

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**Curso de Biomedicina**

**Gabriella Sousa Moreti**

**HEMOFILIA A E B: NOÇÕES GERAIS E NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS**

**São Paulo**

**2023**

**Gabriella Sousa Moreti – RA: 014654**

## **HEMOFILIA A E B: NOÇÕES GERAIS E NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado Pela Profa. Juliana Vieira dos S. Bianchi, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

**São Paulo**  
**2023**

**Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo**

Moreti, Gabriella Sousa

**Hemofilia A e B: noções gerais e novas estratégias terapêuticas / Gabriella Sousa Moreti,. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.**

54 p.

Orientação de Juliana Vieira dos Santos Bianchi.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Coagulação sanguínea 2. Diagnóstico 3. Hemofilia A 4. Terapêutica  
5. Terapia biológica I. Bianchi, Juliana Vieira dos Santos II. Centro  
Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.1572

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todas as pessoas que tornaram possível a conclusão deste trabalho. Em primeiro lugar, agradeço à minha família pelo amor incondicional, apoio constante, paciência e por acreditarem em mim ao longo deste processo.

À minha orientadora, Profa. Juliana Vieira dos S. Bianchi, pela orientação, pelos conselhos e pelo incentivo. Seu conhecimento e apoio foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus amigos e colegas, pelas conversas, pelo incentivo e pelas memórias compartilhadas durante esta jornada.

Por fim, agradeço a todos aqueles que, de uma forma ou de outra, contribuíram para este trabalho. Cada interação, palavra amiga e gesto de apoio foram essenciais para a conclusão deste projeto.

Este trabalho é dedicado a todos vocês, pois cada um desempenhou um papel importante nesta jornada. Obrigada por fazerem parte de mais um capítulo da minha vida acadêmica.

**Gabriella Sousa Moreti**

## RESUMO

A hemofilia é um distúrbio genético ligado ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência ou anormalidade da atividade coagulante. A deficiência na coagulação é resultado de mutações nos genes responsáveis pela síntese dos respectivos fatores de coagulação, fator VIII (hemofilia A) e fator IX (hemofilia B). O tratamento da hemofilia tem como principal objetivo a reposição do fator de coagulação ausente, seja ele fator VIII ou fator IX. Nos últimos 20 anos, o tratamento da hemofilia melhorou consideravelmente. Uma variedade de tratamentos está sendo desenvolvida, como no caso da terapia biológica, que inclui citocinas e anticorpos monoclonais. Atualmente, este método terapêutico tem sido utilizado para imunoterápicos, destacando-se o Emicizumabe, um anticorpo monoclonal inovador, que revolucionou o tratamento da hemofilia A, e o Idelvion, uma proteína recombinante, como alternativa para o tratamento da hemofilia B.

Palavras-chave: coagulação sanguínea; hemofilia; diagnóstico; tratamento; terapia biológica.

## **ABSTRACT**

Hemophilia is a genetic disorder linked to the X chromosome, characterized by deficiency or abnormality of coagulant activity. Coagulation deficiency is the result of mutations in the genes responsible for the synthesis of the related clotting factors, factor VIII (hemophilia A) and factor IX (hemophilia B). The main objective of the treatment of hemophilia is to replace the missing clotting factor, whether factor VIII or factor IX. Over the past 20 years, the treatment of hemophilia has improved considerably. A variety of treatments are being developed, such as biological therapy, which includes cytokines and monoclonal antibodies. Currently, this therapeutic method has been used for immunotherapy, with emphasis on Emicizumab, an innovative monoclonal antibody, which revolutionized the treatment of hemophilia A, and Idelvion, a recombinant protein, as an alternative for the treatment of hemophilia B.

Keywords: blood coagulation; hemophilia; diagnosis; treatment; biological therapy.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Localização do FVIII e FIX no cromossomo X.....	14
Figura 2- Heredograma - Possibilidades de indivíduos nascerem com hemofilia.....	14
Figura 3- Representação do modelo da coagulação baseado em superfície celulares compreendendo as fases iniciação, amplificação e propagação.....	24
Figura 4- Hemartroses em joelho direito em hemofílico A grave.....	30
Figura 5- Atrofia hemofílica (joelhos, cotovelos e tornozelos). .....	31
Figura 6- Hematoma em coxa direita, após trauma, em hemofílico A moderado.....	32
Figura 7 - Linha do tempo de tratamentos.....	40
Figura 8 - Mecanismo de ação Emicizumabe.....	42

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Prevalência das coagulopatias e demais transtornos hemorrágicos por Unidade Federativa, Brasil, 2021.....	20
Tabela 2 - Exames de coagulação.....	27
Tabela 3 - Classificação clínica das hemofilias e frequência das manifestações hemorrágicas.....	29
Tabela 4 – Preço proposto para incorporação do Emicizumabe.....	43



## LISTA DE ABREVIATURAS

ABR - Taxa de sangramento anualizada  
AT - Antitrombina  
BU - Unidade bethesda  
CCPa - Concentrado do complexo protrombínico parcialmente ativado  
CCJ - Comissão de constituição e Justiça  
FDA - Food and drug administration  
FEIBA - Factor eight inhibitor by passing activity inibidor  
FT - Fator tecidual  
FvW -Fator de von willebrand  
HA - Hemofilia adquirida  
ICMS - Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços  
ISTH -International society of thrombosis and haemostasis  
Kb - Kilobases  
KDa - KiloDalton  
PC - Proteína C  
PF - Preço de fábrica  
PFC - Plasma fresco congelado  
PS - Proteína S  
SUS - Sistema único de saúde  
TC - Tempo de coagulação  
TFPI - Inibidor da via do fator tecidual  
TM - Trombomodulina  
TP - Tempo de protrombina  
TS - Tempo de sangramento  
TT - Tempo de trombina  
TTPA - Tempo de tromboplastina parcial ativada  
UF - Unidades federadas

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>2. OBJETIVO</b> .....	11
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	12
<b>4. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	13
4.1 HEMOFILIA.....	13
4.1.1 HISTÓRIA E EPIDEMIOLOGIA.....	18
4.1.2 FISIOPATOLOGIA .....	21
4.1.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	25
4.1.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	28
4.2 TRATAMENTO .....	34
4.2.1 INOVAÇÕES .....	41
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	47
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	48

## 1. INTRODUÇÃO

A hemofilia é um distúrbio genético e hereditário ligado ao cromossomo X, caracterizado pela deficiência ou anormalidade coagulante. (SOUZA; OLIVEIRA, 2015). A deficiência na coagulação é o resultado de mutações nos genes responsáveis pela síntese dos respectivos fatores de coagulação, fator VIII (hemofilia A) e fator IX (hemofilia B) (CATELLI, 2017).

Uma pessoa que possui hemofilia tem baixa quantidade do fator VIII ou fator IX, sendo assim a formação da coagulação é interrompida antes que sua produção ocorra, e como consequência, os sangramentos demoram mais tempo para serem controlados. Essa diminuição é ocasionada devido a mutações no DNA, nas regiões que são responsáveis pela produção dessas duas proteínas (FHB, 2014).

A hemofilia possui prevalência em torno de um caso em cada 5.000 a 10.000 nascimentos do sexo masculino para hemofilia do tipo A e um caso em cada 30.000 a 40.000 nascimentos do sexo masculino para hemofilia do tipo B (BRASIL, 2015a). Estima-se que a frequência da hemofilia é de aproximadamente um em cada 10.000 nascimentos, mas em países em que as ferramentas de diagnóstico estão mais disponíveis. Essa doença acomete aproximadamente 400.000 pessoas no mundo, sendo a hemofilia A (80- 85%) mais comum que a hemofilia B. Em relação ao sexo nos diversos tipos de coagulopatias hereditárias, nas hemofilias A e B, aproximadamente 97% dos pacientes são do sexo masculino e cerca de 3% são do sexo feminino (PINHEIRO et al., 2017).

A hemofilia A, resulta da deficiência do fator VIII (anti-hemofílico A) e representa a mais comum das alterações hereditárias da coagulação. É transmitida hereditariamente com caráter recessivo ligado ao sexo. Já a hemofilia B, é transmitida hereditariamente como caráter recessivo ligado ao sexo e caracteriza-se por uma deficiência ou anormalidade do fator IX. É menos comum que a hemofilia A (AZEVEDO, 2019).

A gravidade do quadro clínico depende não do tipo, mas da quantidade de fator – seja VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) – circulando pelo plasma. A hemofilia pode ser considerada leve (superior a 5% e inferior a 40% da quantidade normal do fator VIII ou IX), moderada (entre 1% e 5% da quantidade normal do fator VIII ou IX), ou

grave (inferior a 1% da quantidade normal do fator VIII ou IX). O nível médio de fator no plasma sanguíneo é em torno de 100%, mas pode variar entre 50% e 200%, sem que a pessoa seja diagnosticada com hemofilia (PFIZER, 2021).

Clinicamente, a hemofilia se manifesta por contusões, hematoses (sangramentos intra-articulares), sangramento nos músculos, sangramentos espontâneos e sangramentos prolongados depois de cortes, sendo as hemofilias A e B clinicamente indistinguíveis. Estes dados relacionados a atividade coagulante, refletem na existência de diferentes alelos anormais, capazes de manter níveis diferentes de atividade de fator VIII ou IX (Sayago & Lorenzo, 2020).

A principal opção recomendada atualmente para o tratamento das hemofilias, é a reposição dos fatores VIII (no caso da hemofilia A) e IX (no caso da hemofilia B) deficientes. Além disso, outros agentes hemostáticos como, concentrados de fatores de coagulação, que podem ser produzidos de duas maneiras, por meio do fracionamento do plasma humano (produtos derivados de plasma humano), ou por meio de técnicas de engenharia genética (produtos recombinantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015)).

Os tratamentos para hemofilia tradicionais envolvem a reposição de fatores de coagulação por meio intravenoso. Entretanto, a medicina está em constante evolução e busca por novas formas de tratar a doença, entregando melhores resultados e com aplicações reduzidas.

Uma nova opção, conhecida como terapia biológica inclui diversos grupos de drogas que agem diretamente no sistema imune, essa terapia inclui citocinas e anticorpos monoclonais (EISENBERG, 2012). No caso do Emicizumabe, um anticorpo monoclonal inovador, revolucionou o tratamento da hemofilia A esta terapia biológica não trouxe apenas uma nova inovação de tratamento, mas também uma melhoria significativa na qualidade de vida dos pacientes, reduzindo a frequência das infusões e episódio hemorrágicos. Por outro lado, o Idelvion, com uma propriedade biológica distintiva, oferece uma abordagem inovadora para o tratamento da hemofilia B, esta terapia exemplifica a tendência de se aproveitar as tecnologias avançadas para aprimorar as opções terapêuticas já disponíveis.

## **2. OBJETIVO**

O objetivo desse trabalho é trazer um repertório de informações acerca das hemofilias A e B, tendo como ênfase as novas estratégias terapêuticas.

### **3. METODOLOGIA**

Para alcançar os objetivos elencados, foi realizada uma revisão bibliográfica no formato narrativo, que consiste em análises das literaturas publicadas em livros, artigos impressos e digitais, sustentadas na interpretação e análise crítica do autor (RIBEIRO, 2014). As referências das obras consultadas para o desenvolvimento desse trabalho foram encontradas em base de dados da PubMed (US National Library of Medicine), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), bem como nos sites de busca do Google Acadêmico. No processo de pesquisa foram selecionados, criteriosamente, 35 artigos que oferecessem respaldo fundamentais na discussão sobre a hemofilia. As fontes escolhidas foram avaliadas minuciosamente, destacando-se pela relevância de suas informações. É importante mencionar que, durante o processo de seleção, alguns artigos foram descartados por não atenderem aos critérios necessários para embasar o tema em questão. Esta seleção rigorosa visou garantir a qualidade e a precisão das informações apresentadas. As palavras-chaves utilizadas para a busca foram: hemofilia, coagulopatias, terapia biológica, tratamentos imunoterapia e inovações terapêuticas. O ano de publicação dos artigos científicos utilizados estavam entre 1965 e 2023, publicados nos idiomas português, espanhol e inglês.

## 4. REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 HEMOFILIA

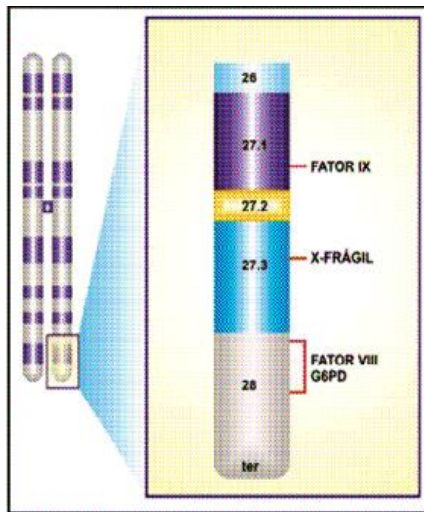
A hemofilia é um distúrbio genético e hereditário ligado ao cromossomo X, caracterizado pela deficiência ou anormalidade coagulante. (SOUZA; OLIVEIRA, 2015). A deficiência na coagulação é o resultado de mutações nos genes responsáveis pela síntese dos respectivos fatores de coagulação, fator VIII (hemofilia A) e fator IX (hemofilia B) (CATELLI, 2017).

Sabe-se hoje que as hemofilias são doenças resultantes da deficiência quantitativa dos fatores VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) da coagulação, podendo decorrer de fatores adquiridos ou hereditários. As formas adquiridas, mais raras, são resultantes do desenvolvimento de autoanticorpos, associados a doenças autoimunes, câncer ou causas de origem idiopática. A hemofilia hereditária resulta de alterações genéticas nos genes que codificam o fator VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) da coagulação (PIO et al., 2009).

Enquanto aspectos clínicos e bioquímicos da hemofilia A são conhecidos há décadas, as bases moleculares da doença somente foram compreendidas a partir de 1984 após a clonagem e caracterização do gene que codifica o fator VIII. Como se percebe na figura 1, este gene está localizado na extremidade do braço longo do cromossomo X na banda Xq28 (GITSHIER et al., 1984). Apresenta extensão de 186 kb e contém 26 éxons. O gene apresenta seis íntrons de grande extensão, com destaque para o íntron 22 (32kb) (SCHETTERT; DINARDO; SANTOS 2013).

Na hemofilia B, o gene do fator IX se localiza no braço longo do cromossomo X na banda Xq27.1 (figura 1). Este gene possui 33,5 kb, incluindo sete íntrons e oito éxons (CASTILHO-FERNANDES; et al, 2014). O fator IX é uma glicoproteína plasmática dependente de vitamina K, sintetizada inicialmente no hepatócito como uma proteína precursora de peso molecular 57 kDa. Ela é conhecida como zimogênio de serino-protease e ativada proteoliticamente, de acordo com a via de coagulação moderna, pelo complexo Fator VIIa/Fator Tecidual, resultando na forma ativada FIXa (CASTILHO-FERNADES; et al, 2014).

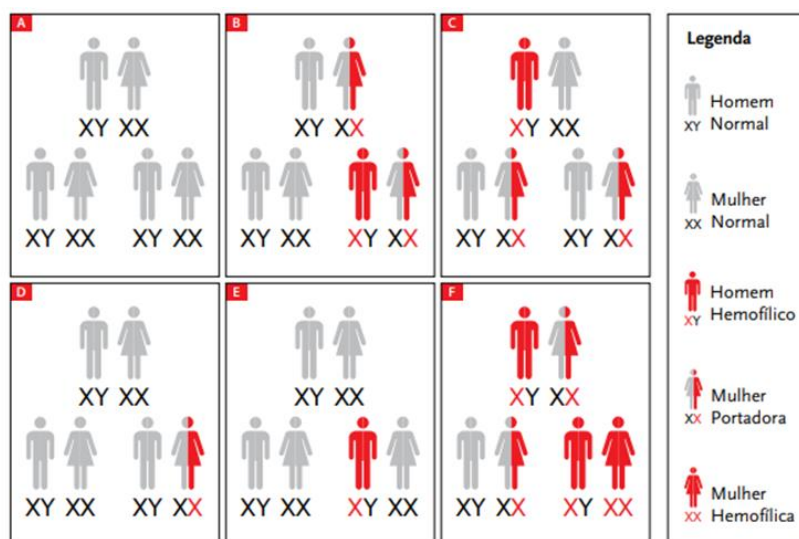
Figura 1- Localização do FVIII e FIX no cromossomo X.



FONTE: (CASTILHO-FERNANDES; et al, 2014)

Os defeitos genéticos da hemofilia A compreendem deleções, inserções e mutações por todo o gene do fator VIII. Aproximadamente 40% dos casos de hemofilia A grave são causados pela inversão do íntron 22 do gene do fator VIII. Como o gene do fator IX tem aproximadamente um terço do tamanho do fator VIII, suas mutações genéticas são mais facilmente identificáveis, não havendo relatado nenhuma mutação recorrente como observado para hemofilia A (VILLAÇA; et al, 2013).

Figura 2 - Heredograma - Possibilidades de indivíduos nascerem com hemofilia.



FONTE: (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015)



Tendo em vista a figura 2, podemos observar a existência de um padrão de herança da hemofilia A e hemofilia B. Ambas apresentam um mesmo padrão, já que o gene responsável por codificar ambos os fatores VIII e IX são localizados no braço longo do cromossomo X. Sabendo que as mulheres apresentam dois cromossomos X, elas podem ser portadoras, mas sem apresentar manifestações dos sintomas, sendo então caracterizada como heterozigota para a característica, ou muito raramente hemofílica, quando a mesma é caracterizada como homozigota. No entanto, sabendo que os homens apresentam apenas um cromossomo X, podem apresentar ou não hemofilia, e nunca poderá ser o portador do gene sem as características da doença. Sendo assim, o homem hemofílico transmite o gene mutado para todas as suas filhas, enquanto a mulher hemofílica pode transmitir o gene para metade dos seus descendentes, ou seja, 50% das filhas podem ser portadoras de hemofilia e 50% dos filhos podem ser portadores de hemofilia (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2015).

Cerca de 30% dos casos chamados esporádicos, ou isolados da doença, nem sempre é observada presença de outros casos na família, pois a doença origina-se a partir de uma mutação *nova* que pode ocorrer de duas formas:

(I) Durante a gametogênese de um dos progenitores. Neste caso, a mutação ocorre em uma das células da linhagem germinativa e persiste em todos os descendentes clonais da mesma e em uma proporção dos gametas, caracterizando o mosaicismo germinativo (PIO; OLIVEIRA; REZENDE; 2009).

(II) A mutação pode também ocorrer durante os primeiros estágios da embriogênese do paciente afetado. Nesta situação, uma das células, presentes nos estágios iniciais do embrião em formação, sofre mutação e esta é repassada às demais células por meio de mitoses sucessivas, fazendo com que, o indivíduo possua tanto células normais quanto alteradas. Este fato caracteriza o mosaicismo somático (PIO; OLIVEIRA; REZENDE; 2009).

A hemofilia A, também chamada de clássica, resulta da deficiência do fator VIII (anti-hemofílico A) e representa a mais comum das alterações hereditárias da coagulação, com cerca de 1 em cada 10.000 homens atingidos. É transmitida hereditariamente com caráter recessivo ligado ao sexo. Na hemofilia, o gene defeituoso está no cromossomo X. Nos homens, a ausência de um alelo normal traduz

o defeito em manifestação clínica e o homem hemofílico não transmite a doença a seus filhos, já que o cromossomo Y não é atingido. Porém, todas as filhas serão portadoras, pois herdam um cromossomo X defeituoso. As mulheres heterozigotas não sangram, porém, a metade de seus filhos tem hemofilia e a metade de suas filhas é portadora. A anormalidade hemostática da hemofilia A foi, por vários anos, atribuída a defeitos plaquetários e vasculares, sugerindo assim que a doença era causada pela deficiência de uma proteína plasmática (AZEVEDO, 2019).

A hemofilia B, é uma doença hereditária associada ao cromossomo X, que consiste na deficiência do fator IX da coagulação sanguínea e afeta um em cada 30.000 homens no mundo todo. É conhecida também como doença de Christmas, em virtude do sobrenome do primeiro paciente descrito como portador desta doença (Stephen Christmas). O nível de Fator IX biologicamente ativo presente no plasma dos portadores está diretamente relacionado à gravidade e frequência dos episódios hemorrágicos. (PEYVANDI et al, 2001). É menos comum que a hemofilia A. Como sinais clínicos, a hemofilia B apresenta os mesmos da hemofilia A, porém com sangramentos não tão acentuados, exceto nas formas muito graves (AZEVEDO, 2019).

Pacientes portadores da hemofilia podem apresentar diferentes sintomas e sinais, dependendo da gravidade do quadro, desde dificuldades em estancar o sangue após cirurgias, até sangramentos espontâneos em articulações e músculos. Dentre os tipos de hemofilia, não existe um mais grave que o outro, pois as duas (hemofilia A e hemofilia B), apresentam riscos semelhantes. A gravidade do quadro clínico depende não do tipo, mas da quantidade de fator – seja VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) – circulando pelo plasma (PFIZER, 2021). Neste caso, a hemofilia A pode ser classificada por meio de graus, como:

(I) Hemofilia Leve – O nível de fator coagulante está entre 5 e 40%. Às vezes, mesmo após um trauma, não ocorrem hemorragias. A hemorragia poderá acontecer apenas algumas vezes ao ano. Mas os adolescentes com hemofilia leve precisam fazer uso do fator quando da extração de dentes ou quando se submeterem a cirurgias;

(II) Hemofilia Moderada – Nestes casos há presença de algum fator coagulante no sangue, entre 1 e 5%. A hemorragia ocorre normalmente apenas após algum trauma e possivelmente somente uma vez por mês, em média;

(III) Hemofilia Grave – Os hemofílicos com esse grau de severidade têm pouco ou nenhum fator coagulante no sangue, abaixo de 1%. Têm tendência a sangrar frequentemente. Às vezes, uma ou duas vezes por semana, mesmo sem nenhuma ocorrência de trauma. Se o fator Ihe for dado a tempo e de forma correta, a probabilidade deste tipo de hemofilia ser fatal é rara (SECRETARIA DE ESTADO DE MT, 2023).

Já a hemofilia B, pode ser classificada da seguinte maneira:

(I) Leve – Apresentam atividade do fator IX entre 5 – 40%.

(II) Moderada – Possuem atividade do fator IX entre 1-5%.

(III) Grave – Neste caso, apresentam atividade do fator IX menor ou igual a 1% do normal (Chavali et al., 2011).

A hemofilia adquirida (HA) é um distúrbio hemostático derivado do desenvolvimento de auto anticorpos (auto-Ab) dirigidos principalmente contra o fator VIII:C (coagulante FVIII). Esses anticorpos causam sangramento com alto risco de morbidade e mortalidade. Nesta revisão, a maioria dos conceitos refere-se à HA causada por auto-Ab anti-FVIII, embora existam casos de outros fatores: V, VII, IX, X, XII e XIII (GARCIA et al, 2020).

HA tem fundamentos autoimunes. Surge quase sempre pela produção descontrolada, sem causa aparente, de auto-Ab tipo IgG capaz de neutralizar o efeito do FVIII; por isso, esses auto-Abs também são chamados de “inibidores” (GARCIA et al, 2020).

Em 52% dos casos de HA não há doenças concomitantes, porém, nos demais coexiste com outras patologias:

(I) Doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, esclerose múltipla, pênfigo, doença inflamatória intestinal crônica, asma ou reações alérgicas graves.

- (II) Tumores linfoproliferativos e sólidos (linfoma, leucemia, macroglobulinemia, próstata e pulmão).
- (III) Mulheres primíparas nos três primeiros meses de puerpério (GARCIA et al, 2020).

#### **4.1.1 HISTÓRIA E EPIDEMIOLOGIA**

As hemofilias A e B caracterizam-se pela redução da atividade dos fatores de coagulação VIII e IX, respectivamente. A hemofilia A é responsável por 75% a 80% dos casos, e a hemofilia B, por 20% a 25%. O primeiro relato conhecido sobre hemofilia encontra-se em um decreto do Talmude, um livro de condutas do povo judeu, do século II d.C. Neste decreto, o relator isenta da circuncisão, crianças provenientes de famílias que tenham sofrido duas mortes decorrentes de hemorragias após o procedimento. (PIO; OLIVEIRA; REZENDE; 2009).

A doença ficou ainda mais conhecida por seu efeito nas famílias reais da Europa, devido a seu aparecimento súbito entre os filhos da Rainha Victoria, da Grã-Bretanha. Esta doença tornou-se conhecida como a “doença Real”, porque se disseminou nas famílias reais europeias da Rússia, Prússia e Espanha por meio dos descendentes da Rainha Victoria (Pinto et al., 2001). Desde então, a hemofilia soma mais de 1.800 anos de história, contada por esparsos casos durante a Idade Média, por estudos pioneiros durante o século XIX e por avanços da bioquímica e genética ao longo do século XX (PIO; OLIVEIRA; REZENDE; 2009).

A hemofilia possui prevalência em torno de um caso em cada 5.000 a 10.000 nascimentos do sexo masculino para hemofilia do tipo A e um caso em cada 30.000 a 40.000 nascimentos do sexo masculino para hemofilia do tipo B (BRASIL, 2015a). Estima-se que a frequência da hemofilia é de aproximadamente um em cada 10.000 nascimentos, mas em países em que as ferramentas de diagnóstico estão mais disponíveis. Essa doença acomete aproximadamente 400.000 pessoas no mundo, sendo a hemofilia A (80- 85%) mais comum que a hemofilia B. Em relação ao sexo nos diversos tipos de coagulopatias hereditárias, nas hemofilias A e B, aproximadamente 97% dos pacientes são do sexo masculino e cerca de 3% são do sexo feminino (PINHEIRO et al., 2017).

De acordo com o Registro de Coagulopatias Hereditárias do Ministério da Saúde, por meio dos dados obtidos pelo cadastro com controle nacional, o HemovidaWeb Coagulopatias do ano de 2021, é possível observar que o número de pacientes hemofílicos (11.141 hemofílicos A e 2.196 hemofílicos B) no Brasil, ultrapassa 12 mil casos. O documento ressalta por meio de porcentagens, a prevalência de pacientes hemofílicos por regiões e unidades federadas (UF), deixando evidente que não existe uma que apresente uma maior ou menor incidência dessa doença (tabela 1).

Tabela 1 - Prevalência das coagulopatias e demais transtornos hemorrágicos por Unidade Federativa, Brasil, 2021.

Região	UF	Hemofilia A		Hemofilia B	
		N°	%	N°	%
Centro Oeste	DF	281	2,52%	64	2,91%
	GO	338	3,03%	49	2,23%
	MS	108	0,97%	22	1,00%
	MT	170	1,53%	52	2,37%
<b>Total</b>		<b>897</b>	<b>8,05%</b>	<b>187</b>	<b>8,51%</b>
Nordeste	AL	216	1,94%	44	2,00%
	BA	635	5,70%	115	5,24%
	CE	541	4,86%	49	2,23%
	MA	239	2,15%	35	1,59%
	PB	257	2,31%	32	1,46%
	PE	604	5,42%	129	5,87%
	PI	208	1,87%	20	0,91%
	RN	182	1,63%	26	1,18%
	SE	111	1,00%	13	0,59%
<b>Total</b>		<b>2993</b>	<b>26,88%</b>	<b>463</b>	<b>21,07%</b>
Norte	AC	41	0,37%	8	0,36%
	AM	279	2,50%	35	1,59%
	AP	37	0,33%	2	0,09%
	PA	450	4,04%	103	4,69%
	RO	67	0,60%	21	0,96%
	RR	23	0,21%	1	0,05%
	TO	57	0,51%	11	0,50%
	<b>Total</b>		<b>954</b>	<b>8,56%</b>	<b>181</b>
Sudeste	ES	293	2,63%	107	4,87%
	MG	965	8,66%	217	9,88%
	RJ	1027	9,22%	225	10,25%
	SP	2303	20,67%	490	22,31%
<b>Total</b>		<b>4.588</b>	<b>41,18%</b>	<b>1039</b>	<b>47,31%</b>
Sul	PR	729	6,54%	160	7,29%
	RS	641	5,75%	102	4,64%
	SC	339	3,04%	64	2,91%
<b>Total</b>		<b>1709</b>	<b>15,33%</b>	<b>326</b>	<b>14,84%</b>
<b>Total Geral</b>		<b>11.141</b>	<b>100%</b>	<b>2196</b>	<b>100%</b>

FONTE: (MINISTÉRIO DA SAÚDE: HEMOVIDA WEB COAGULOPATIAS, 2021)

#### 4.1.2 FISIOPATOLOGIA

De maneira geral, o sistema circulatório humano é um sistema de tubos fechados, o que impede que o sangue escape para os tecidos. Os fatores vasculares e sanguíneos devem estar em equilíbrio, o que evita a coagulação do sangue no interior dos vasos. Esse equilíbrio é chamado de hemostasia. O mecanismo hemostático inclui três processos: hemostasia primária, coagulação (hemostasia secundária) e fibrinólise. Esses processos têm, em conjunto, a finalidade de manter a fluidez necessária do sangue, garantindo a integridade vascular, para impedir o extravasamento do sangue pelos vasos, ou obstrução do fluxo, pela presença de trombos (SOUSA et al., 2013).

Como proposto no primeiro modelo da cascata de coagulação por Macfarlane, Davie e Ratnoff (1964), um coágulo de fibrina é formado pela interação das duas vias. A coagulação é composta de numerosas etapas, que geram uma grande amplificação, e asseguram uma rápida resposta ao trauma, controlando assim um sangramento que poderia comprometer o sistema sanguíneo como um todo. Atualmente, outro modelo de cascata de coagulação, proposto por Hoffman em 2003, tem sido amplamente aceito. O novo conceito, “modelo celular”, mostra que as vias extrínseca e intrínseca não atuam separadamente como no modelo de 1960, mas sim como complementos de uma única reação. As alterações propostas pelo novo modelo explicam por que os indivíduos com coagulopatias que afetam apenas uma das vias, extrínseca ou intrínseca, não conseguem ter uma coagulação normal compensada pela via não afetada. O modelo atual da cascata de coagulação, conforme vemos na figura 3, sugere o envolvimento de três fases distintas: iniciação, amplificação e propagação, que ocorrem na superfície da célula portadora do fator tecidual (FT) e da plaqueta ativada (HOFFMAN, 2003).

A fase de iniciação do processo da coagulação ocorre quando células que expressam o FT em sua superfície são expostas aos componentes do sangue no sítio da lesão (HANDIN et al., 2003). O FT, uma vez ligado ao FVII presente no sangue, rapidamente o ativa em FVIIa formando o complexo FVIIa/FT, responsável pela ativação de pequenas quantidades de FIX e FX. O FXa associado com o seu cofator, FVa, forma um complexo denominado protrombinase na superfície da célula que expressa o FT. O FV pode ser ativado pelo FXa ou por proteases não coagulantes,

resultando em FVa necessário para o complexo protrombinase. Esse complexo transforma pequenas quantidades de protrombina (Fator II) em trombina, que são insuficientes para completar o processo de formação do coágulo de fibrina, mas são de fundamental importância para a fase de amplificação da coagulação (PÉREZ et al., 2007).

Acredita-se que as reações responsáveis pela iniciação da coagulação ocorrem constantemente fora do espaço vascular em indivíduos saudáveis. Atualmente, está comprovado que fatores de coagulação, incluindo FVII, FX e protrombina, são capazes de percorrer espaços entre os tecidos, ou seja, podem deixar o espaço vascular. Estes fatores foram detectados na linfa e a quantidade deles fora dos vasos depende especialmente do tamanho da molécula (HOFFMAN, 2003). Com base nestas observações foi proposto que a via de iniciação permanece continuamente ativa, gerando pequenas quantidades de fatores ativados no estado basal. Assim, pequenas quantidades de trombina são produzidas continuamente fora do espaço vascular, independente de lesão vascular (MONROE, 2009). Portanto, admite-se que pequena atividade da via do FT ocorre todo o tempo no espaço extra vascular. O processo da coagulação segue para a fase de amplificação somente quando há dano vascular, permitindo que plaquetas e FVIII (ligado ao fator de von Willebrand) entrem em contato com o tecido extra vascular onde se aderem às células que expressam FT (RIDDEL et al., 2007).

Devido ao grande tamanho das plaquetas e do FVIII ligado ao fator de von Willebrand (FvW), esses somente passam para o compartimento extra vascular quando há lesão vascular. Quando um vaso é lesado, plaquetas escapam de dentro dos vasos, se ligam ao colágeno e a outros componentes da matriz extracelular no sítio da lesão, onde são parcialmente ativadas, resultando em um tampão plaquetário responsável pela hemostasia primária. Neste ponto, pequenas quantidades de trombina produzidas pelas células que expressam o FT podem interagir com as plaquetas e o complexo FVIII/FvW. Dessa forma, inicia-se o processo hemostático culminando na formação de fibrina estável, que consolida o tampão plaquetário inicial. Este processo resulta na hemostasia secundária (BOUCHER et al., 2009).

Esta pequena quantidade de trombina gerada pelas células que expressam o FT possui várias funções importantes, sendo a principal a ativação máxima de



plaquetas, que expõem receptores e sítios de ligação para os fatores de coagulação ativados. Como resultado dessa ativação, as plaquetas alteram a permeabilidade de suas membranas, permitindo a entrada de íons cálcio e saída de substâncias quimiotáticas que atraem os fatores de coagulação para sua superfície, além de liberarem FV parcialmente ativados. Outra função da trombina formada durante a fase de iniciação é a ativação de cofatores FV e FVIII na superfície das plaquetas ativadas. O complexo FVIII/FvW é dissociado, permitindo o FvW mediar a adesão e agregação plaquetárias no sítio da lesão. Além disso, pequenas quantidades de trombina ativam o FXI a FXIa na superfície da plaqueta durante essa fase. A ativação do FXI pela trombina na superfície das plaquetas explica porque o FXII não é necessário para a hemostasia normal. Simultaneamente, por mecanismos quimiotáticos, os fatores mencionados são atraídos à superfície das plaquetas onde se inicia rapidamente a fase de propagação (PÉREZ et al., 2007).

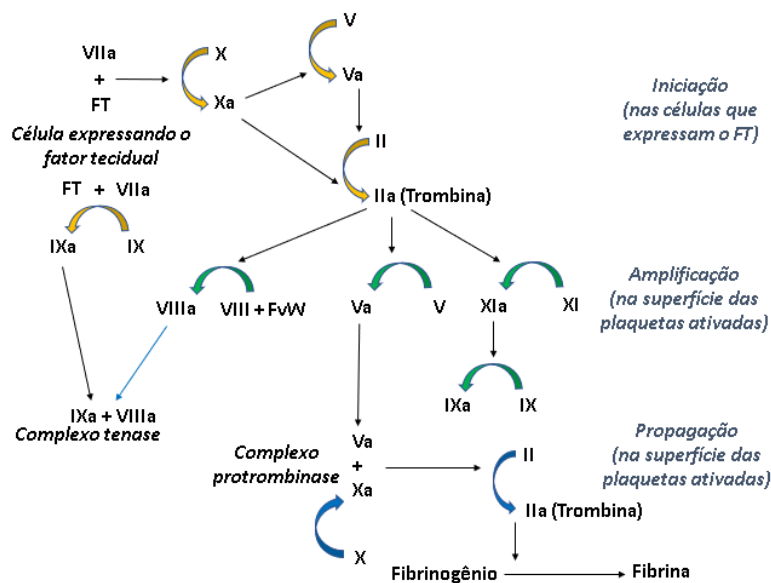
A fase de propagação é caracterizada pelo recrutamento de um grande número de plaquetas para o sítio da lesão e pela produção dos complexos tenase e protrombinase na superfície das plaquetas ativadas. Primeiramente, o FIXa ativado durante a fase de iniciação pode agora se ligar ao FVIIIa na superfície das plaquetas formando o complexo tenase. Uma quantidade adicional de FIXa pode também ser produzida pelo FXIa ligado às plaquetas. Como o FXa não pode se mover efetivamente das células que expressam FT para a plaqueta ativada, maior quantidade de FXa deve ser produzida diretamente na superfície da plaqueta pelo complexo FIXa/FVIIIa. Finalmente, o FXa rapidamente se associa ao FVa ligado à plaqueta durante a fase de amplificação, resultando na formação do complexo protrombinase, o qual converte grande quantidade de protrombina em trombina. Esta é responsável pela clivagem do fibrinogênio em monômeros de fibrina, que polimerizam para consolidar o tampão plaquetário inicial (MONROE, 2009).

Uma vez formado o coágulo de fibrina sobre a área lesada, o processo de coagulação deve se limitar ao sítio da lesão para se evitar a oclusão trombótica do vaso. Para controlar a disseminação da ativação da coagulação, intervêm quatro anticoagulantes naturais, o inibidor da via do fator tecidual (TFPI), a proteína C (PC), a proteína S (PS), e a antitrombina (AT). O TFPI é uma proteína secretada pelo endotélio, que forma um complexo quaternário FT/FVIIa/FXa/TFPI inativando os fatores ativados e, portanto, limitando a coagulação. (MALÝ et al., 2007). As proteínas

PC e PS são dois outros anticoagulantes naturais, com capacidade de inativar os cofatores pro coagulantes FVa e FVIIIa. (VALEN et al., 1996). A PC é uma glicoproteína plasmática dependente de vitamina K, cuja síntese, quando ativada, promove a proteólise dos cofatores Va e VIIIa. A PC é ativada pela trombina, que está ligada à proteína transmembrânica trombomodulina (TM) na superfície das células endoteliais intactas (SHEARER et al., 1995).

Neste contexto, pode-se perceber a importância dos diversos fatores de coagulação e mensurar os problemas causados pela ausência de apenas um deles. A falta de algum fator no organismo é causa de diversas coagulopatias. Entre as mais conhecidas destacam-se as hemofilias A e B causadas por deficiência de FVIII e FIX, respectivamente.

*Figura 3- Representação do modelo da coagulação baseado em superfície celulares compreendendo as fases iniciação, amplificação e propagação.*



FONTE: (IMAGEM DO AUTOR).

### 4.1.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A frequência e gravidade do quadro hemorrágico estão, geralmente, relacionadas com as concentrações plasmáticas do fator deficiente, de modo que a gravidade da doença é diretamente proporcional ao grau de deficiência do fator. De modo geral, as hemofilias A e B são classificadas em grave, moderadas e leves, correspondendo a níveis plasmáticos do fator VIII e IX inferiores a 1%, entre 1 e 5% e > 5 até 40%, respectivamente (KESSLER et al., 2006).

Na avaliação funcional dos fatores VIII e IX, o plasma a ser testado é empregado em relações estequiométricas com o plasma comercial deficiente desses fatores e comparando-se a uma referência internacional. Uma vez confirmada a ausência funcional do fator, testes moleculares permitem que seja detectada a mutação no locus gênico do fator que resultou nessa alteração (SCHETTERT; DINARDO; SANTOS, 2013).

O diagnóstico molecular das hemofilias é altamente relevante para a identificação de portadoras, naquelas situações em que a condição é possível, mas não obrigatória (filhas de mulher portadora) ou, ainda, naqueles casos em que, embora não exista história familiar prévia de hemofilia, ocorreu nascimento de indivíduo com a doença. Nestas situações, a identificação da condição de portadora é fundamental, particularmente em mulheres em idade fértil, pois permite que a mulher possa participar e decidir sobre o planejamento de sua família. Enfim, o diagnóstico molecular das hemofilias permite estruturar um programa de aconselhamento genético/orientação familiar que permite determinar com precisão a condição genética da doença (hereditária ou esporádica). Os dados advindos dessa determinação disponibilizam potenciais informações quanto às características da doença, riscos de recorrência, modalidades de transmissão genética, arsenal diagnóstico pré e pós-natal, assim como suporte psicológico e emocional. O diagnóstico molecular das hemofilias tem importância prática no diagnóstico pré-natal em países onde o abortamento de indivíduos afetados por doenças graves é legal. Esta situação não é permitida no Brasil, tornando seu uso limitado para esta indicação (PIO; OLIVEIRA; REZENDE; 2009).

O diagnóstico baseia-se na história clínica, no exame físico e nos exames laboratoriais. É estabelecido por testes laboratoriais da coagulação, acompanhado de

histórico familiar e caráter de sangramento. Em geral, os testes que detectam anormalidades intrínsecas da coagulação podem ser normais em indivíduos levemente afetados (AZEVEDO, 2013). Clinicamente, as hemofilias A e B são literalmente semelhantes, o histórico familiar é importante e a intensidade dos sintomas varia de acordo com o grau de severidade da doença, conforme a classificação estabelecida pela *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) - Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia.

O diagnóstico laboratorial da hemofilia baseia-se no resultado de TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada) prolongado e deficiência de um dos fatores de coagulação. O TTPA avalia as vias intrínseca e comum da cascata da coagulação (pré-caliceína, cininogênio de alto peso molecular, fatores XII, XI, IX, VIII, X, V, protrombina e fibrinogênio). O TTPA mostra-se mais sensível a deficiências dos fatores VIII e IX ou fatores da via comum (Zago,2013).

O coagulograma é um conjunto de exames que deve ser solicitado pelo médico para verificar se a coagulação do paciente está normal, sendo fundamental em pré-operatórios. Os testes laboratoriais com resultados anormais são: tempo de coagulação (TC) aumentado, TTPA aumentado, teste de geração da tromboplastina alterado, consumo de protrombina alterado com protrombina residual do soro aumentado, dosagem dos fatores VIII ou IX alterada com taxas variáveis (Zago,2013).

No diagnóstico de hemofilia deve ser observado sempre a sintomatologia do paciente, se após pequenos traumas há presença de sangramentos ou até mesmo, sangramentos excessivos após procedimentos cirúrgicos. Baseado nisso, é realizado o coagulograma, que auxilia na identificação do motivo dos sangramentos (tabela 2). No coagulograma é comum observar, nos casos de hemofilia, o aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada TTPA e tempo de protrombina (TP) normal, com exceção de alguns casos de hemofilia leve, onde o TTPA continua normal. Apesar da realização desses testes, o diagnóstico confirmatório se dá por meio da dosagem do fator (BRASIL, 2015).

Tabela 2 - Exames de coagulação.

<b>Exame</b>	<b>Valor de referência</b>	<b>Interpretação do exame</b>
<b>Contagem de Plaquetas</b>	240.000/mm <sup>3</sup>	Detecta trombocitopenia quando a contagem é inferior a 150.00mm <sup>3</sup>
<b>Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPa)</b>	Menor que 35 segundos, podendo ocorrer variação entre 25-39 segundos	Alterações indicam deficiências ou inibidores dos fatores de coagulação na via intrínseca e na comum
<b>Tempo de Protrombina (TP)</b>	Entre 10 e 14 segundos	Alterações mostram que há irregularidades nos fatores de coagulação, além da presença de inibidores que podem prolongar o TP
<b>Tempo de Trombina (TT)</b>	Entre 9 e 12 segundos	Detecta desfibrinogenemia. O tempo prolongado, aponta anormalidade nas plaquetas, sendo estas quantitativa ou qualitativa
<b>Tempo de Sangramento (TS)</b>	Menor que 3 minutos	

Fonte: Adaptado de PINHEIRO et al., 2017.

- (I) TTPa: Fatores como a pré-caliceína, cininogênio de alto peso molecular, XII, XI, IX, VIII, X, V, protrombina e fibrinogênio.
- (II) TP: Fatores V, VII, X, fibrinogênio e protrombina.
- (III) TT: O teste mede o tempo de conversão de fibrinogênio em fibrina, que é a última fase da coagulação. Podem apresentar níveis de fibrinogênio alterados, abaixo de 70 a 100 11 mg/dL, ou níveis elevados de produtos de degradação de fibrinogênio e fibrina.
- (IV) TS: Alterações indicam um defeito na interação plaqueta-vaso (Doença de Von Willebrand) ou uma doença vascular primária (PINHEIRO et al, 2017).

#### 4.1.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Como as hemofilias apresentam manifestações hemorrágicas semelhantes, não é possível distinguir a hemofilia A da hemofilia B somente por meio de critérios clínicos. As hemofilias caracterizam-se clinicamente pelo aparecimento de sangramentos, que ocorrem após traumatismos de intensidade mínima. Contudo, muitas manifestações hemorrágicas peculiares às hemofilias, como as hemartroses e os sangramentos musculares, muitas vezes acontecem sem associação com traumas evidentes. Uma vez que a função plaquetária é normal, não há sangramentos após pequenos ferimentos cortantes (ZAGO et al., 2013).

Os pacientes com deficiências graves apresentam manifestações hemorrágicas de repetição e hemartroses graves, as quais, quando não tratadas adequadamente, evoluem para artropatias crônicas e incapacitantes (tabela 3). Esses pacientes estão sujeitos a hemorragias graves, que podem comprometer órgãos vitais (ZAGO et al., 2013).

Na hemofilia moderada, os hematomas e hemartroses nem sempre estão associados a traumatismos evidentes. Embora essas últimas manifestações não sejam tão intensas quanto na hemofilia grave, se não tratadas adequadamente podem evoluir com instabilidade articular, resultando em sangramentos importantes e frequentes, fazendo com que a doença se expresse de maneira mais grave do que poderia indicar o nível plasmático do fator deficiente. Nas formas leves de hemofilia, os sangramentos somente ocorrem após traumas ou cirurgias, porém podem apresentar hemartroses espontâneas, especialmente em articulações onde previamente ocorreu hemorragia pós-traumática não tratada corretamente (FRIEDMAN et al., 2004).

Tabela 3 - Classificação clínica das hemofilias e frequência das manifestações hemorrágicas.

Classificação	Nível de FVIII ou FIX	Características clínicas	Frequência Hemofilia A	Frequência Hemofilia B
<b>Grave</b>	<1% (<0,01U/mL)	a) Sangramentos espontâneos desde a infância b) Hemartroses e outras manifestações hemorrágicas espontâneas frequentes	70%	50%
<b>Moderada</b>	1-5% (0,01-0,05U/mL)	a) Hemorragia secundárias a trauma pequeno ou cirurgia b) Hemartroses espontâneas	15%	30%
<b>Leve</b>	>5-40% (>0,05-0,40 U/mL)	a) Hemorragias secundárias a traumatismo e cirurgias b) Raramente sangramento espontâneo	15%	20%

FONTE: (ZAGO et al., 2013)

De acordo com Friedman, as hemartroses constituem as manifestações hemorrágicas mais comuns dos hemofílicos, principalmente na forma grave (FRIEDMAN et al., 2004). Conforme vemos na figura 4, as articulações mais acometidas são os joelhos, cotovelos, tornozelos, ombros, coxofemorais e punhos. Nos pacientes com hemofilia grave, as hemartroses normalmente começam aos 2 ou 3 anos de idade. Estas são geralmente, espontâneas ou sem traumatismo evidente. Muitos pacientes irão apresentar uma articulação com sangramentos mais frequentes, por causa de alterações crônicas que resultam na artropatia hemofílica (KESSLER et al., 2006).

*Figura 4- Hemartroses em joelho direito em hemofílico A grave.*



FONTE: (ZAGO et al., 2013).

A artropatia hemofílica crônica é considerada a seqüela mais frequente e incapacitante em pacientes hemofílicos, que comprometem, principalmente os joelhos, tornozelos, cotovelos e coxofemorais (figura 5). Estas hemartroses recorrentes causam danos articulares que ocorrem na membrana sinovial, podendo causar instabilidade articular, resultante de uma hipotrofia da musculatura periarticular. (DUNN, 2011). Admite-se que o sangramento intra-articular tenha origem nos vasos sinoviais, espontaneamente ou após traumatismos não evidentes ou triviais, com a hemorragia dirigindo-se para a cavidade articular ou dentro da diáfise e epífise óssea. A presença do sangue na região intravascular, associada ao espasmo muscular, faz com que ocorra aumento da pressão no espaço sinovial. Após um primeiro episódio de hermatrose, a articulação pode retornar ao estado funcional normal, porém, mais comumente, não há absorção completa do sangue, o qual induz alterações inflamatórias crônicas e proliferativas da membrana sinovial, fazendo com que a articulação permaneça edemaciada e dolorosa por período prolongado, mesmo na ausência de novas hemorragias (sinovite) (RODRIGUCZ, 2011).



*Figura 5- Atropatia hemofílica (joelhos, cotovelos e tornozelos).*



FONTE: (ZAGO et al., 2013).

Os hematomas musculares constituem a segunda causa mais comum de sangramentos em pacientes hemofílicos graves (figura 6), podem ocorrer espontaneamente ou após pequenos traumatismos. Quando pequenos e superficiais, os hematomas são autolimitados e não apresentam maior significado clínico, exceto o desconforto local. Contudo, em pacientes com hemofilia grave eles podem aumentar progressivamente e dissecar em todas as direções, acarretando consequências muito sérias, devido à compressão de estruturas nobres. (BOLTON, 2003). Os hematomas, quando não tratados adequadamente, podem resultar em organização fibrosa, com contratura muscular. Hematomas de faringe e de retro faringe podem ser secundários a faringes virais. Hematomas musculares no antebraço podem causar paralisia dos nervos mediano e ulnar ou a contratura isquêmica de mão (RODRIGUCZ, 2011).

*Figura 6- Hematoma em coxa direita, após trauma, em hemofílico A moderado.*



FONTE: (ZAGO et al., 2013).

A hematúria é uma manifestação comum, ocorrendo em  $\frac{2}{3}$  dos hemofílicos, em geral, após os 12 anos de idade. Sua intensidade é variável, desde leve alteração da coloração urinária á hematúria franca, com eliminação de coágulos. (KESSLER et al., 2006). Em geral, a hematúria não se associa a alterações do sistema geniturinário, mas, se é persistente e, principalmente, pós-traumática, deve ser investigada. Usualmente a hematúria é autolimitada, podendo persistir por dias a semanas, independentemente do tratamento de substituição com concentrado de fator. Aparentemente, a presença de hematúria de repetição não leva à alteração significativa da função renal, a longo prazo (FRIEDMAN et al., 2004).

A presença de sangramento gastrointestinal, na forma de hematêmese e/ou melena, não é incomum. Na maioria dos casos em que o sangramento é persistente, ou recorrente, existe uma lesão anatômica, mais comumente gastrite ou úlcera péptica, que é dez vezes mais frequente na população hemofílica (KOUIDES, 2010).

O sangramento intracraniano é o evento hemorrágico mais perigoso para o paciente hemofílico, ocorrendo após traumatismos ou espontaneamente. Pode ocorrer em qualquer faixa etária, no entanto a prevalência do sangramento intracraniano apresenta dois picos, na infância, sobretudo em recém-nascidos e após os 50 anos de idade. Os sintomas comumente surgem logo após o evento traumático, mas às vezes podem aparecer depois de dias ou semanas, principalmente nos hematomas subdurais. Todo hemofílico com cefaleia não habitual, especialmente se intensa ou com duração superior a 4 horas, deve ser investigado quanto à presença

de sangramento intracraniano e, na sua suspeita, deve ser imediatamente tratado com reposição de fator seguido de avaliação com tomografia computadorizada (ZANON et al., 2011).

Ferimentos superficiais, geralmente não apresentam sangramento anormal. Os ferimentos mais extensos e profundos podem, inicialmente, não sangrar, visto que a hemostasia primária é normal. Porém, tendem a apresentar sangramento tardio, se não há tratamento de reposição adequado (KESSLER et al., 2006). As punções venosas, feitas cuidadosamente, não apresentam perigo; quando traumáticas, podem-se evitar complicações posteriores exercendo-se pressão no local puncionado. Injeções subcutâneas, intercutâneas e intramusculares, desde que de pequenos volumes, raramente produzem hematomas se a pressão digital é mantida por 5 minutos. Devem ser evitadas as injeções intramusculares de grandes volumes (FRIEDMAN et al., 2004).

## 4.2 TRATAMENTO

O primeiro tratamento para hemofilia consistia em transfusão direta de sangue em 1840, onde um médico inglês, motivado a estudar a fundo a origem desse problema hemorrágico, transfundiu sangue de homem totalmente hígido em indivíduo que apresentava sangramento. Na década de 1950 e grande parte da década de 1960, os episódios hemorrágicos eram tratados com plasma fresco congelado, um hemoderivado, nesta técnica, o plasma fresco congelado (PFC) deve ser utilizado em pacientes que possuam distúrbios da coagulação, principalmente nos indivíduos com deficiência de múltiplos fatores, mas deve ser utilizado apenas quando não estiverem disponíveis produtos concentrados estáveis de fatores de coagulação e menor risco de contaminação viral (BRASIL, 2016; WFH, 2016). O tratamento moderno começou em 1965 com a identificação da fração crioprecipitada de plasma fresco congelado por Judith Pool (POOL et al., 1965).

O crioprecipitado é efetivo para sangramentos nas articulações e músculos, mas menos seguros de contaminação viral do que concentrados (BRASIL, 2016; WFH 2016). Atualmente não são recomendados, porém podem ser usados nos casos em que o concentrado de fator VIII não esteja disponível (FLORES et al., 2004). Posteriormente, as tecnologias para separar o fator VIII ou IX de grandes pools de plasma doador resultaram em concentrados de fator VIII ou IX liofilizados, o que possibilitou a terapia domiciliar e melhorou consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes. Infelizmente, nas décadas de 1970 e 1980, milhares de pacientes com hemofilia em todo o mundo foram infectados com HIV e vírus da hepatite C a partir de produtos derivados de plasma contaminados (WEBSTER et al., 1965). Embora produtos mais seguros tenham surgido, o risco teórico de contaminação de produtos sanguíneos com agentes infecciosos conhecidos e desconhecidos ainda permanece. Os primeiros produtos de proteína recombinante comercialmente disponíveis, livres de transmissão de patógenos transmitidos pelo sangue, tornaram-se disponíveis em 1992 para hemofilia A e 1997 para hemofilia B (Morfini, 2014).

Desde então, vários produtos derivados de plasma e recombinantes foram desenvolvidos. No entanto, a principal limitação dos produtos padrão existentes são suas meias-vidas curtas (8–12 h para o fator VIII e 18–24 h para o fator IX), e, portanto, administrações frequentes são necessárias. Novos produtos têm meias-vidas

estendidas ou agem por diferentes vias - por exemplo, aumentando a geração de trombina por meio da redução da atividade anticoagulante natural em vez de substituir a proteína deficiente, diminuindo assim a frequência das injeções e reduzindo potencialmente sua imunogenicidade (Mannuci et al, 2003).

O principal tratamento utilizado, é a terapia de reposição (também conhecida como terapia de substituição), ou seja, a administração do fator de coagulação deficiente para atingir a hemostasia adequada (Srivastava et al., 2013). Estes concentrados de fatores de coagulação, são hemoderivados, ou seja, são produtos obtidos em escala industrial, a partir do fracionamento do plasma por processos físico-químicos (GUIA PARA USO DE HEMOCOMPONENTES, 2019). O tratamento sob demanda é a infusão do fator de coagulação deficiente no momento do sangramento. A dose apropriada, a frequência e o número de infusões de concentrado dependem do tipo e gravidade do sangramento (Srivastava et al., 2013). Na terapia de reposição, o fator ausente ou diminuído é injetado na corrente sanguínea e o sangramento para quando o fator alcança o local em que há o sangramento. O mesmo deve ser contido o mais rápido possível. O tratamento rápido vai ajudar a reduzir a dor e os danos nas articulações, músculos e órgãos. Se o sangramento é tratado rápido, menos fator é necessário para pará-lo. Com uma quantidade adequada de produto para o tratamento e cuidado apropriado, pessoas com hemofilia podem viver de forma saudável (HEMOMINAS, 2014; WFH, 2016). A complicação mais séria para este tipo de terapia é o desenvolvimento de inibidores, ou seja, anticorpos dirigidos contra concentrados infundidos após a terapia de reposição/substituição (Mannuci et al, 2003).

Os inibidores são anticorpos IgGs policlonais de alta afinidade que neutralizam especificamente a atividade pró-coagulante do fator de coagulação relevante, dificultando o controle de sangramentos. Os inibidores são caracterizados de duas maneiras - pelo título e pela resposta anamnésica. O título refere-se à capacidade inibitória do plasma do paciente para neutralizar o fator de coagulação no plasma normal. Um inibidor de título alto é definido como tendo 5 unidades Bethesda (BU) ou superior, e um título baixo entre um valor de corte (geralmente 0,6 BU) e 5 BU. Os pacientes cujo título é inferior a 5 BU são divididos entre aqueles nos quais ocorre uma resposta anamnésica rápida à infusão do fator (isto é, respondedores altos) e aqueles nos quais essa resposta não ocorre (isto é, respondedores baixos). Essa

caracterização é importante porque os pacientes com títulos baixos e inibidores de baixa resposta podem ser tratados com terapia de reposição padrão, embora com doses maiores para superar o inibidor. Pacientes com títulos altos ou inibidores de alta resposta podem ser tratados de forma eficaz apenas com agentes de *by-pass*, a menos que o inibidor seja erradicado (Key, 2004). O manejo do sangramento agudo em pacientes com inibidores depende do título do inibidor. Uma minoria de pacientes com títulos baixos e inibidores de baixa resposta pode ser tratada com terapia de reposição padrão, embora com doses aumentadas para superar os efeitos neutralizantes do anticorpo (FRANCHINI et al., 2014).

O tratamento com agentes *by-pass*, também conhecidos como agentes hemostáticos consiste no tratamento direcionado especificamente ao paciente com inibidor, e tem como finalidade recuperar a hemostasia do paciente por meio de infusões intravenosas, em média três vezes por semana, ou seja, quando o paciente desenvolve anticorpos que neutralizam ou reduzem a eficácia do fator de coagulação normalmente utilizado no tratamento. Esses agentes são projetados para contornar a necessidade do fator de coagulação ausente ou ineficaz, permitindo que a coagulação ocorra de maneira mais eficaz. Os agentes *by-pass* atualmente disponíveis são o *factor eight inhibitor by-passing activity* (FEIBA) - inibidor do fator oito por agente *by-passing*, também conhecido como concentrado do complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa) e o concentrado de fator VII ativado recombinante, este é um fator de coagulação sintético, projetado para imitar a atividade do fator VIIa, que é uma proteína envolvida na ativação da cascata de coagulação (CONITEC, 2019).

Esses agentes *by-pass* são usados em situações de sangramento agudo ou para a prevenção antes de procedimentos cirúrgicos em pacientes com hemofilia e inibidores. É importante ressaltar que o uso de agentes *by-pass* requer monitoramento médico rigoroso e a dosagem precisa para evitar riscos de coagulação excessiva. Como sempre, um hematologista ou profissional de saúde especializado em hemofilia deve supervisionar o tratamento e determinar a abordagem mais apropriada para cada paciente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Atualmente, a opção mais utilizada e considerada como padrão de tratamento dos pacientes hemofílicos é a reposição de FVIII pelo uso de FVIIIr, tanto como profilaxia quanto para uso em episódios hemorrágicos. O uso de FVIIIr é fundamental

aos pacientes com hemofilia grave pelo fato de impedir atropatias mais graves (SRIVASTAVA et al., 2013).

Visando minimizar os riscos de infecções que o FVIII de derivados plasmáticos poderia transmitir, no início dos anos 90, foram desenvolvidos os fatores recombinantes utilizando a tecnologia do DNA recombinante. Os FVIIIr desenvolvidos são classificados em níveis de geração, de acordo com a existência de material biológico animal em seu conteúdo e sua meia-vida (MANNULLY; RAMYA; PULICHERLA, 2018).

A primeira geração de produtos (Recombinate Baxter Bioscience), Kogenate/Helixate (Bayer), desenvolvidos em 1990, baseavam-se na albumina humana ou animal como estabilizador na produção e formulação final. Estes produtos, eram desenvolvidos utilizando técnicas de engenharia genética simples. No entanto, eles tinham uma vida útil relativamente curta na corrente sanguínea. Já a segunda geração de FVIIIr (ReFacto (Wyeth Inc. Pfizer)), a albumina humana é usada como nutriente na cultura de células, mas não como estabilizador em produto final. Estes produtos foram aprimorados para prolongar a meia-vida do fator VIII no corpo, o que permitiu intervalos de administração mais espaçados. Na terceira geração (Advate Baxter), a produção desses fatores não utilizava albumina para nenhum processo de produção. A vantagem de não se utilizar a albumina humana ou derivada de animal é a diminuição do número de etapas envolvidas na produção, como a etapa de inativação viral. Estes produtos trouxeram avanços significativos em termos de estabilidade e meia-vida prolongada. A quarta e última geração de produtos desenvolvidos, ainda em fase de estudo clínico, (Eloctate e Nuwiq) vem sendo desenvolvida em produtos de duração (meia-vida) mais longa e, para tal, incorpora as técnicas de peguilação, que consiste no uso do polietilenoglicol para ligação ao FVIII e, assim aumentando o tempo de meia vida ( $14,7 \pm 3,8$  horas) e diminui o clearance do FVIIIr. (MANNULLY; RAMYA; PULICHERLA, 2018). Os fatores recombinantes atualmente utilizados para profilaxia possuem tempo de meia vida aproximadamente 12 horas, e por isso devem ser aplicados diariamente pela via intravenosa aos pacientes, o que pode levar a dificuldades na adesão ao tratamento e também a não efetividade do mesmo (MANCUSO; SANTAGOSTINO, 2017)

Com relação à eficácia, existem evidências suficientes que demonstram que os produtos de origem recombinantes são altamente eficazes no controle dos sangramentos, com taxa de sucesso igual ou superior a 90%. Os concentrados de fator de origem recombinante são altamente seguros com relação a transmissão de agentes veiculados pelo sangue, atingindo seu máximo com os produtos de terceira geração, que são livres de qualquer material biológico humano. Neste caso, a geração mais avançada de fator VIII recombinante usada no tratamento da hemofilia A é a terceira geração. A terceira geração de fator VIII recombinante foi desenvolvida para melhorar a meia-vida do fator VIII no corpo, o que pode resultar em intervalos de dosagem mais longos e uma maior eficácia no controle da hemorragia (CONITEC, 2013).

Ainda sobre as terapias, a terapia gênica tem como propósito o tratamento terapêutico, por meio da correção de genes mutados. O tratamento atual é profilático e não curativo. A terapia gênica tem o potencial de diminuir a gravidade da doença de um fenótipo grave para um fenótipo moderado ou leve por meio da produção contínua de fator VIII ou IX após uma administração de um vetor gênico, especialmente porque um pequeno aumento nas proteínas coagulantes circulantes para pelo menos 1% de níveis normais podem melhorar substancialmente o fenótipo hemorrágico (Nathwani et al., 2011). No caso desta terapia, o DNA recombinante é uma das técnicas mais usadas quando se trata de terapia gênica. Nessa técnica é introduzido em um vetor o gene de interesse ou saudável, esse vetor pode ser plasmidial, nano estruturado ou viral. O mais comum para a realização do procedimento é o viral, pois possui maior capacidade de introduzir o material genético nas células quando as invade (GONÇALVES; PAIVA, 2017). A terapia gênica na hemofilia tem como objetivo fazer com que o organismo do portador da doença volte a produzir a proteína em quantidade eficiente, para que assim o paciente tenha melhor qualidade de vida. Esse procedimento ocorre introduzindo o gene saudável, seja ele do fator VIII ou IX, nas células do indivíduo, e dessa forma ele produzirá a proteína necessária (LIDEN, 2010).

Em 2022, a farmacêutica norte-americana Pfizer anunciava que a sua terapia genética experimental para o tratamento da hemofilia B, uma rara doença hereditária do sangue, atingiu seu principal objetivo em um estudo em estágio avançado. Os dados do estudo mostraram que uma única dose da terapia foi superior ao padrão atual de tratamento para ajudar a reduzir a taxa de sangramento em pacientes com

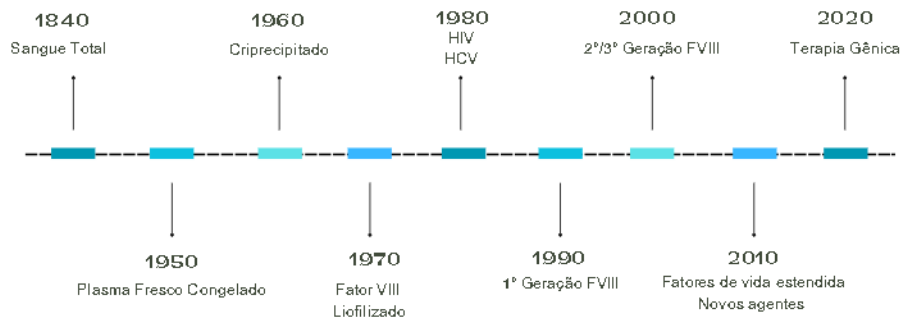


formas moderadamente graves a graves de hemofilia B. A terapia da Pfizer, Fidanacogene Elaparvovec, é projetada para ajudar os pacientes a produzirem o fator IX após um tratamento único, ao contrário dos tratamentos atuais, que se concentram em infusões regulares da proteína, os dados do estágio final do estudo ainda não foram discutidos pela farmacêutica norte-americana, há expectativas para que essa discussão ainda ocorra no ano de 2023 (PFIZER, 2022).

Nos últimos meses a *Food and Drug Administration* (FDA), agência reguladora para medicamentos dos Estados Unidos, aprovou a primeira terapia genética para adultos com hemofilia A grave. Trata-se do ROCTAVIAN™ (valoctocogeno roxaparvoveque), infusão de dose única indicada para o tratamento da doença caracterizada por uma deficiência congênita do fator VIII (FVIII). A aprovação da FDA é baseada em dados do estudo global de Fase 3 GENE8-1, o maior estudo de qualquer terapia genética na hemofilia, que teve seus dados apresentados no congresso de 2023 da ISTH, mostrando que os participantes tiveram uma redução de 82,9% nos sangramentos tratados em geral em comparação com a linha de base (P-BIO, 2023).

O estudo mostra que dos 134 pacientes que receberam o remédio, 112 deles tiveram dados da taxa de sangramento anualizada (ABR) basais coletados durante um período de pelo menos 6 meses em profilaxia antes de receber o medicamento. Os 22 pacientes restantes tiveram a ABR basal coletada retrospectivamente. Todos os pacientes foram acompanhados por pelo menos 3 anos e segundo relatado, os 112 com coleta prospectiva obtiveram uma redução média de ABR de 52% após receberem o ROCTAVIAN™. A empresa BioMarin anunciou que continuará a monitorar os efeitos de longo prazo com um estudo de extensão que acompanhará todos os participantes dos estudos clínicos por até 15 anos. O ROCTAVIAN™ é projetado para substituir a função do gene mutante, permitindo que pessoas com hemofilia A grave produzam seu próprio FVIII e, assim, limitem os episódios de sangramento (P-BIO, 2023).

Figura 7 - Linha do tempo de tratamentos.



FONTE: (IMAGEM DO AUTOR)

Com o passar dos anos, como podemos observar na figura 7, foi possível observar novas opções terapêuticas, cada uma delas trazendo promessas de eficácia, segurança e melhor qualidade de vida para pacientes hemofílicos.

Com relação aos tratamentos disponíveis no Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS), disponibiliza para pacientes hemofílicos a tratamento por meio da reposição de fatores de coagulação, como o FVIII para a hemofilia A e o FIX para a hemofilia B, que irão atuar controlando os sangramentos e prevenindo futuras complicações. Além disso, o SUS também oferece acompanhamento médico especializado e cuidados preventivos para pacientes hemofílicos, visando a melhoria da qualidade de vida e a minimização dos riscos associados à hemofilia. Entretanto, a disponibilidade deste tratamento pode variar em diferentes regiões do país e ao longo do tempo, sendo assim, é aconselhável que estes pacientes consultem as unidades de saúde locais e serviços especializados em hematologia, para que então possam sempre obter informações atualizadas sobre os tratamentos disponíveis.

### 4.2.1 INOVAÇÕES

Pesquisas têm sido feitas e investigam variáveis genéticas da resposta imune e da via de coagulação sanguínea para que a forma como os inibidores se desenvolve seja compreendida. As pesquisas levam à duas direções, uma delas se trata da criação de novos produtos resistentes aos inibidores, fazendo com que o tratamento seja mais eficaz, a outra direção leva a busca de marcadores genéticos que identificariam os indivíduos predispostos ao desenvolvimento de inibidores, desse modo, o tratamento poderia ser modificado previamente e, conseqüentemente, haveria a redução ou eliminação dos riscos do surgimento dos mesmos (SOUZA et al., 2011).

A terapia biológica inclui diversos grupos de drogas que agem diretamente no sistema imune. Algumas vezes também é referida como “terapia direcionada”, essa terapia inclui citocinas e anticorpos monoclonais. Esses agentes podem ser versões geneticamente modificadas de substâncias que são produzidas naturalmente ou novos compostos, que são utilizados para tratamento de câncer ou para diagnóstico de doenças não-oncológicas (EISENBERG, 2012).

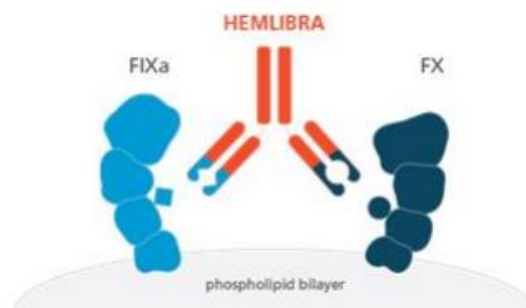
Nos últimos 20 anos, o tratamento da hemofilia melhorou consideravelmente. Uma variedade de tratamentos está sendo desenvolvida. Atualmente, as terapias biológicas têm sido utilizadas para imunoterápicos (anticorpos monoclonais), como por exemplo o Hemcimbra para o tratamento de hemofilia A, e também com proteínas recombinantes, como o Idelvion para tratamento de hemofilia B.

O medicamento HEMCIBRA® (Emicizumabe), da Roche Farma Brasil, foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da hemofilia A em indivíduos que desenvolveram inibidores anti-FVIII da coagulação. Pacientes que apresentam a forma grave da doença (cerca de 30%), desenvolvem inibidores. Os inibidores de FVIII são anticorpos produzidos pelas pessoas que são direcionados contra o fator de coagulação ausente; o corpo reconhece o FVIII como “estranho” ou “diferente” de si mesmo. Esses anticorpos “inibem” a capacidade do FVIII infundido funcionar, estes inibidores não reconhecem Hemcimbra, porque a estrutura de Hemcimbra não é FVIII. Portanto, Hemcimbra pode funcionar da mesma forma se o paciente tiver ou não um inibidor. Esses inibidores neutralizam o efeito do

FVIII exógeno, sendo assim, a terapia se mostra ineficaz. A partir disso, estudos clínicos foram feitos, e os mesmos mostram a eficácia do medicamento no tratamento da hemofilia. O Hemcibra apresenta um diferencial, pois é de aplicação subcutânea, ao invés de intravenoso e pode ser aplicado uma vez por semana (CRISTINA, 2018; ROCHE, 2018).

O Emicizumabe (HEMCIBRA®) é um anticorpo (imunoglobulina) do tipo G4 (IgG4) monoclonal humanizado, com estrutura de anticorpo específica dupla, que liga o fator IXa ao fator X, produzido pela tecnologia de DNA recombinante em células de ovários de hamster chinês (SHIMA et al., 2016). O Emicizumabe é um medicamento utilizado no tratamento da hemofilia A com inibidores do fator VIII, de acordo com a figura 8, ele atuará como um anticorpo monoclonal que irá mimetizar a função do fator VIII auxiliando na coagulação do sangue. Ele se ligará ao fator IXa formando o complexo tenase, tendo então a ativação do fator X, fazendo com que este seja ativado (FXa), se ligando ao (FVa), formando o complexo pró-trombinase ativando assim , a trombina, para que assim ocorra a hemostasia, ou seja, o controle do sangramento de pacientes hemofílicos.

*Figura 8 - Mecanismo de ação Emicizumabe.*



FONTE: (ROCHE, 2019)

Em relação às reações adversas associadas à administração do Emicizumabe, maioria destas observadas em estudos clínicos realizados, foi microangiopatia trombótica (MAT), está se dá quando o revestimento dos vasos sanguíneos pode ser danificado e os coágulos sanguíneos podem se desenvolver em pequenos vasos sanguíneos, em alguns casos, isso pode causar danos aos rins e outros órgãos, além

de eventos trombóticos, tendo a formação de coágulos sanguíneos dentro dos vasos sanguíneos bloqueá-los (CONITEC, 2019).

Os critérios para a utilização do Emicizumabe podem variar de acordo com as diretrizes clínicas, regulamentações locais e as decisões do médico responsável pelo tratamento. No entanto, de forma geral, o Emicizumabe é indicado para pacientes com hemofilia A com inibidores, ou seja, pacientes que desenvolveram anticorpos contra o fator VIII e, portanto, têm dificuldades na coagulação sanguínea (ROCHE, 2019).

O Emicizumabe é um medicamento relativamente novo e inovador no tratamento da hemofilia A. Sua eficácia tem sido comprovada na prevenção de sangramentos em pacientes com essa condição, proporcionando uma alternativa importante para aqueles que enfrentam dificuldades no controle dos sangramentos devido à presença de inibidores. No entanto, é importante mencionar que o custo do Emicizumabe pode ser significativo (tabela 4). Medicamentos biológicos como este, que são desenvolvidos usando tecnologias avançadas de biotecnologia, geralmente envolvem processos de produção complexos e caros, o que pode refletir nos preços desses medicamentos (CONITEC, 2013).

*Tabela 4 - Preço proposto para incorporação do Emicizumabe.*

Apresentação	PF 18%	*PF	*Preço proposto para incorporação	*Preço proposto para incorporação por mg
<b>HEMCIMBRA (emicizumabe) 30 mg</b>	R\$ 12.457,14	R\$ 8.875,86	<b>R\$ 4.889,86</b>	
<b>HEMCIMBRA (emicizumabe) 60 mg</b>	R\$ 24.914,27	R\$ 17.751,73	<b>R\$ 9.779,40</b>	
<b>HEMCIMBRA (emicizumabe) 105 mg</b>	R\$ 43.599,98	R\$ 31.065,52	<b>R\$ 17.113,95</b>	<b>R\$ 162,99</b>
<b>HEMCIMBRA (emicizumabe) - 150 mg</b>	R\$ 62.285,68	R\$ 44.379,31	<b>R\$ 24.448,50</b>	
(*) Sem impostos				

FONTE: (ROCHE, 2019)

Os custos do Emicizumabe podem variar significativamente dependendo de vários fatores, incluindo a dosagem prescrita, a frequência das administrações, a política de preços do fabricante e as políticas de cobertura de seguros de saúde em diferentes países ou sistemas de saúde. Em muitos casos, tratamentos inovadores como o emicizumabe podem representar um custo substancial, especialmente considerando a necessidade de administrações contínuas ao longo do tempo para controlar a hemofilia A (ROCHE, 2019). Além disso, vale ressaltar que esse medicamento não possui isenção de impostos no Brasil, e toda a análise foi realizada com base no preço sem impostos, de R\$ 162,99 por mg (ROCHE, 2019).

Posto isso, percebe-se que a acessibilidade ao Emicizumabe pode variar em diferentes países e sistemas de saúde. Em alguns lugares, os sistemas de saúde públicos podem cobrir parte ou a totalidade dos custos do medicamento para pacientes elegíveis. Em outros casos, pacientes podem depender de planos de seguro de saúde ou programas de assistência financeira oferecidos pela indústria farmacêutica. Por fim, a análise do custo do Emicizumabe deve ser vista em conjunto com seus benefícios clínicos, considerações de qualidade de vida e as opções de tratamento disponíveis para cada paciente individual (CONITEC, 2021).

Para o tratamento e profilaxia da hemofilia B, que está relacionada a deficiência do fator IX, o medicamento Idelvion foi desenvolvido. O produto biológico foi aprovado pela ANVISA em 2018, e tem como objetivo controlar e prevenir sangramentos em locais cirúrgicos. O fator ausente é substituído pelo medicamento de forma eficiente, favorecendo o processo de hemostasia (ANVISA, 2018).

O Alfa-Albutrepenonacogue é um fator IX da coagulação recombinante ligado à albumina, que substitui de forma eficaz o fator IX de coagulação ausente, que é necessário para a hemostasia, e fornece intervalos de administração mais longos. O prolongamento da meia-vida de Alfa-Albutrepenonacogue e a melhor exposição sistêmica são obtidos por meio da fusão com a albumina recombinante, a qual apresenta meia-vida intrínseca longa. A albumina é uma proteína transportadora natural e inerte no plasma, com uma longa meia-vida de cerca de 20 dias, que não está envolvida na defesa imunológica ou na resposta imune. A fusão genética do fator IX de coagulação recombinante com a albumina prolonga a meia-vida do fator IX. O Alfa-Albutrepenonacogue permanece intacto na circulação até o fator IX ser ativado,

momento em que a albumina é clivada, liberando o fator IX ativado (FIXa), quando este é necessário para a coagulação (ANVISA, 2018).

O mecanismo de ação do Idelvion na cascata de coagulação é fornecer uma reposição do fator IX ausente ou deficiente, ou seja, quando ocorre um ferimento, uma série de reações em cadeia é desencadeada para formar um coágulo de sangue e interromper o sangramento (LYSENG, 2017).

Quando o Idelvion é injetado, ele fornece uma quantidade funcional de fator IX à corrente sanguínea. O fator IX presente no Idelvion se liga ao fator VIII ativado (fator VIIIa) e ao fator X, isso inicia a conversão do fator X em sua forma ativada (FXa). O fator Xa, juntamente com outras proteínas na cascata de coagulação, converte a protrombina em trombina, esta, por sua vez, converte o fibrinogênio em fibrina, uma rede de filamentos que forma a estrutura básica do coágulo sanguíneo. Portanto, o Idelvion atua no mecanismo de coagulação da hemofilia B fornecendo uma quantidade funcional de fator IX, permitindo que a cascata de coagulação ocorra adequadamente e evitando sangramentos excessivos (LYSENG, 2017).

Em relação às reações adversas associadas à administração do Idelvion, foram observados distúrbios do sistema nervoso, como cefaleia e tontura, distúrbios dos sistemas imune, como hipersensibilidade e também distúrbios da pele e do tecido subcutâneo como o eczema, que é uma inflamação da pele com sintomas de coceira, vermelhidão e descamação (ANVISA, 2018).

Assim como outros tratamentos biológicos inovadores, o custo do Idelvion pode ser significativo e variar dependendo de fatores como país, sistema de saúde, planos de seguro e programas de assistência financeira disponíveis. Os medicamentos biológicos como este, envolvem processos complexos de produção, desenvolvimento e testes clínicos, o que pode resultar em custos de fabricação mais altos em comparação com medicamentos tradicionais, que por sua vez, podem influenciar o preço final do medicamento.

É importante ressaltar, entretanto, que foi aprovado em 4 de outubro de 2023 pela Comissão de constituição e Justiça (CCJ), um novo substitutivo á proposta de emenda á Constituição (PEC 10/2022), que exige uma legislação específica para regulamentar a utilização de plasma humano e a entrada de empresas privadas na

coleta e no processamento para desenvolvimento de novas tecnologias e produção de medicamentos destinados ao SUS a indivíduos que sofrem de doenças hemorrágicas. O Ministério da Saúde expressou preocupações, alegando que a venda do plasma poderia impactar a oferta de sangue para tratamentos e produção de medicamentos pelo SUS. Por outro lado, argumentos favoráveis à aprovação destacaram a queda na coleta de plasma durante a pandemia e o descarte de bolsas do produto no Brasil que não foram utilizadas.

Essas discussões são complexas e requerem análises detalhadas dos impactos potenciais para pacientes e sistema de saúde, como a garantia de doações voluntárias e não remuneradas de sangue, com a necessidade de assegurar a disponibilidade de plasma para a produção de medicamentos essenciais. Aspectos de segurança e regulação sanitária também desempenham um papel fundamental, pois qualquer decisão sobre a comercialização do plasma precisa considerar a segurança dos produtos sanguíneos e a conformidade com padrões regulatórios. Por fim, sabe-se que o fornecimento contínuo de medicamentos derivados do plasma para tratamentos de doenças hemorrágicas, como a hemofilia, requer uma abordagem equilibrada que considere todos estes aspectos.

Tendo em vista todas as possibilidades de tratamentos aqui analisadas, é fundamental compreendermos que, apesar da presença de terapias mais atuais, a escolha da terapia ideal não é determinada apenas pela novidade, mas sim pelas características intrínsecas de cada paciente, ou seja, a escolha do tratamento ideal deve considerar uma série de fatores, como o tipo da hemofilia (A ou B), a presença ou ausência de inibidores, a frequência dos episódios hemorrágicos, a capacidade de aderência ao tratamento, as preferências do paciente e outros aspectos médicos e pessoais desempenham um papel crucial na determinação da terapia mais adequada.



## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão de literatura e a análise dos artigos encontrados desempenharam um papel fundamental na ampliação do entendimento sobre o funcionamento das principais alternativas terapêuticas utilizadas ao longo do tempo, incluindo tanto o passado quanto o presente, bem como aquelas que ainda estão em fase de desenvolvimento. Além disso, essa investigação aprofundada permitiu uma análise abrangente das terapias biológicas, que emergem como uma nova categoria de tratamento.

Ao explorar os novos tratamentos terapêuticos já estabelecidos no mercado ou em estágios de desenvolvimento para a doença, foi possível compreender os intrincados mecanismos de ação de cada abordagem. A terapia biológica, uma inovação notável, tem se destacado ao direcionar diretamente o sistema imunológico, utilizando tanto citocinas quanto anticorpos monoclonais, e oferecendo promissoras perspectivas para o futuro do tratamento da doença.

Essa abordagem revolucionária destacou um ritmo acelerado das descobertas médicas, demonstrando a capacidade de adaptar-se às necessidades dos pacientes e explorar novas estratégias terapêuticas. Portanto, a revisão de literatura e a análise aprofundada não apenas ampliaram o conhecimento sobre as terapias convencionais, mas também iluminam o cenário em constante evolução das terapias biológicas, proporcionando uma base sólida para futuras investigações e avanços clínicos.

A constituição de 1988 define em seu artigo 196 que

“A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.”

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMABIS, J. M.; MARTHO, G. R. **Biologia: biologia das populações**. 3. Ed. São Paulo: Moderna, 2010.

ANVISA, Hemofilia B tem novo tratamento. 2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/>>.

AZEVEDO, Maria Regina Andrade D. **Hematologia Básica: Fisiopatologia e Diagnóstico Laboratorial**. Thieme Brazil, 2019. E-book. ISBN 9788554651381. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788554651381/>. Acesso em: 12 dez. 2022.

Bolton-Maggs PHIB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet*. 2003;361:1801-9.

BRASIL. Ministério da Saúde do Brasil. Manual de Hemofilia. Elaborado por: Cláudia Santos Lorenzato et al. Brasília: 2015.

BRASIL, Guia para o uso de Hemocomponentes. Brasília-DF, 2015. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/quia\\_uso\\_hemocomponentes.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/quia_uso_hemocomponentes.pdf) Acesso em: 22 jun. 2019.

Boucher BA, Traub O. Achieving hemostasis in the surgical field. *Pharmacotherapy*. 2009;29(7):2S-7S.

CATELLI, D.H. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES PORTADORES DE HEMOFILIA NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL. 2017. 83 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Medicina) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

Chavali S, Mahajan A, Ghosh S, Mondal B, Bharadwaj D (2011). Protein molecular function influences mutation rates in human genetic diseases with allelic heterogeneity. *Biochem Biophys Res Commun* 412, 716-22.

CASTILHO-FERNANDES, ANDRIELLE; et al.

Produção da proteína recombinante Fator IX da coagulação sanguínea humana em células de mamífero. Espaço Científico Livre Projetos Editoriais, Duque de Caxias, ed.2014. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/28015473\\_Producao\\_da\\_proteina\\_recombinante\\_Fator\\_IX\\_da\\_coagulacao\\_sanguinea\\_humana\\_em\\_celulas\\_de\\_mamifero](https://www.researchgate.net/publication/28015473_Producao_da_proteina_recombinante_Fator_IX_da_coagulacao_sanguinea_humana_em_celulas_de_mamifero)>. Acesso em: 03 janeiro 2023.

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, 2019. Emicizumabe para tratamento de indivíduos com Hemofilia A e inibidores ao fator VIII refratário ao tratamento de imunotolerância. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2019/relatorio\\_emicizumabe\\_hemofiliaa\\_inibidores.pdf](https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2019/relatorio_emicizumabe_hemofiliaa_inibidores.pdf). Acessado em 25 julho, 2023.

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, 2021. Emicizumabe para tratamento de indivíduos com Hemofilia A e inibidores ao fator VIII refratário ao tratamento de imunotolerância. Disponível em: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/01/1353167/20210830\\_relatorio\\_657\\_pu\\_emicizumab\\_e\\_final.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/01/1353167/20210830_relatorio_657_pu_emicizumab_e_final.pdf). Acessado em 22 junho, 2023.

CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, 2021. Fator VIII de origem recombinante para tratamento de pacientes com Hemofilia A. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/06/837077/fatorviiiirecombinante-final.pdf>

Acessado em: 23 junho, 2023.

CRISTINA, A.; Novo medicamento para hemofilia requer menos aplicações. São Paulo, 05 nov 2018. Disponível em: <<https://jornal.usp.br/>>.

Dunn AL. Pathophysiology, diagnosis and prevention of arthropathy in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17:571-8.

EISENBERG, S. Biologic Therapy. *Infusion Nurses Society*. Seattle – Washington, v. 35, n. 5, p. 302-313, set/out. 2012.

Ferreira, Cláudia Natália et al. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [online]. 2010, v. 32, n. 5 [Acessado 12 Dezembro 2022], pp. 416-421. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-84842010000500016>>. Epub 01 Feb 2012. ISSN 1806-0870. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010000500016>.

FLORES, R. P. G. et al.. Hemofilia e anestesia. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 54, n. 6, p. 865–871, nov. 2004.

Franchini M, Mannucci PM. Inhibitor eradication with rituximab in haemophilia: where do we stand? *Br J Haematol* 2014; 165: 600–08.

Friedman KD, Rodgers GM. Inherited coagulation disorders In: Greer JR, Foerster J, Lukens IN, Rodgers GM, Pa-raskevas F, Glader B (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11 ed. v2. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p.1620-67.

Fundação Hemominas. Hemofilia A. Minas Gerais, 07 ago. 2014. Disponível em: <<http://www.hemominas.mg.gov.br/>>.

GARCIA-CHAVEZ, Jaime; MAJLUF-CRUZ, Abraham. Hemofilia adquirida. **Gac. Med. Méx**, Cidade do México, v. 156, nº. 1, pág. 67-77, fev. 2020 Disponível em <[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0016-38132020000100067&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-38132020000100067&lng=es&nrm=iso)>. acessado em 02 jun. 2023. Epub 26 de maio de 2021. See More <https://doi.org/10.24875/gmm.19005469> .

GONÇALVES, G. A. R.; PAIVA, R. M. A. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. *Revendo ciências básicas*, São Paulo, v. 15, p. 370-374, jun. 2017.

Handin RI, Lux SE, Stossel TP. *Blood: principles and practice of hematology*. 2a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. 2304p.

HOFFMAN, M. A cell-based model of coagulation and the role of Factor VIIa. *Blood Rev*, v. 17(1), p. 1-5, 2003.

Kessler CM, Mariani G. Clinical manifestations and therapy of the herophilias. In: Colman RW, Clowes AW, Goldhaber S7, Marder VJ, George JN (eds.). *Herostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 5 .ed. Philadelphia: JB Lippincott, 2006. p. 887-904.

Key NS. Inhibitors in congenital coagulation disorders. *Br J Haematol* 2004; 127: 379–91.

Kouides PA, Fogarty PI. How do we treat: upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010;16:360-2.

LIDEN, R. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. *Estudos Avançados*, São Paulo, v. 24, p. 31-69, ago. 2010.

Lyseng-Williamson, KA Fator de Coagulação IX (Recombinante), Proteína de Fusão de Albumina (Albutrepenonacog Alfa; Idelvion® ): Uma Revisão de Seu Uso na Hemofilia B. *Drogas* 77 , 97–106 (2017). <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0679-8>

MANCUSO, M.; SANTAGOSTINO, E. Outcome of Clinical Trials with New Extended Half-Life FVIII/IX Concentrates. *Journal of Clinical Medicine*. v. 6, n. 4, p. 39, 2017.

Mannucci PM. AIDS, hepatitis and hemophilia in the 1980s: memoirs from an insider. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2065–69.

MANNULLY, S.; RAMYA, L.; PULICHERLA, K. Perspectives on progressive strategies and recent trends in the production of recombinant human factor VIII. *International Journal of Biological Macromolecules*. v. 119, p. 496-504, 2018.

Malý MA, Tomasov P, Hájek P, Blasko P, Hrachovinová I, Salaj P, Veselka J. The role of tissue factor in thrombosis and hemostasis. *Physiol Res*. 2007;56(6):685-95.

Monroe DM, Hoffman M. The coagulation cascade in cirrosis. *Clin Liver Dis*. 2009;13(1):1-9.

Morfi ni M. Innovative approach for improved rFVIII concentrate. *Eur J Haematol* 2014; 93: 361–68.

Morelli VM. Estrutura e função das plaquetas e das células endoteliais. In: Zago, A.M.; Falcão, R.P.; Pasquini, R. *Hematologia Fundamentos e Prática*. Editora Atheneu, 2001. p. 731-737.

Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med* 2011; 365: 2357–65.

OLIVEIRA, ABT de.; MAGALHÃES, EQ de .; SILVA, CE da.; SILVA, GL da S. e.; LADISLAU, RS.; SILVA, FGC da.; RODRIGUES JÚNIOR, OM. Hemofilia: Fisiopatologia e Diagnóstico. **Investigação, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 11, n. 12, pág. e564111234935, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i12.34935. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/34935>. Acesso em: 12 dec. 2022.

Pérez-Gómez F, Bover R. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(12):1217-9.

PFIZER. **Quais são os tipos de hemofilia existentes**, [s. l.], 11 abr. 2021. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias/quais-sao-os-tipos-de-hemofilia>. Acesso em: 13 dez. 2022.

Pinheiro, Y. T., Silva, E. C. L., Maciel, M. A., & Sousa, E. T. (2017). Hemofilias e Doença de von Willebrand: uma revisão de literatura. *Arch Health Invest*. <https://doi.org/10.21270/archi.v6i5.2060>

PINTO, G.M. et al. Hemofilia A. Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, 2001.

Pio, Simone Ferreira, Oliveira, Guilherme Corrêa de e Rezende, Suely Meireles. As bases moleculares da hemofilia A. *Revista da Associação Médica Brasileira* [online]. 2009, v. 55, n. 2 [Acessado 3 Janeiro 2023], pp. 213-219. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000200029>> . Epub 29 Maio 2009. ISSN 1806-9282. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000200029>.

**P-BIO - A Food and Drug Administration (FDA) aprova a terapia genética ROCTAVIANTM para tratamento de hemofilia A severa** - Disponível em:<https://p-bio.org/noticias/a-food-and->

[drug-administration-fda-aprova-a-terapia-genetica-roctavian-para-tratamento-de-hemofilia-a-severa/Acesso em: 20 ago. 2023.](#)

ROCHE. ANVISA aprova o primeiro medicamento subcutâneo para o tratamento da hemofilia A. 2018. Disponível em: <https://www.roche.com.br/>.

ROCHE Hemcibra (emicizumabe). 2019. Disponível em: <https://www.roche.com.br/>.

Pool JG, Shannon AE. Production of high-potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *N Engl J Med* 1965; 273: 1443–47.

Riddel Jr JP, Aouizerat BE, Miaskowski C, Lillicrap DP. Theories of blood coagulation. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2007;24(3):123-31.

Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2011 Apr27- dot 10.1111/1.1565-2516.2011.02544.x.

Sayago, M., & Lorenzo, C. (2020). O acesso global e nacional ao tratamento da hemofilia: reflexões da bioética crítica sobre exclusão em saúde. *Interface (Botucatu)*. <https://doi.org/10.1590/Interface.180722>

SCHETTERT, Isolmar Tadeu; DINARDO, Carla Luana; SANTOS, Paulo Caleb Junior de Lima. In: SILVA, Alexandre Macedo; NETO, Luciane Maria Ribeiro; SANTOS, Paulo Caleb Junior de Lima. *Hematologia: métodos e interpretação*. São Paulo: Roca, 2013. cap. 14, p. 384-385.

SECRETARIA de Estado de Saúde. **Hemofilia**, [s. l.], 16 abr. 2022. Disponível em: <http://www.saude.mt.gov.br/hemocentro/pagina/85/hemofilia#:~:text=A%20hemofilia%20pode%20ser%20leve,somente%20uma%20vez%20por%20ano>. Acesso em: 8 fev. 2023. Shearer MJ. Vitamin K. *Lancet*. 1995;345(8944):229-34.

SHIMA, M. et al. Factor VIII–Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *The New England Journal of Medicine*. v. 374, n. 21, p. 2044- 2053, 2016.

SOUZA, T. B. et al. Farmacogenética do desenvolvimento de anticorpos inibidores do fator VIII na hemofilia A. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*, p. 7-13, Vol. 6, nº 1, 2011.

SOUSA, E.T.; VELOSO, H.; SILVA, N.A; ARAÚJO, J.S.M. Perfil epidemiológico dos portadores de hemofilia do hemocentro da Paraíba. *Revista Odontológica do Brasil Central*. v. 22, n. 61, 2013. ISSN 1981-3708.

Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19: e1–47.

Terapia **gênica** | **Pfizer Brasil**. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/sua-saude/doencas-raras/terapia-genica>. Acesso em: 20 agosto 2023.

Valen G, Sigurdardottir O, Vaage J. Systemic release of thrombomodulin, but not from the cardioplegic, reperfused heart during open heart surgery. *Thromb Res*. 1996;83(4):321-8.

VILLAÇA, Paula Ribeiro; et al. Hemofílias. In: ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. *Tratado de Hematologia*. São Paulo: Atheneu, 2013. cap. 66, p. 627-635.

Webster WP, Roberts HR, Thelin GM, Wagner RH, Brinkhous KM. Clinical use of a new glycine-precipitated antihaemophilic fraction. *Am J Med Sci* 1965; 250: 643–51.

WFH (World Federation of Hemophilia). Treatment. 2016. Disponível em: <https://www.wfh.org/en/page.aspx?pid-492>.

WHITE, G.C. II et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 560.

WHOQOL Group, The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization, Special issue on health-related quality of life: what is it and how should we measure it? *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403-9.

ZAGO, A. M; FALCÃO, R. P; PASQUINI, R. Tratado de Hematologia. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013.

Zanon B, Iorio A, Rocino A, Artoni A, Santoro R, T'agliaferri A, et al. The Italian Association of Hemophilia Centers. Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors. *Maemophilia* 2011 - doc 10.1111/1.1365-2516.2011.02611.x.