

Sangramento zero em hemofílico com grave perfil hemorrágico na fase de indução de emicizumabe: Relato de caso

Ieda Solange Pinto, MD 1
Centro de Hemoterapia e Hematologia
do Pará- Fundação HEMOPA

Resumo: A hemofilia A é uma coagulopatia hereditária causada pela diminuição da atividade coagulante do FVIII, cuja complicação de tratamento mais importante é o desenvolvimento de aloanticorpos neutralizantes contra o FVIII.(1). Até bem pouco tempo, o tratamento desses pacientes com inibidor era feito com os agentes de bypass, que não são tão eficazes quanto os concentrados de FVIII, sendo que a única forma de erradicação desses inibidores é a Indução de Imunotolerância (ITI). (2). A partir de 2021, foi aprovado no Brasil o uso do Emicizumabe, um anticorpo monoclonal que consegue ativar a cascata da coagulação mesmo sem a presença do FVIII, para pacientes com hemofilia A e inibidor contra o FVIII que apresentaram falha no tratamento de Imunotolerância. Apresentamos o caso de um paciente com hemofilia A grave, com perfil de sangramento muito grave, que apresentou recorrência de inibidor após sucesso na ITI e iniciou tratamento profilático com Emicizumabe, tendo sido a primeira pessoa a receber esse medicamento no Hemocentro do Pará, tendo apresentado resposta surpreendentemente rápida.

Abstract: Hemophilia A is an inherited bleeding disorder caused by a deficiency in the clotting protein factor VIII (FVIII). Inhibitor development is the burden treatment complication seen in patients with hemophilia since these antibodies inactivate FVIII. Until recently, patients were treated with bypassing agents, that are not as effective as FVIII replacement. The only proven method for eradication is immune tolerance induction (ITI). Since the year of 2021, Emicizumabe, a bispecific monoclonal antibody factor VIII mimetic was approved in Brazil to patients with inhibitors who had failed ITI. Now we present a case report of a hemophilia A patient, with a severe bleeding phenotype, who had inhibitor recurrence after successful ITI, who was the first person to be treated with Emicizumabe on the Hemophilia Treatment Center (HTC) in the state of Pará, whose quick response surprised us.

Introdução

A Hemofilia A é uma coagulopatia hereditária causada por mutações no gene F8, causando diminuição na atividade coagulante do FVIII. Essa diminuição na hemostasia leva à ocorrência de sangramentos, pós-traumáticos ou espontâneos, dependendo da gravidade da patologia. O tratamento sempre foi baseado na reposição regular de FVIII, plasmático ou recombinante, tanto para prevenir sangramentos (tratamento profilático), como para tratar episódios hemorrágicos (tratamento sob demanda). Nos dias de hoje, a principal complicação do tratamento é a ocorrência de inibidores contra o FVIII.¹ Inibidores são aloanticorpos da classe IgG que neutralizam a atividade coagulante do FVIII e se desenvolvem após tratamento com concentrado de FVIII, ocorrendo em cerca de 30% dos hemofílicos do tipo A grave. A presença de inibidores aumenta a ocorrência dos episódios hemorrágicos, que podem ser de difícil controle. Esses inibidores são classificados como de alto título (>5 Unidades Bethesda-UB) ou baixo título (<5 UB)²

A única opção de tratamento para erradicação do inibidor é a Indução de Imunotolerância (ITI), que consiste na infusão frequente de altas doses de FVIII. Apesar de existirem diversos protocolos de tratamento, o percentual de sucesso é alto, pois cerca de 70% dos pacientes conseguem eliminar o inibidor. Porém, o tratamento é longo e dispendioso e frequentemente necessita de implantação de cateter venoso central que possibilite infusões de frequência até diária, o que pode comprometer a adesão dos pacientes e o desfecho favorável. Essa terapia pode ser associada ao uso dos chamados agentes de by-pass (Complexo Protombínico Parcialmente Ativado – CCPA – e FVII ativado recombinante), profilaticamente ou sob demanda^{2,3}.

Em agosto de 2021, o Emicizumabe, um novo medicamento não baseado na reposição de fator, foi incorporado ao SUS. Trata-se de um anticorpo monoclonal bi-específico, que mimetiza a ação do FVIII, promovendo a ativação da cascata de coagulação e consequente geração de trombina, mesmo na ausência daquele fator. Dessa forma, um novo horizonte foi aberto no tratamento dos pacientes com inibidor, uma vez que esse medicamento não tem homologia estrutural com o FVIII, não sendo, portanto, afetado pelos anticorpos anti-FVIII. Outra vantagem do Emicizu-

mabe é sua infusão subcutânea, cuja frequência pode ser semanal ou quinzenal, oferecendo maior conforto ao paciente.^{4,5,6} A seguir apresentaremos o caso de um paciente de 18 anos, com hemofilia A grave e inibidor de alto título, que foi o primeiro paciente tratado com Emicizumabe no Hemocentro do Pará.

Caso Clínico Paciente de 18 anos de idade, hemofílico A grave (FVIII < 0,5%) em tratamento com concentrado de FVIII desde os 14 meses de vida, apresentando perfil grave de sangramento, com articulação alvo em joelho esquerdo (E) e cotovelo E, 2 episódios de hematoma de íleo-soas, dois episódios de sangramento em sistema nervoso central (SNC) e hemotórax, dentre outros, já tendo realizado várias sessões de radiosinovectomia. A taxa de sangramento anual era de 7 episódios nos 12 meses anteriores ao desenvolvimento de inibidor. Aos 14 anos de idade, desenvolveu inibidor de alto título (30 UB), após mais de 150 dias de exposição ao FVIII. Foi submetido a ITI de acordo com o Protocolo Brasileiro para Indução de imunotolerância³, com dose de 50 Unidades Internacionais (UI) /kg de peso de FVIII recombinante (rFVIII) 3 vezes por semana, associado a profilaxia com Complexo Protombínico Parcialmente Ativado-CCPA, igualmente na frequência de 3 vezes por semana. Após 18 meses de ITI, o inibidor foi erradicado, tendo a curva de recuperação e a meia vida do FVIII apresentado níveis normais, compatível com sucesso total da ITI. O paciente voltou ao tratamento profilático com rFVIII com boa resposta, porém, após 20 meses do final da ITI, houve recorrência do inibidor, novamente de alto título (9,5 UB). A partir de então, os sangramentos espontâneos se tornaram muito frequentes e de difícil controle, com hemartroses de repetição nas articulações dos joelhos e na articulação do cotovelo e articulação alvo. A resposta aos agentes de by-pass era menos satisfatória, mesmo estando em profilaxia com esses agentes, chegando a apresentar 8 sangramentos no período de 3 meses. Foi decidido pela equipe do Hemocentro do Pará – HEMOPA a mudança de tratamento para Emicizumabe, visto que o referido medicamento já havia sido incorporado ao SUS, com estudos demonstrando alta eficácia em pacientes com inibidor contra FVIII, além da comodidade de infusão subcutânea- SC. Após aprovação pelo Ministério da Saúde-MS, foi iniciado o tratamento com dose de ataque de 3 mg/ kg de peso a cada 7 dias, por via SC, durante 4

semanas. Essas infusões foram realizadas no HEMO-PA, seguidas de treinamento do paciente para auto-infusão. Após a indução, paciente foi reavaliado no ambulatório do Hemocentro, não referindo nenhuma queixa. Ele negava episódios de sangramento articular ou qualquer outro durante as primeiras 4 semanas do emicizumabe, assim como não referia edema articular ou reação adversa ao tratamento. Foi realizada ultrassonografia da articulação do cotovelo E, uma das articulações alvo, que não revelou sangramento. Iniciou dose de manutenção em domicílio, 3 mg/kg de peso a cada 15 dias, com reavaliação mensal.

Atualmente, o paciente se encontra no 4º mês de tratamento, sem referir nenhum episódio de sangramento desde o início do Emicizumabe, sem apresentar reação adversa, tendo reiniciado tratamento fisioterápico em braço e perna E, estando inclusive em trâmite para obter a Carteira Nacional de Habilitação. Estamos aguardando que o paciente complete 1 ano de tratamento para realizar uma nova avaliação do Hemophilia Joint Health Score-HJHS, ferramenta que avalia a saúde articular, para obter dados da evolução no sistema musculoesquelético. Discussão e Conclusão Diversos estudos já demonstraram piora na saúde articular e na qualidade de vida dos pacientes hemofílicos com inibidor, uma vez que os agentes de bypass utilizados na profilaxia e tratamento dos episódios hemorrágicos não apresentam resposta tão eficaz quanto àquela obtida com o FVIII^{7,8}.

Por outro lado, os estudos clínicos de fase 3 HAVEN 5 e STASEY demonstraram controle eficaz dos sangramentos, articulares ou não, em pacientes com hemofilia A e inibidor em tratamento profilático com emicizumabe, assim como o medicamento se mostrou seguro, com poucos relatos de eventos adversos^{10,11}. Diversos outros artigos também foram publicados, inclusive de vida real, com resultados semelhantes àqueles apresentados nos estudos clínicos, muitos demonstrando sangramento zero em percentuais superiores a 50%^{12,13,14}. No entanto, essas publicações não detalham o perfil hemorrágico dos pacientes, para que se faça um comparativo com o caso aqui apresentado. No caso em tela, o paciente já havia apresentado, por duas vezes, os episódios hemorrágicos considerados mais graves na hemofilia, que são o sangramento em SNC e sangramento em íleo-epoas, além de hemartroses recorrentes, apesar de se encontrar em profilaxia

com agentes de by-pass. Surpreendeu a rápida resposta apresentada pelo paciente, ainda na fase de ataque da droga, sem relatar nenhum episódio hemorrágico articular ou de qualquer outro tipo, haja visto o perfil de hemorragias graves do mesmo. Estamos cientes de que ainda é cedo para se tirar conclusões, mas a resposta apresentada até agora e os dados da literatura sugerem uma evolução favorável para um caso de difícil controle.

Referências

1. Dimichele D. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. *Haemophilia*. (2002) 8:280–7. doi: 10.1046/j.1365-2516.2002.00626.
2. Merlin S. and Follenzi A. Escape or Fight: Inhibitors in Hemophilia A. *Front. Immunol.* 11:476. doi: 10.3389/fimmu.2020.00476.
3. Brasil. Imunotolerância: protocolo de uso de indução de imunotolerância para pacientes com hemofilia A e inibidor/ Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
4. Shima M, Hanabusa H, Taki M et al. Factor VIII–Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016;374:2044–53
5. Uchida N, Sambe T, Yoneyama K et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood* 2016;127:1633–41
6. Brasil. Portaria conjunta N° 15 de 26 de agosto de 2021. Aprova o protocolo de uso de emicizumabe por pessoas com hemofilia A e inibidores do FVIII refratários ao tratamento de imunotolerância. *Diário Oficial da União*. Edição 164, Seção 1, pg 158. Ministério da Saúde.
7. Morfini M, Haya S, Tagariello G, et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2007;13:606-612.
8. Ljung R, Auerswald G, Benson G et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *Eur J Haematol*. 2019 Feb; 102(2): 111–122.

9. Warren B, Chan A, Manco-Johnson M et al. Emicizumab initiation and bleeding outcomes in people with hemophilia A with and without inhibitors: A single-center report. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021 Aug 3;5(5): e12571. doi: 10.1002/rth2.12571.
10. Yang R, Wang S, Wang X et al. Prophylactic emicizumab for hemophilia A in the Asia-Pacific region: A randomized study (HAVEN 5). *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6: e12670. 1 of 12 <https://doi.org/10.1002/rth2.12670>.
11. Jiménez-Yuste V, Peyvandi F, Klamroth R et al. Safety and efficacy of long-term emicizumab prophylaxis in hemophilia A with factor VIII inhibitors: A phase 3b, multicenter, single-arm study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022 Nov 14;6(8):e12837. doi: 10.1002/rth2.12837.
12. Le Quellec S. Clinical Evidence and Safety Profile of Emicizumab for the Management of Children with Hemophilia A. *Drug Des Devel Ther.* 2020 Feb 3;14:469-481. doi: 10.2147/DDDT.S167731.
13. Mahlangu J, Iorio A and Kenet G. Emicizumab state-of-the-art update. *Haemophilia.* 2022 May; 28(Suppl 4): 103-110
14. Camelo RM, Medeiros TC, Albuquerque DGV, Álvarez-Teodoro J. Twelve months of emicizumab prophylaxis in a severe hemophilia A man with inhibitor who failed immune tolerance induction: effectiveness, economic, and safety outcomes. *hematol transfus cell ther.*2021.doi.org/10.1016/j.htct.2021.02.01