



CENÁRIO GERAL DA HEMOFILIA A NO BRASIL

CYNTHIA GISELE DE OLIVEIRA COIMBRA; THANIA MAURA RODRIGUES
BEZERRA; ANDREZA TALLYNE DE AGUIAR SILVA; IASMIN INGRID DA SILVA
MUNIZ; IRAN ALVES DA SILVA

RESUMO

A hemofilia A é uma coagulopatia hereditária atribuída à incapacidade das células hepáticas de produzir quantidade suficiente do Fator VIII da coagulação (FVIII), o que resulta em episódios de sangramento excessivo em caso de injúrias ou mesmo espontâneos. A possibilidade destes eventos limita a capacidade funcional do paciente e pode findar na redução da sua expectativa de vida. Este trabalho consiste em uma revisão narrativa e objetiva descrever o cenário geral da Hemofilia A no Brasil. Foi realizado através do levantamento de dados oficiais divulgados nos sítios eletrônicos do Governo Federal e dados científicos divulgados em artigos acessados através das bases de dados Pubmed. O tratamento mundialmente disponível para pacientes com hemofilia A é profilático, de reposição, com concentrados de FVIII que, por sua natureza proteica requer administração parenteral e por ter meia-vida reduzida, torna necessária a administração diária. O paciente também pode-se tornar resistente ao tratamento pela produção de inibidores e anticorpos capazes de inativar o FVIII. Atualmente, existem no Brasil 13.618 pessoas com Hemofilia A, sendo que 98,58% são do sexo masculino e 1,42% são do sexo feminino. Diante disso, foram distribuídas ao longo dos anos 6.441.981.500 UI de Fator VIIIr. Quanto ao cenário mundial em relação a qualidade de vida e tipo de tratamento pode-se concluir que o suporte aos hemofílicos A no Brasil progrediu muito rapidamente desde seu início, de forma a superar os índices mundiais. Atualmente, 100 % dos pacientes diagnosticados com Hemofilia A recebem tratamento profilático pelo SUS e o país tem avançado no sentido do fornecimento das terapias mais avançadas aos seus pacientes. Porém, ainda há um caminho a ser percorrido pela comunidade científica que ainda busca a cura através da terapia gênica e pelo governo brasileiro no sentido de promover melhor qualidade de vida aos pacientes pelo fornecimento de medicamentos com meia-vida estendida e outras tecnologias disponíveis no mercado, mas ainda não incorporadas pelo SUS.

Palavras-chave: Fator 8; Recombinante; FVIII; terapia gênica; emicizumabe.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com *World Federation of Hemophilia* (2023), a prevalência mundial das Coagulopatias Hereditárias até 2022 superava 271 mil pacientes, dentre os quais, 11.384 encontravam-se no Brasil. A hemofilia é uma doença hemorrágica hereditária resultante de mutação em gene recessivo do cromossomo X, caracterizada pela deficiência ou anormalidade da atividade do Fator VIII de coagulação. Pacientes com hemofilia apresentam sangramento especialmente em grandes articulações, como cotovelos, joelhos e tornozelos. Em casos graves podem apresentar hemorragias musculoesqueléticas espontâneas, principalmente hemartroses que, quando são de repetição, em uma mesma articulação

(“articulação alvo”), podem levar à degeneração articular progressiva (artropatia hemofílica) (BRASIL, 2022).

As hemofilias acometem prioritariamente indivíduos do sexo masculino (95%) e comprometem não somente a funcionalidade, mas também a sobrevida dos pacientes. Até 1960, a expectativa de vida era de aproximadamente 30 anos (BERNTOP et al, 2021). Desde então o tratamento contra hemofilia avançou muito em termos de segurança e eficácia, possibilitando o tratamento profilático dos pacientes desde os primeiros meses de vida. Sem intercorrências hemorrágicas, as crianças podem levar uma vida ativa, tornando-se adultos funcionais, com atual expectativa de vida de 80 anos (BRASIL, 2022).

O principal tratamento utilizado é o de reposição do fator de coagulação em que o paciente é deficiente, como a reposição do FVIII em Hemofílicos A. Tais fatores de coagulação podem ser obtidos por meio de técnicas de engenharia genética (produtos recombinantes) ou por meio do fracionamento do plasma humano (produtos derivados de plasma humano) (BRASIL, 2015). O concentrado padrão de FVIII, apresenta meia-vida de 10 a 12 h, com administração parenteral duas vezes ao dia. Existem no mercado concentrados dos fatores de coagulação com meia-vida estendida, obtidos por estratégias de bioengenharia, como fusão do FVIII com a albumina ou anticorpo cristalizável ou a conjugação com polietilenoglicol (PEG – FVIII PEGuilado). Estes permitem a administração profilática de até duas vezes por semana, o que representa um ganho de autonomia para os pacientes. Há também tratamentos direcionados a pacientes que desenvolvem anticorpos inibidores dos fatores de coagulação (aproximadamente 30 % dos hemofílicos A), com o Emicizumab (MEEKS & ZIMOWSKI, 2024). A estratégia terapêutica mais recente é a terapia gênica, que visa a cura funcional do paciente, sustentada pela retomada da expressão do fator de coagulação com posterior anulação ou minimização da necessidade de terapia de reposição (THORNBURG, 2024).

O tratamento pode ser feito sob demanda ou profilaticamente. No primeiro, infunde-se o concentrado do fator de coagulação após o episódio hemorrágico com reposição repetida diariamente até que os sinais e sintomas cessem. Já o tratamento profilático feito com administração regular, de acordo com a meia-vida do medicamento, e se subdivide em duas modalidades, a saber: (1) a profilaxia primária; e, (2) a profilaxia secundária, que pode ser de longa ou curta duração (FERREIRA et al., 2014). Considerando-se a importância da reposição dos fatores de coagulação para a funcionalidade, autonomia e sobrevida dos pacientes hemofílicos, as opções medicamentosas e os esquemas terapêuticos disponíveis, este trabalho objetiva realizar levantamento do cenário geral da Hemofilia A no Brasil.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma busca, em novembro de 2023, por meio de descritores Hemofilia A, recombinante, meia vida e incorporação, nos sítios eletrônicos do Governo Federal (Conitec, Ministério da Saúde, ANVISA, TCU, entre outros), bem como Clinical trials e Pubmed.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Atualmente, existem no Brasil 13.618 pessoas com Hemofilia A, sendo que 98,58% consumo total em 2022, foram de 1.097.374.800 Unidades Internacionais (UI), consequentemente a distribuição de Fator VIII recombinante ultrapassou a meta e atingiu a proporção de 4,67 UI per capita onde 1.002.684.000 UI corresponde ao Fator VIII recombinante. Dessa forma, após a inclusão do fator VIII recombinante no SUS houve o cumprimento da meta plena integração à sociedade dos pacientes com coagulopatia do Fator VIII *per capita*, conforme tabela 1.

Tabela 1: Relação entre qualidade de vida e tipo de tratamento.

Resultado Desejado	Tipo de Tratamento	FVIII <i>per capita</i> necessário
Sobrevivência	Sob demanda	0 a 1,0 UI per capita
Independência Funcional	Sob demanda domiciliar com profilaxia intermitente	1,0 a 3,0 UI per capita
Plena integração à sociedade	Profilaxia intermitente e profilaxia primária contínua	Acima de 3,0 UI per capita

Fonte: TCU. Ação Atenção aos Pacientes Portadores de Coagulopatias. Brasília, 2011.

Nesse sentido, e conforme Tabela 2, a prevalência da Hemofilia A vem crescendo progressivamente ao longo dos anos. Esse crescimento pode ser atribuído a uma melhor qualidade de vida proporcionada pelo tratamento profilático, redução da taxa de mortalidade e os casos espontâneos.

Tabela 2: Prevalência da Hemofilia A no Brasil.

Prevalência	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Hemofilia A	10.395	10.558	10.821	10.984	11.141	11.384
Aumento em relação ao ano anterior (%)	2,68	1,56	2,49	1,50	1,42	1,02

Ministério da Saúde/SAES, Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados: Hemovida Web Coagulopatias, 2022.

Em relação à gravidade da doença, 42,31% possuem a forma grave. Além disso, esses pacientes graves consumiram cerca de 59,21% do fator VIII distribuído em 2021.

Em 2021, no Brasil, 80,51% (11.141) dos pacientes com hemofilia A, foram testados para inibidor (teste de triagem), sendo que 12,21% (1.096/11.141) dos pacientes com hemofilias A apresentaram positividade do teste (Tabela 3).

Tabela 3: Prevalência de inibidor segundo o teste de triagem em pacientes com hemofilia A.

Inibidores	2017	2018	2019	2020	2021
Nº pacientes com inibidores	648	778	996	1.037	1.096
Aumento em relação ao ano anterior (%)	7,64	20	28	4,11	5,68

Ministério da Saúde/SAES, Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados: Hemovida Web Coagulopatias, 2021.

No Brasil, a aquisição do fator VIII recombinante para o tratamento da hemofilia A iniciou em 2013. Atualmente, o fator VIIIr fornecido ao SUS é o alfaoctocogue, o qual é definido como produto de meia-vida padrão. Diante disso, foram distribuídas ao longo dos anos 6.441.981.500 UI, em referência aos dados da Tabela 4.

Tabela 4: Distribuição do Fator VIIIr.

ANO	QUANTIDADE (UI)
2013	95.739.500
2014	342.000.500
2015	450.000.000
2016	515.500.000

2017	597.989.000
2018	610.752.500
2019	720.000.000
2020	720.000.000
2021	760.000.000
2022	760.000.000
2023	870.000.000
TOTAL	6.441.981.500

Ministério da Saúde/SAES, Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados: Hemovida Web Coagulopatias, 2021

O tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidor envolve dois pilares: (1) a erradicação do inibidor por meio do tratamento de indução de imunotolerância (IT) que envolve a dessensibilização imune com utilização de infusões frequentes de FVIII e (2) o tratamento do sangramento ativo e/ou sua prevenção (BRASIL, 2022).

Em março deste ano (2024) a ANVISA aprovou o registro do produto de terapia gênica Roctavian® (valoctocogeno roxaparvoveque), da empresa Biomarin Brasil Farmacêutica Ltda, indicado para o tratamento de hemofílicos A adultos graves, mas tal tratamento ainda não foi incorporado pelo SUS.

Cabe destacar ainda que após pesquisa realizada nos bases de dados ClinicalTrials.gov foram identificados medicamentos potenciais para a profilaxia de longo prazo em pacientes com hemofilia A (Tabela 5).

Tabela 5: Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com hemofilia A.

Empresa	Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Status
Novo Nordisk	Mim-8	Antagonista de fatores IX e X da coagulação	Fase 3 Anvisa, EMA e FDA Sem registro Subcutânea
Sanofi	Fitusiran	Inibidor de antitrombina III	Fase 3 Anvisa, EMA e FDA Sem registro Subcutânea
Novo Nordisk	Concizumab	Inibidor da via do fator tissular (TFPI)	Fase 3 Anvisa, EMA e FDA Sem registro Subcutânea
Pfizer	Marstacimab	Inibidor da via do fator tissular (TFPI)	Fase 3 Anvisa, EMA e FDA Sem registro Subcutânea

Fontes: www.clinicaltrials.gov. Acesso em 30/08/2023.

4 CONCLUSÃO

Considerando-se o cenário mundial em relação a qualidade de vida e tipo de tratamento pode-se concluir que o avanço no suporte aos hemofílicos A no Brasil avançou muito rapidamente desde seu início, de forma a superar os índices mundiais. Atualmente, 100 % dos pacientes diagnosticados com Hemofilia A recebem tratamento profilático pelo SUS e o país tem avançado no sentido do fornecimento das terapias mais avançadas aos seus pacientes. Porém, ainda há um caminho a ser percorrido pela comunidade científica e pelo governo brasileiro no sentido da promoção de melhor qualidade de vida aos pacientes, tendo

em vista os avanços das novas tecnologias disponíveis no mercado ainda não incorporadas pelo SUS.

REFERÊNCIAS

BERNTORP, E.; FISCHER, K.; HART, D. P.; MANCUSO, M. E.; STEPHENSEN, D.; SHAPIRO, A. D.; BLANCHETTE, V. Haemophilia. *Nature Reviews. Disease Primers*, v. 7, n. 45, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde, ANVISA. **Anvisa aprova primeiro produto de terapia gênica para tratamento de hemofiliaa no Brasil**. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-aprova-primeiro-produto-de-terapia-genica-para-tratamento-de-hemofilia-a-no-brasil>. Acesso em: 30 jul. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Manual de hemofilias*. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Manual de diagnóstico e tratamento de inibidor em pacientes com hemofilia congênita* [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 34 p.: il.

BRASIL. Portaria nº 6, de 5 de abril de 2022, do Ministério da Saúde. Aprova o **Protocolo de Uso de fatores de coagulação para a profilaxia primária em caso de hemofilia grave**.

FERREIRA, A. A. et al. Hemophilia A in Brazil – epidemiology and treatment developments. *Journal of Blood Medicine*, v. 5, p. 175–184, 2014. Disponível em: <http://www.dovepress.com/permissions.php>. Acesso em: 1 mar. 2018.

MEEKS, S. L.; ZIMOWSKI, K. L. Haemophilia in the era of novel therapies: Where do inhibitors feature in the new landscape. *Haemophilia WFH*, v. 30 (Suppl. 3), p. 95–102, 2024.

THORNURG, C. D. The benefits of gene therapy in people with haemophilia. *Journal of Viral Hepatitis*, v. 31, Suppl 1, p. 4-8, 2024.