REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

# AVANÇOS DA TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DA HEMOFILIA A E SEUS EFEITOS NA REDUÇÃO DE SANGRAMENTOS

## ADVANCES IN GENE THERAPY FOR THE TREATMENT OF HEMOPHILIA A AND ITS EFFECTS ON REDUCING BLEEDING

Ciências da Saúde • 24/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/795426831

Ivan Victor Andrade Bandeira da Costa
Maria Clara de Medeiros Marinho
Cecylyanne Augusta de Paiva
Bianca de Sá Nóbrega Silva
Karina Almeida de Carvalho Câmara
Allane Cibelle Leite Benicio
João Gabriel Rocha Santos
Emanuelle Gomes da Silva
Giselle Medeiros da Costa One

**RESUMO**

A hemofilia A é uma doença hemorrágica hereditária decorrente da deficiência do fator VIII, que favorece a ocorrência de sangramentos espontâneos ou relacionados a traumas. Nesse contexto, a terapia gênica surge como uma abordagem inovadora, com potencial para estimular a produção endógena dessa proteína e reduzir os episódios hemorrágicos. O presente estudo teve como objetivo analisar os avanços da terapia gênica no tratamento da hemofilia A, com ênfase em seus efeitos na redução dos sangramentos. Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura, com abordagem qualitativa, realizada nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e ScienceDirect. Foram incluídos artigos publicados entre 2016 e 2026, disponíveis gratuitamente em texto completo e em inglês, resultando em uma amostra de 14 publicações. Os resultados foram organizados em quatro categorias: redução dos episódios hemorrágicos, diminuição da necessidade de reposição convencional do fator VIII, durabilidade da resposta terapêutica e segurança e limitações da intervenção. Os achados demonstraram reduções expressivas das taxas de sangramento e da necessidade de infusões de fator VIII, com benefícios mantidos durante diferentes períodos de acompanhamento. Entretanto, foram identificadas limitações relacionadas à redução progressiva da expressão do fator VIII, à variabilidade da resposta individual e às alterações hepáticas. Conclui-se que a terapia gênica representa um avanço promissor no tratamento da hemofilia A, embora sejam necessários estudos com acompanhamento prolongado para esclarecer sua durabilidade e segurança.

**Palavras-chave:** Hemofilia A; Terapia Genética; Hemorragia; Fator VIII.

**ABSTRACT**

Hemophilia A is an inherited bleeding disorder caused by factor VIII deficiency, which predisposes affected individuals to spontaneous or trauma-related bleeding episodes. In this context, gene therapy has emerged as an innovative approach with the potential to stimulate endogenous production of this protein and reduce bleeding episodes. This study aimed to analyze advances in gene therapy for the treatment of hemophilia A, emphasizing its effects on bleeding reduction. This is an integrative literature review with a qualitative approach, conducted using the PubMed, Virtual Health Library (VHL), and ScienceDirect databases. Articles published between 2016 and 2026, freely available in full text and written in English, were included, resulting in a final sample of 14 publications. The findings were organized into four categories: reduction of bleeding episodes, decreased dependence on conventional factor VIII replacement, durability of the therapeutic response, and safety and limitations of the intervention. The results demonstrated substantial reductions in bleeding rates and the need for factor VIII infusions, with benefits maintained across different follow-up periods. However, limitations were identified, including progressive decline in factor VIII expression, variability in individual responses, and hepatic abnormalities. It is concluded that gene therapy represents a promising advance in the treatment of hemophilia A, although further studies with long-term follow-up are needed to clarify its durability and safety.

**Keywords:** Hemophilia A; Genetic Therapy; Hemorrhage; Factor VIII.

## 1. INTRODUÇÃO

A hemofilia A é uma doença hemorrágica hereditária, geralmente associada ao cromossomo X, decorrente de alterações no gene F8,

responsável pela produção do fator VIII da coagulação. A deficiência dessa proteína compromete a formação adequada do coágulo sanguíneo, predispondo os indivíduos acometidos a episódios hemorrágicos espontâneos ou desencadeados por traumas, cuja frequência e gravidade variam conforme a atividade residual do fator VIII. A hemofilia A corresponde a aproximadamente 80% a 85% dos casos de hemofilia, com prevalência estimada de 17,1 casos por 100 mil indivíduos do sexo masculino (Konkle; Fletcher, 2025; World Federation of Hemophilia, 2025).

Fisiopatologicamente, a deficiência do fator VIII prejudica a atuação do complexo tenase intrínseco, responsável pela ativação do fator X e pela amplificação da geração de trombina, essencial para a formação de fibrina e a estabilização do coágulo. Como consequência, os indivíduos acometidos apresentam maior predisposição a equimoses, hematomas, hemorragias musculares e sangramentos prolongados após traumas ou procedimentos (Lim et al., 2026; Samelson-Jones; Doshi; George, 2024).

Nas formas graves, destacam-se as hemartroses, principalmente em joelhos, tornozelos e cotovelos, que podem provocar inflamação articular recorrente, artropatia hemofílica, dor crônica e limitações funcionais. Hemorragias em órgãos internos, especialmente intracranianas, também podem representar complicações potencialmente fatais, evidenciando a importância da prevenção dos sangramentos (Laffan *et al.*, 2024; Mancuso *et al.*, 2024).

Nesse contexto, a terapia gênica representa um avanço ao introduzir material genético funcional nas células do paciente, com o objetivo de estimular a produção endógena do fator VIII. Entre as estratégias desenvolvidas, destacam-se os vetores virais adenoassociados (AAV),

utilizados para transportar a sequência genética terapêutica até as células-alvo. O valoctocogene roxaparvovec, por exemplo, demonstrou aumento da atividade do fator VIII e redução dos episódios hemorrágicos em ensaios clínicos, tendo recebido aprovação regulatória pela Food and Drug Administration (FDA), agência reguladora dos Estados Unidos, para o tratamento de adultos elegíveis com hemofilia A grave, ampliando as possibilidades de tratamento disponíveis para essa população. (Food and Drug Administration, 2023; Ozelo *et al.*, 2022).

Historicamente, o tratamento da hemofilia A fundamenta-se na reposição do fator VIII por meio de concentrados plasmáticos ou recombinantes, utilizados para controlar hemorragias e prevenir novos episódios. Uma alternativa é o emicizumabe, anticorpo monoclonal que reproduz parcialmente a função do fator VIII ativado e permite a profilaxia por meio de aplicações subcutâneas (Lim *et al.*, 2026; Samelson-Jones; Doshi; George, 2024). Embora essas estratégias tenham melhorado o controle clínico da doença, permanecem desafios relacionados à necessidade de tratamento contínuo, aos custos, à adesão terapêutica e à ocorrência de sangramentos residuais. Além disso, o desenvolvimento de inibidores contra o fator VIII pode dificultar a resposta à reposição convencional, estimulando a busca por abordagens terapêuticas inovadoras (Prezotti et al., 2025; Samelson-Jones; Doshi;George, 2024).

Apesar dos resultados promissores, a avaliação da terapia gênica exige uma análise que ultrapasse a elevação dos níveis plasmáticos do fator VIII. Assim, a redução da taxa anualizada de sangramentos, a prevenção de episódios espontâneos e articulares, a diminuição da necessidade de profilaxia e a manutenção dos benefícios ao longo

do tempo constituem parâmetros fundamentais para determinar sua efetividade clínica. Além disso, a resposta terapêutica pode variar entre os indivíduos, e a expressão do fator VIII pode diminuir durante o acompanhamento (Leavitt et al., 2026b; Ozelo *et al.*, 2022).

Diante desses avanços, torna-se necessário analisar criticamente as evidências sobre a eficácia e a segurança da terapia gênica, especialmente quanto à redução da taxa anualizada de sangramentos, à diminuição da necessidade de tratamentos hemostáticos adicionais e à durabilidade dos benefícios clínicos. Nesse sentido, o presente estudo tem como objetivo analisar os avanços da terapia gênica no tratamento da hemofilia A, com ênfase em seus efeitos na redução dos episódios hemorrágicos.

## 2. METODOLOGIA

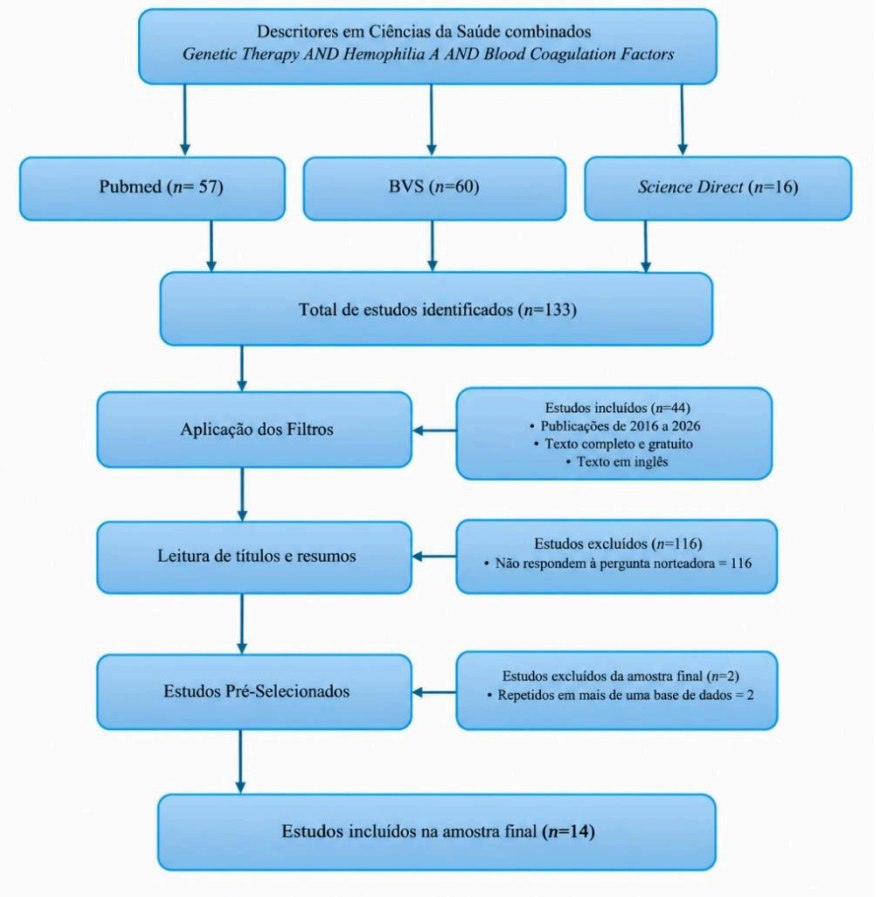
Este estudo consiste em uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL) com abordagem qualitativa, baseada em uma questão norteadora. O desenvolvimento desta revisão seguiu as seguintes etapas: definir a questão norteadora, elaborar as ferramentas para coleta de dados, buscar os materiais de informação, categorizar os dados, analisar e discutir os resultados e sintetizar informações (De Sousa; Bezerra; Do Egypto, 2023).

A primeira fase envolveu a definição do tema central e da questão norteadora da pesquisa: “Quais são os avanços da terapia gênica no tratamento da hemofilia A e quais são seus efeitos na redução dos episódios hemorrágicos em pacientes acometidos pela doença?”. A partir disso, realizou-se a busca da literatura científica disponível, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em inglês, associados ao operador booleano AND para conexão dos termos

Genetic Therapy, Hemophilia A e Blood Coagulation Factors. As fontes selecionadas para a busca incluíram as seguintes bases de dados: National Library of Medicine (NLM/PUBMED), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Science Direct.

Para a inclusão dos estudos, foram estabelecidos os seguintes critérios: estudos publicados entre 2016 e 2026, bem como artigos disponíveis em texto completo gratuitamente e em inglês. Posteriormente, foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: estudos que estavam desconectados do tema central da pesquisa ou que não respondiam à questão norteadora. Na amostra final, outros estudos foram eliminados por estarem repetidos em mais de uma base de dados. Diante disso, para uma visualização clara do processo de triagem e seleção, foi elaborado um fluxograma (Figura 1), demonstrando que a amostragem final foi composta por 14 artigos.

**Figura 1.** Fluxograma de pré-seleção e seleção da amostra final.




**Fonte:** Dados de pesquisa, 2026.

Para a coleta dos dados e a apresentação dos resultados, foram elaborados quadros contendo a caracterização geral dos artigos selecionados e seus principais achados. Posteriormente, os dados foram organizados por meio de análise temática, possibilitando a construção de categorias e subcategorias de acordo com a similaridade dos resultados.

Os estudos foram agrupados em quatro categorias principais: redução dos episódios hemorrágicos, diminuição da necessidade de reposição convencional do fator VIII, durabilidade da resposta terapêutica e segurança e limitações da terapia gênica. Esse processo permitiu integrar e organizar as evidências disponíveis sobre os avanços da terapia gênica no tratamento da hemofilia A, favorecendo a compreensão de seus efeitos na redução dos sangramentos e contribuindo para responder à questão norteadora desta revisão.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES OU ANÁLISE DOS DADOS

No Quadro 1, observa-se que, dos 14 artigos selecionados, 12 (85,7%) correspondem a publicações de estudos clínicos, enquanto 2 (14,3%) são revisões narrativas. Além disso, observa-se a participação de pesquisas multicêntricas internacionais, evidenciando a colaboração entre diferentes centros de investigação. Quanto ao período de publicação, nota-se que 9 dos 14 artigos (64,3%) foram publicados entre 2024 e 2026, demonstrando a presença expressiva de publicações recentes sobre a terapia gênica na hemofilia A.

**Quadro 1.** Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL.

| **Autores (Ano)** | **Título** | **Periódico** | **País** | **Tipo de estudo** |
|---|---|---|---|---|
| Bala e Thornburg (2025) | Gene Therapy in Hemophilia A: Achievements, Challenges, and Perspectives | Seminars in Thrombosis and Hemostasis | Estados Unidos | Revisão narrativa |
| George *et al.* (2021) | Multiyear Factor VIII Expression after AAV Gene Transfer for Hemophilia A | New England Journal of Medicine | Estados Unidos e Austrália | Ensaio clínico fase I/II |
| Leavitt *et al.* (2024a) | Giroctocogene fitelparvovec gene therapy for severe hemophilia A: 104-week analysis of the phase 1/2 Alta study | Blood | Multicêntrico internacional | Ensaio clínico fase I/II |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Leavitt *et al.* (2024b) | Efficacy, safety, and quality of life 4 years after valoctocogene roxaparvovec gene transfer for severe hemophilia A in the phase 3 GENEr8-1 trial | Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis | Multicêntrico internacional | Ensaio clínico fase III |
| Leavitt *et al.* (2026) | Durability of efficacy, safety, and quality of life 5 years after valoctocogene roxaparvovec gene transfer for severe hemophilia A: final phase 3 GENEr8-1 trial results | Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis | Multicêntrico internacional | Ensaio clínico fase III |
| Liu *et al.* (2026) | Phase 1 pilot study for hemophilia-A: AAV8 vector with prophylactic tacrolimus-glucocorticoid achieves therapeutic FVIII activity | Signal Transduction and Targeted Therapy | China | Ensaio clínico piloto fase I |
| Madan *et al.* (2024) | Three-year outcomes of valoctocogene roxaparvovec gene therapy for hemophilia A | Journal of Thrombosis and Haemostasis | Multicêntrico internacional | Ensaio clínico fase III |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Mahlangu *et al.* (2023) | Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A | New England Journal of Medicine | Multicêntrico internacional | Ensaio clínico fase III |
| Miesbach *et al.* (2022) | Gene Therapy for Hemophilia – Opportunities and Risks | Deutsches Ärzteblatt International | Alemanha | Revisão narrativa |
| Ozelo *et al.* (2022) | Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A | New England Journal of Medicine | Multicêntrico internacional | Ensaio clínico fase III |
| Pasi *et al.* (2020) | Multiyear Follow-up of AAV5-hFVIII-SQ Gene Therapy for Hemophilia A | New England Journal of Medicine | Reino Unido e Estados Unidos | Ensaio clínico fase I/II |
| Raheja *et al.* (2026) | Final Analysis of the Phase 1/2 Trial of Valoctocogene Roxaparvovec for Severe Haemophilia A | Haemophilia | Reino Unido e Estados Unidos | Ensaio clínico fase I/II |
| Symington *et al.* (2024a) | Long-term safety and efficacy outcomes of valoctocogene roxaparvovec gene transfer up to 6 years post-treatment | Haemophilia | Reino Unido e Estados Unidos | Ensaio clínico fase I/II |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Symington *et al.* (2024b) | Valoctocogene roxaparvovec gene therapy provides durable haemostatic control for up to 7 years for haemophilia A | Haemophilia | Reino Unido e Estados Unidos | Ensaio clínico fase I/II |

**Fonte:** Dados de pesquisa, 2026.

De acordo com o quadro 2, a categoria mais frequente foi a redução dos episódios hemorrágicos, abordada em 14 publicações (100%), evidenciando o potencial da terapia gênica no controle dos sangramentos. Ainda, se destacou a diminuição da necessidade de infusões de fator VIII, presente em 12 artigos (85,7%). Entretanto, a redução da profilaxia regular foi menos frequente, identificada em 6 publicações (42,9%), indicando que nem todos os pacientes alcançam independência terapêutica. Quanto à durabilidade, 12 artigos (85,7%) abordaram a variabilidade da expressão do fator VIII, apontando limitações na manutenção dos resultados ao longo do tempo. Além disso, as alterações hepáticas foram mencionadas em 13 publicações (92,9%), reforçando a importância do monitoramento após a intervenção.

**Quadro 2.** Categorização dos estudos selecionados na pesquisa

| **Categorias** | **Subcategorias** | **Autores (Ano)** | **n** | **%** |
|---|---|---|---|---|
| Redução dos episódios | Redução da taxa anualizada de | Bala e Thornburg (2025); George *et al.* (2021); Leavitt | 14 | 100 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| hemorrágicos | sangramentos | *et al.* (2024b – Alta); Leavitt *et al.* (2024a – GENEr8-1); Leavitt *et al.* (2026); Liu *et al.* (2026); Madan *et al.* (2024); Mahlangu et al. (2023); Miesbach *et al.* (2022); Ozelo *et al.* (2022); Pasi *et al.* (2020); Raheja *et al.* (2026); Symington *et al.* (2024a); Symington *et al.* (2024b) | | |
| | Redução ou ausência de sangramentos espontâneos, articulares e tratados | Bala e Thornburg (2025); George *et al.* (2021); Leavitt *et al.* (2024b – GENEr8-1); Leavitt *et al.* (2026); Liu *et al.* (2026); Madan *et al.* (2024); Mahlangu *et al.* (2023); Miesbach *et al.* (2022); Ozelo *et al.* (2022); Pasi *et al.* (2020); Symington *et al.* (2024b) | 11 | 78,6 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Redução da dependência da reposição convencional de fator VIII | Diminuição da necessidade de infusões de fator VIII | Bala e Thornburg (2025); George *et al.* (2021); Leavitt *et al.* (2024b – Alta); Leavitt *et al.* (2024a – GENEr8-1); Leavitt *et al.* (2026); Liu *et al.* (2026); Madan *et al.* (2024); Mahlangu *et al.* (2023); Miesbach *et al.* (2022); Pasi *et al.* (2020); Symington *et al.* (2024a); Symington *et al.* (2024b) | 12 | 85,7 |
| | Redução ou suspensão da profilaxia regular com fator VIII | Leavitt *et al.* (2024a – GENEr8-1); Leavitt *et al.* (2026); Madan *et al.* (2024); Mahlangu *et al.* (2023); Raheja *et al.* (2026); Symington *et al.* (2024b) | 6 | 42,9 |
| Durabilidade da resposta terapêutica | Manutenção dos benefícios hemostáticos durante o acompanhamento prolongado | Bala e Thornburg (2025); George *et al.* (2021); Leavitt *et al.* (2024 – GENEr8-1); Leavitt *et al.* (2026); Madan *et al.* (2024); Mahlangu *et al.* | 11 | 78,6 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | (2023); Miesbach *et al.* (2022); Pasi *et al.* (2020); Raheja *et al.* (2026); Symington *et al.* (2024a); Symington *et al.* (2024b) | | |
| | Redução progressiva ou variabilidade da expressão do fator VIII | Bala e Thornburg (2025); George *et al.* (2021); Leavitt *et al.* (2024b – Alta); Leavitt *et al.* (2024a – GENEr8-1); Leavitt *et al.* (2026); Liu *et al.* (2026); Madan *et al.* (2024); Miesbach *et al.* (2022); Pasi *et al.* (2020); Raheja *et al.* (2026); Symington *et al.* (2024a); Symington *et al.* (2024b) | 12 | 85,7 |
| Segurança e limitações da terapia gênica | Alterações hepáticas, especialmente elevação das aminotransferases | Bala e Thornburg (2025); George *et al.* (2021); Leavitt *et al.* (2024a – Alta); Leavitt *et al.* (2024b – GENEr8-1); Leavitt *et al.* (2026); Liu *et al.* (2026); Madan *et al.* (2024); Mahlangu *et al.* | 13 | 92,9 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | (2023); Miesbach *et al.* (2022); Ozelo *et al.* (2022); Pasi *et al.* (2020); Symington *et al.* (2024a); Symington *et al.* (2024b) | | |
| | Resposta imunológica contra o vetor e necessidade de imunomodulação | Bala e Thornburg (2025); George *et al.* (2021); Liu *et al.* (2026); Miesbach *et al.* (2022) | 4 | 28,6 |

**Fonte:** Dados de pesquisa, 2026.

A terapia gênica representa um dos principais avanços no tratamento da hemofilia A, especialmente por possibilitar a produção endógena do fator VIII e, consequentemente, contribuir para a redução dos episódios hemorrágicos. Nesse sentido, a discussão dos estudos selecionados concentra-se nos avanços alcançados pela terapia gênica e em seus efeitos sobre a redução dos sangramentos, considerando também a necessidade de reposição convencional, a durabilidade da resposta terapêutica e os possíveis eventos adversos associados à intervenção (Leavitt *et al.,* 2024a; Ozelo *et al.,* 2022).

De acordo com os achados, observa-se uma predominância de resultados favoráveis quanto à redução dos episódios hemorrágicos. Ozelo *et al.* (2022) demonstraram redução expressiva da taxa anualizada de sangramentos após a administração do

valoctocogênio roxaparvovec, resultado posteriormente acompanhado por Mahlangu *et al.* (2023), Madan *et al.* (2024), Leavitt *et al.* (2024b) e Leavitt *et al.* (2026). Os acompanhamentos do estudo GENEr8-1 evidenciaram a manutenção da redução dos sangramentos ao longo dos anos, indicando benefício clínico persistente. De forma semelhante, George *et al.* (2021), ao investigarem o vetor SPK-8011, e Leavitt *et al.* (2024a), no estudo com giroctocogênio fitelparvovec, também observaram diminuição dos eventos hemorrágicos. Esses resultados reforçam o potencial da terapia gênica em melhorar o controle hemostático, embora a magnitude da resposta varie entre os pacientes e as estratégias utilizadas.

No estudo de Liu *et al.* (2026), realizado com o vetor AAV8, também foram observadas reduções importantes dos episódios hemorrágicos, demonstrando resultados promissores em uma abordagem associada à imunomodulação. Paralelamente, Pasi *et al.* (2020) identificaram redução significativa dos sangramentos após a administração do vetor AAV5-hFVIII-SQ, benefício que permaneceu evidente nos acompanhamentos apresentados por Symington *et al.* (2024a; 2024b) e Raheja *et al.* (2026). Entretanto, essas publicações correspondem a diferentes períodos de acompanhamento da mesma investigação, não representando ensaios clínicos independentes. Em concordância com esses resultados, Deshpande *et al.* (2024), em uma revisão sistemática com metanálise, identificaram redução significativa da taxa anualizada de sangramentos em pacientes submetidos à terapia gênica. Dessa forma, as evidências apontam para uma melhora consistente do controle hemorrágico, embora não indiquem a eliminação definitiva dos episódios de sangramento.

Outro aspecto relevante diz respeito à diminuição da dependência da reposição convencional de fator VIII. George *et al*. (2021), Pasi *et al.* (2020), Ozelo *et al*. (2022) e os acompanhamentos posteriores do GENEr8-1 demonstraram redução expressiva da necessidade de infusões após a intervenção. Esse resultado representa uma possível mudança na rotina dos pacientes, considerando a redução da frequência de administrações intravenosas e da carga associada à profilaxia contínua. Entretanto, a suspensão do tratamento convencional não ocorreu de maneira uniforme, uma vez que alguns participantes precisaram retomar a profilaxia durante o acompanhamento. Nesse sentido, Kaczmarek *et al*. (2024) destacam que a variabilidade da expressão do fator VIII pode comprometer a manutenção da independência terapêutica, demonstrando que a resposta individual deve ser considerada na avaliação dos benefícios da intervenção.

Ademais, a durabilidade da resposta terapêutica constitui uma das principais limitações identificadas. Os acompanhamentos de Pasi *et al.* (2020), Symington *et al.* (2024a; 2024b), Raheja *et al*. (2026) e os diferentes períodos do GENEr8-1 demonstraram redução progressiva da expressão do fator VIII, embora os benefícios hemostáticos tenham permanecido em parte dos participantes. De maneira semelhante, Bala e Thornburg (2025) e Miesbach *et al.* (2022) destacam que a expressão do fator pode apresentar variações ao longo do tempo, influenciando a duração dos efeitos clínicos. Kaczmarek *et al.* (2024) acrescentam que a resposta imunológica contra o vetor e as características individuais dos pacientes podem contribuir para essa variabilidade. Assim, apesar dos resultados favoráveis durante os primeiros anos, ainda existem incertezas quanto à manutenção da expressão terapêutica em períodos mais prolongados.

No que se refere à segurança, as alterações hepáticas, especialmente a elevação das aminotransferases, foram frequentemente descritas nos estudos de Ozelo *et al.* (2022), Mahlangu *et al.* (2023), Madan *et al.* (2024), Leavitt *et al*. (2024a; 2026), George *et al*. (2021), Liu *et al.* (2026) e Pasi *et al.* (2020), além dos acompanhamentos apresentados por Symington *et al.* (2024a; 2024b). Essas alterações podem estar relacionadas à resposta imunológica contra o capsídeo viral, podendo comprometer a expressão do fator VIII e exigir tratamento imunossupressor. Nesse contexto, La Mura *et al*. (2024) ressaltam a importância da avaliação da função hepática antes da intervenção e do monitoramento laboratorial frequente após a administração do vetor. De forma complementar, Chowdary *et al.* (2025) e Pierce *et al*. (2026) enfatizam a necessidade de acompanhamento especializado e vigilância prolongada, considerando as incertezas relacionadas à segurança e à durabilidade da terapia.

Diante disso, observa-se que a terapia gênica apresenta resultados promissores na redução dos episódios hemorrágicos e da necessidade de reposição convencional de fator VIII, podendo representar um avanço importante no tratamento da hemofilia A. Entretanto, a redução progressiva da expressão do fator, a variabilidade da resposta individual e a ocorrência de alterações hepáticas demonstram que essa intervenção ainda apresenta limitações relevantes. Além disso, parte das publicações analisadas corresponde ao acompanhamento dos mesmos ensaios clínicos, e as pesquisas disponíveis envolvem populações relativamente selecionadas, o que limita a generalização dos resultados. Portanto, embora os benefícios clínicos sejam expressivos, são necessários estudos com acompanhamento mais prolongado e dados de prática

clínica para esclarecer a durabilidade dos efeitos e consolidar a segurança da terapia gênica.

## 4. CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo evidenciou que a terapia gênica representa um avanço promissor no tratamento da hemofilia A, demonstrando efeitos expressivos na redução dos episódios hemorrágicos e na diminuição da necessidade de reposição convencional do fator VIII. Entretanto, a variabilidade e a possível redução da expressão do fator VIII ao longo do tempo, além dos eventos adversos hepáticos, evidenciam a necessidade de acompanhamento prolongado. Assim, embora os resultados sejam favoráveis, são necessários novos estudos para confirmar a durabilidade, a segurança e os benefícios dessa abordagem terapêutica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS


BALA, Natasha; THORNBURG, Courtney. Gene therapy in hemophilia A: achievements, challenges, and perspectives. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis,** v. 51, n. 1, p. 28-40, 2025. DOI: https://doi.org/10.1055/s-0044-1785483.

CHOWDARY, Pratima *et al.* UKHCDO gene therapy taskforce: guidance for implementation of haemophilia gene therapy into routine clinical practice for adults. **Haemophilia,** v. 31, n. 1, p. 26–38, 2025. DOI: https://doi.org/10.1111/hae.15125.

DE SOUSA, M. N. A.; BEZERRA, A. L. D.; DO EGYPTO, I. A. S. Trilhando o caminho do conhecimento: o método de revisão integrativa para análise e síntese da literatura científica. **Observatorio de la Economía Latinoamericana,** v. 21, n. 10, p. 18448-18483, 2023.

Disponível em: https://ojs.observatoriolatinoamericano.com/ojs/index.php/olel/article/view/1902/1314. Acesso em: 02 nov. 2026.

DESHPANDE, Saarang *et al.* Adeno-associated virus-based gene therapy for hemophilia A and B: a systematic review and meta-analysis. **Blood Advances,** v. 8, n. 23, p. 5957–5974, 2024. DOI: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014111.

GEORGE, Lindsey *et al.* Multiyear factor VIII expression after AAV gene transfer for hemophilia A. **New England Journal of Medicine,** v. 385, n. 21, p. 1961-1973, 2021. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104205.

KACZMAREK, Radoslaw *et al.* Current and emerging gene therapies for haemophilia A and B. **Haemophilia,** v. 30, supl. 3, p. 12–20, 2024. DOI: https://doi.org/10.1111/hae.14984.

KONKLE, B.; FLETCHER, S. Hemophilia A. In: **GeneReviews®.** Seattle: University of Washington, 2025. Atualizado em 7 ago. 2025. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1404/. Acesso em: 25 out. 2026.

LA MURA, Vincenzo *et al.* Liver-related aspects of valoctocogene roxaparvovec gene therapy for hemophilia A: expert guidance for clinical practice. **Blood Advances,** v. 8, n. 22, p. 5725–5734, 2024. DOI: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013750.

LAFFAN, M. *et al.* Expert United Kingdom consensus on the preservation of joint health in people with moderate and severe haemophilia A: a modified Delphi panel. **Haemophilia,** v. 30, n. 2, p. 306–319, 2024. DOI: https://doi.org/10.1111/hae.14934

LEAVITT, Andrew *et al.* Durability of efficacy, safety, and quality of life 5 years after valoctocogene roxaparvovec gene transfer for severe hemophilia A: final phase 3 GENEr8-1 trial results. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis,** v. 10, n. 3, art. 103416, 2026. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rpth.2026.103416.

LEAVITT, Andrew *et al*. Efficacy, safety, and quality of life 4 years after valoctocogene roxaparvovec gene transfer for severe hemophilia A in the phase 3 GENEr8-1 trial. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis,** v. 8, n. 8, art. 102615, 2024b. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102615.

LEAVITT, Andrew *et al*. Giroctocogene fitelparvovec gene therapy for severe hemophilia A: 104-week analysis of the phase 1/2 Alta study. **Blood,** v. 143, n. 9, p. 796-806, 2024a. DOI: https://doi.org/10.1182/blood.2022018971.

LIM, M. *et al*. Diagnosis and management of hemophilia A and B. **Journal of Thrombosis and Haemostasis,** 2026. Disponível em: https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(26)00221-7/fulltext. Acesso em: 25 out. 2026.

LIU, Wei *et al*. Phase 1 pilot study for hemophilia-A: AAV8 vector with prophylactic tacrolimus-glucocorticoid achieves therapeutic FVIII activity. **Signal Transduction and Targeted Therapy,** v. 11, art. 88, 2026. DOI: https://doi.org/10.1038/s41392-026-02599-3.

MADAN, Bella *et al.* Three-year outcomes of valoctocogene roxaparvovec gene therapy for hemophilia A. **Journal of Thrombosis and Haemostasis,** v. 22, n. 7, p. 1880-1893, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.04.001.

MAHLANGU, Johnny *et al.* Two-year outcomes of valoctocogene roxaparvovec therapy for hemophilia A. **New England Journal of Medicine,** v. 388, n. 8, p. 694-705, 2023. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211075.

MANCUSO, M. *et al.* Joint health and pain in the changing hemophilia treatment landscape. **Expert Review of Hematology,** v. 17, n. 8, p. 431–444, 2024. DOI: https://doi.org/10.1080/17474086.2024.2378936

MENDES, Ana *et al*. Gene therapy in the treatment of hemophilia A: a systematic review and meta-analysis. **Expert Review of Hematology,** v. 19, n. 4, p. 433-446, 2026. DOI: https://doi.org/10.1080/17474086.2026.2634281

MIESBACH, Wolfgang *et al*. Gene therapy for hemophilia: opportunities and risks. **Deutsches Ärzteblatt International,** v. 119, n. 51-52, p. 887-894, 2022. DOI: https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0353.

OZELO, Margareth *et al*. Valoctocogene roxaparvovec gene therapy for hemophilia A. **The New England Journal of Medicine,** v. 386, p. 1013–1025, 2022. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113708.

PASI, John *et al*. Multiyear follow-up of AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia A. **New England Journal of Medicine,** v. 382, n. 1, p. 29-40, 2020. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908490.

PIERCE, Glenn *et al.* The WFH guidelines for the management of haemophilia: AAV gene therapy, 2025. **Haemophilia,** v. 32, n. 1, p. 20-54, 2026. DOI: https://doi.org/10.1111/hae.70113.

PIPE, Steven; GONEN-YAACOVI, Gil; SEGURADO, Oscar. Hemophilia A gene therapy: current and next-generation approaches. **Expert Opinion on Biological Therapy,** v. 22, n. 9, p. 1099-1115, 2022. DOI: https://doi.org/10.1080/14712598.2022.2002842.

PREZOTTI, Alessandra *et al.* Annualized bleeding rate in hemophilia A patients in Brazil: a systematic review. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy,** v. 47, n. 2, p. 103736, 2025. DOI: 10.1016/j.htct.2025.103736

RAHEJA, Priyanka *et al.* Final analysis of the phase 1/2 trial of valoctocogene roxaparvovec for severe haemophilia A. **Haemophilia,** v. 32, n. 4, p. 974-981, 2026. DOI: https://doi.org/10.1111/hae.70284.

SAMELSON-JONES, B.; DOSHI, B; GEORGE, L. Coagulation factor VIII: biological basis of emerging hemophilia A therapies. **Blood,** v. 144, n. 21, p. 2185–2197, 2024. DOI: https://doi.org/10.1182/blood.2023023275

SAMELSON-JONES, Benjamin; GEORGE, Lindsey. Adeno-associated virus gene therapy for hemophilia. **Annual Review of Medicine,** v. 74, p. 231-247, 2023. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-033013.

SYMINGTON, Emily *et al.* Long-term safety and efficacy outcomes of valoctocogene roxaparvovec gene transfer up to 6 years post-treatment. **Haemophilia,** v. 30, n. 2, p. 320-330, 2024a. DOI: https://doi.org/10.1111/hae.14936.

SYMINGTON, Emily *et al.* Valoctocogene roxaparvovec gene therapy provides durable haemostatic control for up to 7 years for haemophilia A. **Haemophilia,** v. 30, n. 5, p. 1138-1147, 2024b. DOI: https://doi.org/10.1111/hae.15071.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. **FDA approves first gene therapy for adults with severe hemophilia A.** Silver Spring, 29 jun. 2023. Disponível em: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-adults-severe-hemophilia. Acesso em: 25 out. 2026.

WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA. **Report on the Annual Global Survey 2024.** Montreal: World Federation of Hemophilia, 2025. Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2025-eml-expert-committee/addition-of-new-medicines/a.23_recombinant-cfcs.pdf. Acesso em: 25 out. 2026.