



NOVOS AGENTES PRÓ-COAGULANTES E ANTI-FIBRINOLÍTICOS PARA MANEJO DE SANGRAMENTOS GRAVES

MATHEUS RIBEIRO; HELOÍSA RAGDA; TALITA LOPES; ANA CLARA; WALACE ROCHA

RESUMO

Introdução: O controle do sangramento envolve mecanismos complexos de coagulação e fibrinólise que, em situações graves como trauma, cirurgias extensas ou coagulopatias, tornam-se disfuncionais, agravando a hemorragia e aumentando a morbimortalidade. Diante disso, agentes pró-coagulantes e anti-fibrinolíticos emergem como alternativas para restaurar a hemostasia de forma mais rápida e direcionada. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e a segurança de novos agentes hemostáticos no tratamento de sangramentos graves, comparando-os com terapias convencionais. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão narrativa com base no modelo PICO, incluindo estudos de 2020 a 2025, sobre pacientes com alto risco de hemorragia. Foram analisados agentes como PCC, fibrinogênio, rFVIIa, ácido tranexâmico, emicizumabe, fitusiran e concizumabe. **Resultados:** O emicizumabe demonstrou eficácia superior na redução de sangramentos em hemofilia A com inibidores. Fitusiran e concizumabe também reduziram eventos hemorrágicos, embora associados a riscos trombóticos. Vonicog alfa e susoctocog alfa apresentaram bom perfil de segurança. Entre os antifibrinolíticos, o ácido tranexâmico manteve destaque por sua eficácia e segurança, especialmente em grandes cirurgias e trauma. Novos inibidores da plasmina mostraram potencial em fase experimental. DOACs apresentaram perfil favorável em sangramentos não fatais, mas com limitações em casos agudos. **Conclusão:** Agentes emergentes oferecem alternativas eficazes e seguras para o manejo de sangramentos graves, com potencial para reduzir transfusões e melhorar desfechos clínicos. Contudo, seu uso requer cautela e mais estudos clínicos para confirmação de segurança e definição de protocolos terapêuticos padronizados.

Palavras-chave: Hemostasia; Terapias emergentes; Sangramento agudo.

1 INTRODUÇÃO

A cascata de coagulação e o sistema fibrinolítico desempenham papéis essenciais no controle fisiológico do sangramento. A coagulação envolve reações enzimáticas que geram trombina, responsável por converter fibrinogênio em fibrina, formando um coágulo estável. A fibrinólise promove a degradação controlada desse coágulo pela ativação do plasminogênio em plasmina, garantindo a remoção da obstrução vascular após a restauração tecidual (Gaule; Ajjan, 2021). Em hemorragias graves, como trauma, cirurgias extensas ou coagulopatias adquiridas, ocorre uma desregulação crítica desses mecanismos, com consumo acelerado de fatores de coagulação, disfunção plaquetária e hiperativação fibrinolítica (Hofer et al., 2021). Essa disfunção hemostática sistêmica não só agrava o sangramento, mas também contribui para a tríade letal — hipotermia, acidose e coagulopatia —, estabelecendo um ciclo vicioso que eleva significativamente a morbimortalidade (Levy et al., 2018).

Os agentes pró-coagulantes estimulam ou repõem componentes da cascata de coagulação, favorecendo a rápida formação do coágulo (Fabes et al., 2018). Seu principal efeito é restaurar a produção de trombina, que converte o fibrinogênio em fibrina para conter o sangramento (Pechlivani et al., 2021). Exemplos proeminentes incluem concentrados de

complexo protrombínico (PCC), concentrado de fibrinogênio e fator VIIa recombinante ativado (rFVIIa) (Fabes et al., 2018). Por outro lado, os agentes antifibrinolíticos inibem a degradação do coágulo. Eles impedem que o plasminogênio se ligue à fibrina, bloqueando sua ativação em plasmina, preservando a integridade do coágulo e evitando sua dissolução prematura. Principais representantes são análogos sintéticos da lisina, como ácido tranexâmico e ácido ϵ -aminocaproico, além da aprotinina (Levy et al., 2018; Pechlivani et al., 2021).

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho adotou uma revisão narrativa, estruturada pelo modelo PICO (População, Intervenção, Comparação e Desfechos). Foram incluídos pacientes com sangramentos graves ou risco elevado, em contextos como trauma, grandes cirurgias, coagulopatias e hemorragia pós-parto. A intervenção focou em agentes pró-coagulantes e antifibrinolíticos emergentes (PCC, fibrinogênio concentrado, rFVIIa e análogos de lisina), comparados a terapias tradicionais como transfusão maciça e plasma fresco congelado. Os desfechos considerados foram a redução do sangramento, menor necessidade transfusional e melhora da sobrevida. Foram incluídos artigos, revisões e diretrizes (2020–2025) em português, inglês e espanhol. Excluíram-se estudos com animais, relatos de caso e resumos sem texto completo. A busca bibliográfica utilizou termos MeSH e palavras-chave como “Hemorrhage”, “TXA”, “PCC”, “Factor VIIa” e “new agents”.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O emicizumabe, anticorpo monoclonal biespecífico que mimetiza o fator VIII, facilita a interação entre fatores IXa e X, sendo eficaz na profilaxia de hemorragias em hemofilia A com inibidores (Nogami; Shima, 2019). Fitusiran, um siRNA que reduz a síntese hepática de antitrombina, e concizumabe, que inibe o TFPI, restauram a hemostasia em hemofilia A ou B (Hoffman, 2021). Vonicog alfa e susoctocog alfa, formas recombinantes dos fatores de von Willebrand e VIII, são indicados na doença de von Willebrand e hemofilia A adquirida, respectivamente (Kietaihl, 2019). Entre os antifibrinolíticos, destacam-se o ácido tranexâmico (TXA) e o ácido ϵ -aminocaproico (EACA). Inibidores seletivos da plasmina e miméticos de heparina têm sido desenvolvidos para maior especificidade em hiperfibrinólise (Steinmetzer, 2020), com destaque para ligantes sintéticos como os derivados de 4-amidinobenzilamida e compostos macrocíclicos (Al-Horani, 2014).

Ensaios clínicos mostram que o emicizumabe reduz significativamente sangramentos e necessidade de transfusão, com aplicação subcutânea conveniente e eventos adversos geralmente leves (Nogami; Shima, 2019; Oldenburg, 2017). Fitusiran também reduziu taxas de sangramento em hemofílicos A e B, mas requer monitoramento por risco trombótico (Hoffman, 2021; Mancuso et al., 2024). Concizumabe mostrou eficácia e segurança com baixa incidência de trombose (~1%) (ALHEMO, 2025; Matsushita, 2023). Vonicog alfa apresenta perfil seguro, com raros eventos adversos graves e baixo risco tromboembólico (Tran et al., 2020). Novos inibidores do fator XIa, como derivados de 4-amidinobenzilamida e compostos macrocíclicos, mostram eficácia comparável aos anticoagulantes tradicionais, com menor risco de sangramento, embora sua aplicação em trauma ainda careça de evidências robustas (Ruff et al., 2025). Os DOACs (apixabana, rivaroxabana, dabigatrana, edoxabana e betrixabana) têm menor risco de sangramentos não fatais em comparação aos antagonistas da vitamina K, especialmente em fibrilação atrial com valvas bioprotéticas (Suppah et al., 2023; Bea et al., 2025). No entanto, sua eficácia em sangramento ativo é limitada, e agentes reversores como andexanet alfa carecem de comprovação robusta em desfechos clínicos (Joglar et al., 2023; Abraham, 2022). O TXA mostra eficácia variável em redução transfusional (Beverly, 2023). Quanto à segurança, o emicizumabe tem risco trombótico discreto (Oldenburg, 2017); o fitusiran apresenta risco intrínseco (Mancuso et al., 2024; Nogami; Shima, 2019); e o

concizumabe, risco baixo, mas demanda vigilância (Matsushita, 2023). Já o fator VIII apresenta risco trombótico muito baixo, salvo em doses elevadas (Maria et al., 2021; Cho et al., 2024). Vonicog alfa e susoctocog alfa também demonstram bom perfil de segurança (Burness; Scott, 2016; Tran et al., 2020).

A falta de monitorização rotineira dos DOACs dificulta o controle em emergências e populações especiais (Schulman, 2014; Crowther & Warkentin, 2009; Milling & Ziebell, 2020). A meia-vida curta agrava os efeitos da não adesão (Bauer, 2011). Antídotos específicos são caros e nem sempre eficazes, e o uso de PCCs não mostrou superioridade (Abraham, 2022). Comparações entre EACA, TXA e aprotinina mostram perfis distintos. EACA reduziu a necessidade transfusional em cirurgias cardíacas e gerais (Henry et al., 2011). O estudo BART confirmou a eficácia dos três (Fergusson et al., 2008), mas a aprotinina foi associada a maior mortalidade, levando à sua restrição (De Hert et al., 2015). TXA, mais seguro, demonstrou eficácia em múltiplos estudos, como CRASH-2 e POISE-3 (Olldashi et al., 2010; Devereaux, 2022). EACA é bem tolerado, sem aumento consistente de eventos trombóticos (Henry et al., 2011; Gerstein, 2017). TXA mantém o melhor perfil de segurança, apesar do risco de convulsões com doses elevadas. A forma tópica é alternativa segura para pacientes de alto risco (Myles et al., 2017). A aprotinina, com maior risco de reações adversas, permanece restrita (Fergusson et al., 2008; Gerstein, 2017). O uso de 4F-PCC em trauma não reduziu o uso de hemoderivados e foi associado a maior risco de trombose (Bouzat et al., 2023). O concentrado de fibrinogênio também não demonstrou impacto significativo em mortalidade ou transfusões em trauma e pós-parto (Itagaki et al., 2023).

4 CONCLUSÃO

Os novos agentes pró-coagulantes e anti-fibrinolíticos representam um avanço significativo no manejo de sangramentos graves, especialmente em cenários clínicos complexos como hemofilia com inibidores, cirurgias de grande porte e trauma. Essas terapias inovadoras oferecem mecanismos de ação diferenciados, proporcionando maior eficácia na profilaxia e controle do sangramento, além de reduzirem a necessidade de transfusões sanguíneas e melhorarem a conveniência posológica. Perspectivas futuras destacam a necessidade de mais pesquisas controladas e multicêntricas para consolidar a eficácia e a segurança desses agentes em diferentes cenários, bem como para definir protocolos clínicos mais claros e baseados em evidências.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, N. S. et al. American College of Gastroenterology-Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline: management of anticoagulants and antiplatelets during acute gastrointestinal bleeding and the periendoscopic period. **The American Journal of Gastroenterology**, [S. l.], v. 117, n. 4, p. 542–558, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001627>. Acesso em: 10 jul. 2025.

AL-HORANI, R. A.; DESAI, U. R. Recent advances on plasmin inhibitors for the treatment of fibrinolysis-related disorders. **Medicinal Research Reviews**, [S. l.], v. 34, n. 6, p. 1168–1216, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/med.21315>. Acesso em: 10 jul. 2025.

ALHEMO. **FDA drug label**. Food and Drug Administration, [S. l.], atualizado em 01 maio 2025. Disponível em: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=156f6404-1f6f-417f-bcf8-f07a27a82cc1>. Acesso em: 10 jul. 2025.

BAUER, K. A. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin

and factor Xa. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [S.l.], v. 9, supl. 1, p. 12–19, jul. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04321.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21781237/>. Acesso em: 11 jul. 2025.

BEA, S. et al. Oral anticoagulation and risk of adverse clinical outcomes in venous thromboembolism. **JAMA Internal Medicine**, [S. l.], v. 185, n. 7, p. 837–846, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2025.1109>. Acesso em: 10 jul. 2025.

BEVERLY, A. et al. Drugs to reduce bleeding and transfusion in major open vascular or endovascular surgery: a systematic review and network meta-analysis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], v. 2, n. 2, p. CD013649, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013649.pub2>. Acesso em: 10 jul. 2025.

BOUZAT, P. et al. Efficacy and safety of early administration of 4-factor prothrombin complex concentrate in patients with trauma at risk of massive transfusion: the PROCOAG randomized clinical trial. **JAMA**, [S.l.], v. 329, n. 16, p. 1367–1375, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.4080>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2804041>. Acesso em: 11 jul. 2025.

BURNESS, C. B.; SCOTT, L. J. Susoctocog Alfa: A Review in Acquired Haemophilia A. **Drugs**, v. 76, n. 7, p. 815–21, maio 2016. Acesso em: 10 de julho de 2025.

CHO, H. et al. Comparison of thrombotic adverse events in patients treated with factor VIII products and emicizumab using the 2018-2022 US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System data. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 22, n. 6, p. 1640–1648, 22 fev. 2024. Acesso em: 10 de julho de 2025.

CROWTHER, M. A.; WARKENTIN, T. E. Managing bleeding in anticoagulated patients with a focus on novel therapeutic agents. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, [S.l.], v. 7, supl. 1, p. 107–110, jul. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03429.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19630780/>. Acesso em: 11 jul. 2025.

DE HERT, S. et al. Aprotinina: é hora de reconsiderar? **European Journal of Anaesthesiology**, [S.l.], v. 32, n. 9, p. 591-595, 2015. Disponível em: https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/fulltext/2015/09000/aprotinin_time_to_reconsider_1.aspx. Acesso em: 20 maio 2023.

DEVEREAUX, P. J. et al. Ácido tranexâmico em pacientes submetidos à cirurgia não cardíaca. **The New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 21, p. 1986-1997, 2022. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201171>. Acesso em: 19 maio 2023.

FABES, J. et al. Pro-coagulant haemostatic factors for the prevention and treatment of bleeding in people without haemophilia. **Cochrane Database Syst Rev**. 2018 Dec 24;12(12):CD010649. doi: 10.1002/14651858.CD010649.pub2. PMID: 30582172; PMCID: PMC6517302.

FERGUSON, D. A. et al. Uma comparação de análogos de aprotinina e lisina em cirurgia cardíaca de alto risco. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 22, p. 2319-2331, 2008. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0802395>. Acesso em: 17 maio

2023.

GAULE, T. G.; AJJAN, R. A. Fibrin(ogen) as a Therapeutic Target: Opportunities and Challenges. **Int J Mol Sci.** 2021 Jun 28;22(13):6916. doi: 10.3390/ijms22136916. PMID: 34203139; PMCID: PMC8268464.

GERSTEIN, N. S. et al. Agentes antifibrinolíticos em cirurgia cardíaca e não cardíaca: uma visão geral e atualização abrangentes. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, v. 31, n. 6, p. 2183-2205, 2017. Disponível em: [https://www.jcvaonline.com/article/S1053-0770\(17\)30226-1/fulltext](https://www.jcvaonline.com/article/S1053-0770(17)30226-1/fulltext). Acesso em: 15 maio 2023.

HENRY, D. A. et al. Uso de antifibrinolíticos para minimizar a transfusão sanguínea alogênica perioperatória. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2011. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001886.pub4/full>. Acesso em: 17 maio 2023.

HENRY, D. A. et al. Uso de antifibrinolíticos para minimizar a transfusão sanguínea alogênica perioperatória. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2011. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com>. Acesso em: 17 maio 2023.

HOFFMAN, M. Thrombosis and novel hemophilia therapies: the fine line between clotting and bleeding. **Blood Advances**, [S. l.], v. 5, n. 18, p. 3736, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004802C>. Acesso em: 10 jul. 2025.

HOFER, S.; SCHLIMP, C. J.; CASU, S.; GROUZI, E. Management of Coagulopathy in Bleeding Patients. **J Clin Med.** 2021 Dec 21;11(1):1. doi: 10.3390/jcm11010001. PMID: 35011742; PMCID: PMC8745606.

ITAGAKI, Y. et al. Emergency administration of fibrinogen concentrate for haemorrhage: systematic review and meta-analysis. **World Journal of Emergency Surgery**, [S.l.], v. 18, n. 1, p. 27, 30 mar. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13017-023-00497-5>. Acesso em: 9 jul. 2025.

JOGLAR, J. A. et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the diagnosis and management of atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, [S. l.], v. 149, n. 1, p. e1–e156, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193>. Acesso em: 10 jul. 2025.

KIETAIBL, A. T.; KIETAIBL, S. New hemostatic agents: perioperative anesthetic considerations. **Current Pharmaceutical Design**, [S. l.], v. 25, n. 19, p. 2158–2164, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1381612825666190708183127>. Acesso em: 10 jul. 2025.

LEVY, J. H. et al. Antifibrinolytic Therapy and Perioperative Considerations. **Anesthesiology**. 2018 Mar;128(3):657-670. doi: 10.1097/ALN.0000000000001997. PMID: 29200009; PMCID: PMC5811331.

MANCUSO, M. E.; CROTEAU, S. E.; KLAMROTH, R. Benefits and risks of non-factor therapies: Redefining haemophilia treatment goals in the era of new technologies.

Haemophilia, v. 30, n. S3, p. 39–44, 13 mar. 2024. Acesso em: 10 de julho de 2025.

MARIA, A. et al. Hemorrhagic and thrombotic adverse events associated with emicizumab and extended half-life factor VIII replacement drugs: EudraVigilance data of 2021. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 21, n. 3, p. 546–552, 1 mar. 2023. Acesso em 10 de julho de 2025.

MATSUSHITA, T. et al. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. **The New England Journal of Medicine**, v. 389, n. 9, p. 783–794, 31 ago. 2023. Acesso em: 10 de julho de 2025.

MILLING, T. J. Jr.; ZIEBELL, C. M. A review of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. **Trends in Cardiovascular Medicine**, [S.l.], v. 30, n. 2, p. 86–90, fev. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.03.004>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18309033/>. Acesso em: 11 jul. 2025.

MYLES, P. S. et al. Ácido tranexâmico em pacientes submetidos à cirurgia da artéria coronária. **The New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 2, p. 136–148, 2017. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1606424>. Acesso em: 19 maio 2023.

NOGAMI, K.; SHIMA, M. New therapies using nonfactor products for patients with hemophilia and inhibitors. **Blood**, [S. l.], v. 133, n. 5, p. 399–406, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-07-820712>. Acesso em: 10 jul. 2025.

OLDENBURG, J. et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 9, p. 809–818, 31 ago. 2017. Acesso em: 10 de julho de 2025.

OLLDASHI, F. et al. Efeitos do ácido tranexâmico na morte, eventos oclusivos vasculares e transfusão de sangue em pacientes vítimas de trauma com hemorragia significativa (CRASH-2): um ensaio randomizado controlado por placebo. **The Lancet**, v. 376, n. 9734, p. 23–32, 2010. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)60835-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)60835-5/fulltext). Acesso em: 19 maio 2023.

PECHLIVANI, N.; KEARNEY, K. J.; AJJAN, R. A. Fibrinogen and Antifibrinolytic Proteins: Interactions and Future Therapeutics. **Int J Mol Sci**. 2021 Nov 21;22(22):12537. doi: 10.3390/ijms222212537. PMID: 34830419; PMCID: PMC8625824.

RUFF, C. T. et al. Abrelcimab versus rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. **The New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 392, n. 4, p. 361–371, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2406674>. Acesso em: 10 jul. 2025.

SCHULMAN, S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. **Journal of Internal Medicine**, [S.l.], v. 275, n. 1, p. 1–11, jan. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.12138>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24112453/>. Acesso em: 11 jul. 2025.

STEINMETZER, T.; PILGRAM, O.; WENZEL, B. M.; WIEDEMAYER, S. J. A. Fibrinolysis inhibitors: potential drugs for the treatment and prevention of bleeding. **Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 63, n. 4, p. 1445–1472, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01060>. Acesso em: 10 jul. 2025.

SUPPAH, M. et al. An evidence-based approach to anticoagulation therapy comparing direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic valves: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. **The American Journal of Cardiology**, [S. l.], v. 206, p. 132–150, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.07.141>. Acesso em: 10 jul. 2025.

TRAN, T. et al. Vonicog alfa for the management of von Willebrand disease: a comprehensive review and single-center experience. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 49, n. 3, p. 431–440, 4 jan. 2020. Acesso em: 10 de julho de 2025.