadas e para a avaliação do risco de transmissão hereditária.

4.3. Tratamento e Perspectivas Terapêuticas

O tratamento da hemofilia A tem como objetivo principal restaurar ou substituir a atividade do fator VIII (FVIII) no plasma, reduzindo a ocorrência de episódios hemorrágicos e prevenindo complicações crônicas, como as artropatias hemofílicas. Diversas abordagens terapêuticas são utilizadas atualmente, cada uma com características específicas em relação à eficácia, segurança, frequência de administração e adesão dos pacientes. Historicamente, a reposição com concentrados de FVIII derivados do plasma foi uma das primeiras estratégias efetivas, sendo ainda utilizada por cerca de 35% dos pacientes.

A reposição de FVIII pode ter três origens principais: hemoderivados, hemocomponentes e FVIII recombinante. Os hemoderivados são produtos obtidos a partir do plasma de doadores humanos, por meio de processos de fracionamento e purificação, conhecidos como concentrados plasmáticos de FVIII. Apesar de eficazes, apresentam risco residual de transmissão de patógenos, embora esse risco seja atualmente muito reduzido com os modernos métodos de inativação viral, e podem conter pequenas quantidades de outras proteínas plasmáticas. O crioprecipitado, um hemocomponente rico em FVIII obtido pela precipitação do plasma fresco congelado, foi amplamente utilizado no passado, especialmente antes da disponibilidade dos concentrados, mas atualmente é indicado apenas em situações emergenciais ou em locais sem acesso aos produtos mais modernos, devido à menor pureza e maior risco de reações adversas.

O FVIII recombinante, por sua vez, é produzido por tecnologia de DNA recombinante em células cultivadas em laboratório, como células de hamster ou humanas geneticamente modificadas, não utilizando plasma humano em sua produção. Essa característica elimina o risco de contaminação por patógenos transmitidos pelo sangue, tornando o produto mais seguro. O FVIII recombinante é a forma biotecnológica mais utilizada atualmente, embora a necessidade de infusões intravenosas frequentes ainda represente um desafio, especialmente em crianças e adolescentes, prejudicando a adesão ao tratamento (Manucci, 2023).

Além dessas abordagens, o fator VII ativado recombinante (rFVIIa) atua como agente de *bypass*, ativando diretamente o fator X e promovendo a formação de trombina de forma independente do fator VIII. Essa terapia é indicada principalmente em episódios hemorrágicos agudos ou em procedimentos cirúrgicos em pacientes com hemofilia A que desenvolveram inibidores. O rFVIIa tem se mostrado seguro e eficaz, embora seu custo elevado e a necessidade de monitoramento clínico rigoroso limitem seu uso de forma rotineira.

4.4. Monitoramento do paciente

Durante o acompanhamento de pacientes em uso de concentrados de fator VIII, observa-se que aproximadamente 20 a 30% dos indivíduos com hemofilia A grave desenvolvem inibidores contra o FVIII ao longo do tratamento, o que compromete de forma significativa a resposta terapêutica (Carvalho; Silva; Henneberg et al., 2016). Essa complicação exige mudança na conduta clínica, com a utilização de agentes de *bypass* (contorna o inibidor do fator VIII ou IX que está impedindo o processo normal de coagulação) ou protocolos de indução de imunotolerância, terapias que, embora eficazes, apresentam maior complexidade, custos elevados e impacto direto na qualidade de vida dos pacientes, em razão da necessidade de infusões mais frequentes e de maior risco de falhas terapêuticas. Para a detecção dos inibidores, o ensaio de Bethesda permanece como o método de referência (padrão-ouro), permitindo confirmar precocemente a presença de anticorpos neutralizantes e orientar a melhor estratégia terapêutica.

Paralelamente à detecção de inibidores, a monitorização da atividade plasmática do FVIII durante a terapia de reposição é uma etapa essencial para garantir a eficácia do tratamento e evitar tanto episódios hemorrágicos quanto sobrecarga terapêutica. Contudo, essa monitorização enfrenta desafios metodológicos significativos, principalmente em relação à escolha do ensaio laboratorial mais apropriado e à precisão dos resultados obtidos em pacientes submetidos a novas terapias. Atualmente, os dois principais métodos disponíveis para quantificar a atividade do FVIII são o ensaio coagulométrico de uma etapa e o ensaio cromogênico. O método coagulométrico, amplamente utilizado por ser acessível e automatizável, pode sofrer alterações de variáveis como anticoagulantes circulantes, presença de anticorpos antifosfolípidos, lipemia, entre outros fatores, além de apresentar limitações em pacientes com mutações específicas no gene F8 (Soffman et al., 2018).

Já o ensaio cromogênico é considerado o padrão-ouro por oferecer maior sensibilidade, especificidade e menor suscetibilidade a interferências. Sua metodologia é baseada na ativação do fator X por meio de FIXa e FVIII na presença de fosfolípidos e cálcio, sendo a quantidade de FXa gerada posteriormente quantificada por meio de um substrato cromogênico que libera coloração proporcional à atividade do FVIII. Embora tecnicamente superior, esse método apresenta custo elevado, requer reagentes específicos e equipamentos especializados, o que dificulta sua adoção em larga escala, principalmente em laboratórios com estrutura limitada.

4.5. O Papel do Emicizumabe

Comentado [1]: verificar valores > Thiago

Comentado [2R1]: R\$ 6112,24 uma caixa; R\$ 120,00 de custo/exame

Nesse contexto, o emicizumabe surge como uma inovação terapêutica de grande impacto. Trata-se de um anticorpo monoclonal biespecífico que atua mimetizando a função do FVIII, ao se ligar simultaneamente ao fator IXa e ao fator X, promovendo a ativação deste último de forma independente da presença de FVIII (Oldenburg et al., 2017). De acordo com a Figura 2, o seu mecanismo de ação único proporciona criando uma ponte entre o FIXa e o FX, promovendo a ativação do FX e subsequente formação de trombina, essencial para a formação do coágulo. Isso resulta em uma hemostasia eficaz, mesmo na ausência do fator VIII ou na presença de inibidores (Mahlangu et al., 2018).

Além disso, o emicizumabe se destaca pelo regime de administração subcutâneo e flexível — semanal, quinzenal ou mensal —, o que favorece a adesão terapêutica, especialmente em populações pediátricas e adolescentes (Callaghan et al., 2021). Sua segurança clínica também é bem estabelecida, com baixa taxa de eventos adversos graves e mínima imunogenicidade, o que a torna uma alternativa confiável mesmo em tratamentos prolongados.

Atualmente, cerca de 15% dos pacientes com hemofilia A fazem uso do emicizumabe, sendo que sua adoção é significativamente maior entre aqueles com a forma grave da doença, alcançando aproximadamente 75% dessa população. Entre os pacientes com hemofilia moderada e leve, o uso é menos comum, sendo de 20% e 5%, respectivamente (Callaghan et al., 2021). Esses dados refletem uma mudança no paradigma do tratamento da hemofilia A, especialmente para os indivíduos com inibidores ou com dificuldade de adesão às terapias convencionais.

Contudo, esse avanço terapêutico impõe uma limitação importante: o emicizumabe interfere nos ensaios coagulométricos tradicionais (como o *one-stage clotting assay*), impossibilitando a mensuração precisa da atividade do FVIII nesses pacientes. Para contornar essa problemática, destacam-se os ensaios cromogênicos, como por exemplo o TriniCHROM™ FVIII:C, desenvolvido pela Stago®. Baseado na ativação do fator X e subsequente quantificação por reação cromogênica, esse método fornece resultados confiáveis mesmo na presença do emicizumabe. Apresenta alta precisão, boa correlação com ensaios convencionais e desempenho superior em casos tratados com terapias modificadas. Suas limitações, contudo, incluem custo elevado e a necessidade de equipamentos automatizados específicos (Stago, 2022).

Dessa forma, a escolha da metodologia laboratorial deve considerar as particularidades clínicas e terapêuticas de cada paciente. O uso de métodos cromogênicos como o TriniCHROM é cada vez mais necessário frente à adoção crescente do emicizumabe, que já beneficia cerca de 75% dos pacientes com hemofilia A grave (Callaghan et al., 2021). A integração entre terapias modernas e tecnologias laboratoriais adequadas é essencial para garantir a segurança e eficácia do tratamento.

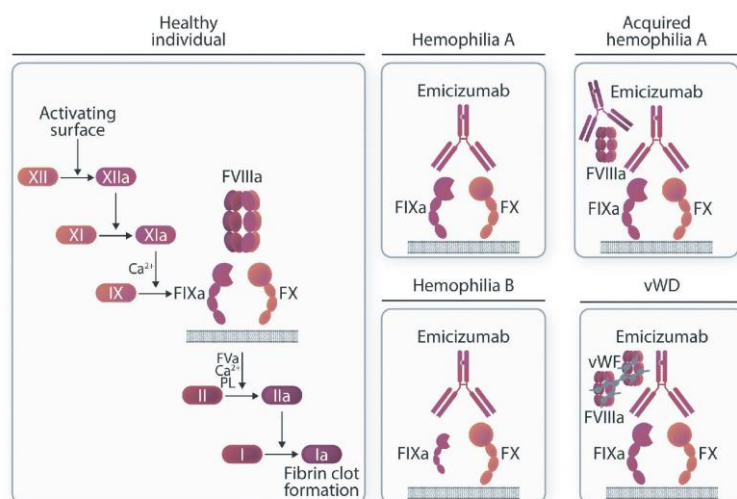


Figura 2 — Comparação da cascata de coagulação intrínseca em indivíduo saudável e do mecanismo de ação do Emicizumabe em diferentes distúrbios hemorrágicos. (A) Fluxo fisiológico: ativação sequencial de XII → XIIa, XI → XIa, IX → IXa (em presença de Ca^{2+}), X → Xa, gerando trombina (IIa) e fibrina (Ia). (B) Hemofilia A congênita: deficiência de FVIIIa compensada pelo Emicizumabe, que faz ponte entre FIXa e FX. (C) Hemofilia

A adquirida: mecanismo idêntico ao da forma congênita, com Emicizumabe substituindo FVIIIa. (D) Hemofilia B: deficiência de FIX suprida pela ação do Emicizumabe na formação do complexo FIXa–FX. (E) Doença de von Willebrand: Emicizumabe promove interação entre FIXa e FX em sinergia com vWF e FVIIIa. Elaborado pelo autor Aceldo; Pier Mannuccio Manucci; Kessler, 2023

5. Resultados e Discussão

O emicizumabe representa um marco terapêutico no manejo da hemofilia A, demonstrando eficácia tanto em pacientes com inibidores quanto naqueles sem inibidores e, mais recentemente, em casos de hemofilia adquirida.

No estudo HAVEN-1, conduzido por Oldenburg et al. (2017), avaliou-se a utilização do emicizumabe em indivíduos com hemofilia A e inibidores do fator VIII. Os resultados mostraram uma redução significativa da taxa anualizada de sangramento (TAS), com média de 2,9 episódios por ano em comparação com 23,3 no grupo controle, representando uma diminuição de 87%. Além disso, 63% dos pacientes que receberam o medicamento permaneceram sem episódios hemorrágicos durante o período de observação, enquanto apenas 6% dos que não receberam profilaxia alcançaram esse desfecho. Esses dados evidenciam a superioridade do emicizumabe em relação às terapias tradicionais, incluindo agentes de *bypass*.

De forma semelhante, o ensaio clínico HAVEN-3 avaliou o uso do emicizumabe em pacientes com hemofilia A sem inibidores. Os achados demonstraram reduções ainda mais expressivas na TAS, variando entre 96% e 97% em comparação ao grupo sem profilaxia. Ademais, quando comparado à profilaxia convencional com fator VIII, observou-se uma diminuição adicional de 68% nos episódios hemorrágicos. Importante destacar que mais da metade dos pacientes tratados (56–60%) não apresentou qualquer episódio de sangramento, enquanto todos os indivíduos do grupo sem profilaxia experimentaram eventos hemorrágicos (Mancunso et al., 2018).

Artigo	Autor	Nº de pacientes	Grupo controle	TAS (taxa anualizada de sangramento)
HAVEN 1	Oldenburg J. et al.	109 (55 em emicizumabe vs. 54 em agentes de <i>bypass</i>)	Sem profilaxia (uso episódico de agentes de <i>bypass</i>)	Controle: 23,3 vs Emicizumabe: 2,9
HAVEN 3	Mahlangu J. et al.	152 (122 em emicizumabe vs. 30 em reposição de FVIII)	Sem profilaxia (tratamento <i>on-demand</i> com FVIII)	Controle: 38,2 Emicizumabe 1,5 mg/kg semanal: 1,5 Emicizumabe 3,0 mg/kg a cada 2 sem.: 1,3

Tabela 1 — Síntese dos principais resultados dos estudos HAVEN-1 e HAVEN-3. A tabela apresenta os cenários clínicos (com e sem inibidores), a população avaliada, os percentuais de redução de sangramentos em comparação com terapias convencionais e os eventos adversos observados. Fonte: Adaptado de Oldenburg et al. (2017), Mahlangu et al. (2018).

De modo geral, os dois estudos analisados — HAVEN-1, HAVEN-3 — reforçam de maneira sólida e consistente a elevada eficácia do emicizumabe como agente profilático no tratamento da hemofilia A, independentemente da presença de inibidores do fator VIII. Os dados clínicos demonstram reduções expressivas na taxa anualizada de sangramento (TAS), com destaque para o aumento significativo na proporção de pacientes que permaneceram completamente livres de episódios hemorrágicos durante o período de acompanhamento. Em indivíduos com inibidores, o emicizumabe superou os resultados obtidos com agentes de *bypass*, tradicionalmente utilizados nesse contexto, enquanto em pacientes sem inibidores, apresentou desempenho superior à profilaxia convencional com fator VIII recombinante. Além da eficácia clínica, o medicamento se destaca por seu perfil de segurança favorável, com baixa incidência de eventos adversos graves, como trombose ou desenvolvimento de anticorpos neutralizantes. Outro diferencial relevante é a via de administração subcutânea, que representa um avanço significativo em termos de comodidade, adesão ao tratamento e qualidade de vida dos pacientes, especialmente quando comparada à infusão intravenosa frequente exigida pelas terapias tradicionais. Assim, o emicizumabe se consolida como uma estratégia terapêutica inovadora, com impacto clínico relevante e potencial transformador no manejo da hemofilia A em diferentes cenários clínicos (Tabela 1).

Comentado [3]: Faltam 10 pacientes...

Comentado [4R3]: mas 55 + 54 são 109 prof KKKKKKK

5.1. Situação da Hemofilia A no Brasil e Tratamentos Inovadores

Nos últimos anos, o Brasil tem avançado significativamente na incorporação de terapias inovadoras para o tratamento da hemofilia A, ampliando as opções terapêuticas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). O emicizumabe, já disponível em protocolos hospitalares e adquirido pelo SUS e distribuído para centros de hemofilia para pacientes com hemofilia A grave, incluindo aqueles com histórico de inibidores, destaca-se por sua administração subcutânea e pela redução expressiva dos episódios hemorrágicos, proporcionando maior comodidade e adesão.

Além disso, outras terapias modernas vêm sendo implementadas no país. Em março de 2024, a Anvisa aprovou o Roctavian®, indicado para adultos com hemofilia A grave sem inibidores ou anticorpos contra o vetor AAV5, representando um importante avanço na terapia gênica. O fator VIII recombinante Hemo-8r, desenvolvido pela Hemobrás em Pernambuco, encontra-se em processo de implementação para abastecer integralmente o SUS até 2025, reforçando a produção nacional de medicamentos estratégicos. Paralelamente, a CONITEC abriu, em maio de 2025, uma consulta pública para avaliar a incorporação do Jivi® (alfadamoctocogue pegol), um fator VIII de longa duração capaz de reduzir em até 66% a frequência de infusões necessárias, favorecendo a profilaxia prolongada.

Entre as terapias emergentes, o Fitusiran também vem se destacando por seu mecanismo inovador baseado em RNA de interferência (RNAi), que reduz a produção hepática de antitrombina e contribui para o restabelecimento do equilíbrio da coagulação. Com aplicação subcutânea mensal e eficácia demonstrada em estudos clínicos internacionais, o medicamento apresenta potencial para otimizar o controle de sangramentos tanto em pacientes com e sem inibidores, podendo futuramente representar uma importante opção terapêutica no cenário brasileiro.

Dessa forma, o Brasil avança na oferta de tratamentos inovadores, com destaque para o emicizumabe como alternativa prática e eficaz para a prevenção de sangramentos, enquanto novas terapias de reposição de longa duração, terapias gênicas e agentes moduladores da coagulação, como o fitusiran, abrem perspectivas promissoras para o manejo integral da hemofilia A.

6. Considerações Finais

O manejo clínico da hemofilia A, historicamente, dependia da reposição do fator VIII, seja sob demanda ou em regimes profiláticos, o que, apesar de eficaz, apresenta desafios relacionados à frequência das infusões, ao desenvolvimento de inibidores e ao impacto na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, o monitoramento da atividade do fator VIII, realizado por métodos laboratoriais como o ensaio de coagulação de um estágio (*one-stage clotting assay*) ou o ensaio cromogênico, continua sendo essencial para o diagnóstico, ajuste terapêutico e avaliação da resposta ao tratamento, embora a interpretação de resultados possa ser complexa em contextos de terapias inovadoras.

Neste cenário, o emicizumabe surge como uma opção revolucionária, oferecendo uma alternativa prática e altamente eficaz para a prevenção de sangramentos em pacientes com hemofilia A, incluindo aqueles com inibidores do fator VIII. Estudos clínicos demonstram que o emicizumabe reduz de forma significativa a taxa anualizada de sangramentos, permitindo que uma grande proporção de pacientes permaneça sem episódios hemorrágicos por períodos prolongados. Esse efeito consistente traduz-se em ganhos importantes na qualidade de vida, maior segurança, redução das complicações hemorrágicas e melhor adesão ao tratamento, tornando-o uma escolha terapêutica robusta no manejo diário da doença.

Além disso, enquanto a terapia gênica apresenta uma perspectiva promissora de cura funcional, sua aplicação ainda é limitada por fatores relacionados à durabilidade da resposta, ao custo e à segurança a longo prazo. Nesse contexto, o emicizumabe consolida-se como a opção mais viável e imediata para controle eficaz da hemofilia A, oferecendo benefícios clínicos concretos que transformam a abordagem terapêutica tradicional. A integração de tratamentos modernos como o emicizumabe com métodos laboratoriais precisos permite não apenas o controle eficaz da doença, mas também uma abordagem individualizada e segura, refletindo os avanços reais no cuidado ao paciente com hemofilia A.

Em suma, o tratamento da hemofilia A vem evoluindo de forma significativa, e o emicizumabe representa atualmente um marco nessa evolução, destacando-se pela redução expressiva dos episódios hemorrágicos, segurança no uso prolongado e praticidade de administração. Essa inovação terapêutica redefine o padrão de cuidado e oferece uma perspectiva concreta de melhora na qualidade de vida para os pacientes, enquanto as pesquisas em terapia gênica e novos métodos laboratoriais continuam a expandir as possibilidades de manejo futuro da doença.

Referências Bibliográficas

ALCEDO, P. E. PIER MANNUCCIO MANUCCI; KESSLER, C. M. Emicizumab: the hemophilia A game changer. *Haematologica*, 2 nov. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Hemofilia. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Novo medicamento usado para a hemofilia vem transformando a vida de crianças no Brasil. Brasília, 11 nov. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório preliminar – Protocolo de Uso de Emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A moderada e grave e inibidores do fator VIII da coagulação sanguínea. Brasília, 2024.

CALLAGHAN, M. U. et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*, v. 137, n. 16, p. 2231–2242, 22 abr. 2021.

CARRARO, P. M. et al. Hemofilia A: Diagnóstico e manejo terapêutico. *Jornal Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v. 34, n. 4, p. 289-298, 2012.

CARVALHO, R. A.; SILVA, P. H. DA; HENNEBERG, R. Incidence of factor VIII inhibitory antibodies in patients with hemophilia A seen at HEMOCE, Ceará, Brazil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 2016.

CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE (CONASS). Conass Informa n. 174/2024 – Publicada a Portaria Conjunta SAES/SECTICS n. 12 que aprova o Protocolo de Uso de Emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A moderada e grave e inibidores do fator VIII da coagulação sanguínea. Brasília, 22 out. 2024.

COSTA, L. S. et al. Emicizumabe: A terapia inovadora no tratamento da hemofilia A com inibidores. *Revista Brasileira de Terapias Avançadas*, v. 23, n. 4, p. 67-75, 2024.

FERREIRA, C.N. et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São Paulo, v. 32, n. 5, p. 416-421, 2010.

GOMES, C. B. et al. Inibidores na hemofilia A: Desafios e novas abordagens terapêuticas. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v. 39, n. 3, p. 255-261, 2017.

HOFFMAN M;MONROE DM. A cell-based model of hemostasis. *Thrombosis and haemostasis*, v. 85, n. 6, 2015.

LENTING, P. J. Laboratory monitoring of hemophilia A treatments: new challenges. *Blood Advances*, v. 4, n. 9, p. 2111–2118, 12 maio 2020.

LUCIER, K. J. et al. A brief survey of clinicians' perceptions of parent preferences for involvement in obstetrical and perinatal management decisions in haemophilia. *Haemophilia*, v. 24, n. 2, 8 fev. 2018.

MAHLANGU, J.; OLDENBURG, J.; CALLAGHAN, M. U. et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A with inhibitors. *New England Journal of Medicine*, v. 379, n. 9, p. 811-822, 2018.

MAY, J. E.; WOLBERG, A. S.; LIM, M. Y. Disorders of Fibrinogen and Fibrinolysis. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, v. 35, n. 6, p. 1197–1217, dez. 2021.

MUNIZ, R. L. et al. Efficacy/effectiveness and safety of emicizumab prophylaxis of people with hemophilia A: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Hematology*, v. 16, n. 12, p. 1087–1097, 2 dez. 2023.

PASI, K. J. et al. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvovec in severe haemophilia A. *Haemophilia*, v. 27, n. 6, p. 947–956, 11 ago. 2021.

PEREIRA, F. M. et al. Tratamento da hemofilia A com inibidores: Uma revisão crítica da terapia de indução de imunotolerância. *Revista de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v. 36, n. 1, p. 43-50, 2014.

PEYVANDI, F.; GARAGIOLA, I.; YOUNG, G. The past and future of haemophilia: Diagnosis, treatments, and its complications. *The Lancet*, v. 388, n. 10040, p. 187-197, 2016.

PIPE, S. W.; SHIMA, M.; LEHLE, M. et al. Efficacy and safety of emicizumab in congenital hemophilia A with factor VIII inhibitors: A systematic review. *Blood Advances*, v. 5, n. 14, p. 2901-2913, 2021.

POTGIETER, J. J.; DAMGAARD, M.; HILLARP, A. One-stage vs. chromogenic assays in haemophilia A. *European Journal of Haematology*, v. 94, n. s77, p. 38-44, 5 jan. 2015.

RIBEIRO, T. G. et al. A evolução do tratamento de hemofilia A: Análise das terapias e a introdução do emicizumabe no Brasil. *Revista Brasileira de Terapias Hematológicas*, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 34-40, 2023.

SIBITE, G. et al. Hemofilia A: Aspectos clínicos e terapêuticos. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v. 35, n. 3, p. 216-220, 2013.

SILVA, A. M. et al. Impacto do tratamento com emicizumabe no Brasil: Uma revisão da literatura. *Revista de Saúde e Terapias Inovadoras*, v. 14, n. 2, p. 102-110, 2023.

SILVÉRIO, A. A. G. et al. Impact of inhibitor development on treatment and quality of life of patients with hemophilia: a literature review. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 13, p. e359111335638, 2022.

STAGO. TriniCHROM™ FVIII:C: Chromogenic assay for FVIII activity. Diagnóstica Stago, 2022.

STOFFMAN, J. et al. Common themes and challenges in hemophilia care: a multinational perspective. *Hematology*, v. 24, n. 1, p. 39-48, 3 ago. 2018.

SRIVASTAVA, A.; SANTAGOSTINO, E.; DOUGALL, A. et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*, v. 26, suppl. 6, p. 1-158, 2020.