

^b Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médica, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Background: Hemophilia A (HA) treatment primarily involves factor VIII (FVIII) replacement therapy, but the development of inhibitors hampers management and leads to increased morbidity and mortality. Immune tolerance induction (ITI) is employed to restore the effectiveness of FVIII, although the process is lengthy, costly, and its success rate is variable. Combining ITI with emicizumab prophylaxis could potentially shorten the duration of ITI, reduce bleeding rates, and improve both cost-effectiveness and quality of life for patients. This study aims to evaluate the safety and efficacy of this combination therapy in HA patients who have developed high-titer inhibitors. **Aims:** This prospective study describes the efficacy of low-dose ITI combined with emicizumab prophylaxis. **Methods:** Ten severe HA patients with high-responding inhibitors and no prior ITI were included in the study. Following a 4-week loading dose of emicizumab (3 mg/kg), patients received low-dose ITI, consisting of FVIII at 50 IU/kg three times per week, along with a maintenance dose of emicizumab at 1.5 mg/kg weekly. Once tolerance was achieved, patients continued on emicizumab prophylaxis for an additional year, with the FVIII dose reduced to 25 IU/kg once weekly. **Results:** Ten participants, including nine children, were enrolled in the study between August 2021 and February 2023. The mean age at the start of immune tolerance induction (ITI) was 3.2-years (range 1.1–30.7-years). The median historical peak inhibitor level before ITI was 49 Bethesda Units (BU) (IQR 19.9–117.2). At the initiation of ITI, the median inhibitor titer was 2.8 BU (IQR 1.4–11.5), with 70% of patients having titers below 10 BU. Central venous catheter implantation was required in three cases. Seven patients were on prophylaxis with bypassing agents before ITI. Six patients (60%) achieved complete ITI success within a median of 33-weeks (IQR 21.7–56). Three patients (30%) did not achieve ITI success, and one remained on ongoing ITI with a low-titer inhibitor. Among those who achieved ITI success, the median time to becoming inhibitor-negative was 20-weeks (IQR 4–47), which was significantly shorter compared to a cohort of 11 historical pediatric patients from the same center who underwent a first low-dose ITI attempt, requiring a median of 72-weeks (IQR 32–147) to become inhibitor-negative ($p = 0.03$). All patients who achieved complete success remained inhibitor-negative up to 10-months post-success. The study also observed a significant reduction in the median Annual Bleeding Rate (ABR), which dropped to 0 (range 0–2) compared to 4 (range 2–28) during the 12-months preceding ITI ($p = 0.003$). Additionally, the median annual joint bleeding rate (AJBR) decreased to 0 (range 0–0) from 1 (range 0–14) before ITI ($p = 0.03$). **Conclusions:** Preliminary findings from this prospective ITI protocol combined with emicizumab prophylaxis demonstrate promising outcomes. Notably, 60% of patients met success criteria within 56-weeks of the first ITI attempt. As expected, emicizumab prophylaxis was significantly associated with reduced bleeding episodes. Additionally, we observed early inhibitor negativity with emicizumab compared to historical first-attempt low-dose ITI in pediatric patients.

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA HEMOFILIA A NO ESTADO DO PARÁ NO ANO DE 2021

AP Mendes, LG Ferreira, FNCDS Cordeiro

Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil

Objetivos: Analisar a prevalência de Hemofilia A no Brasil, na região Norte e no estado do Pará no ano de 2021, avaliando os casos conforme idade, faixa etária e gravidade, além da presença de inibidores. **Material e métodos:** Estudo transversal com dados epidemiológicos do sistema Hemovida Web Coagulopatias. Os dados foram analisados com o Biostat 5.3. **Resultados:** De 13.337 hemofílicos no Brasil, 11.141 possuem Hemofilia A. Desses, 8,6% estão na região Norte, 26,9% no Nordeste, 8% no Centro-Oeste, 41,2% no Sudeste e 15,3% no Sul. O estado de São Paulo apresenta 2.303 hemofílicos A, seguido pelo Rio de Janeiro com 1.027; o Pará possui 450, ocupando o 9º lugar na lista. Já a distribuição da Hemofilia A por 100.000 habitantes foi de 55,1 no Norte, 54,8 no Nordeste, 55 no Centro-Oeste, 53,7 no Sudeste e 57 no Sul. Se tem registro de 10.983 pacientes homens no país contra 158 mulheres. A distribuição etária concentra 3.374 dos hemofílicos A entre os que possuem até 19 anos, 5.969 na faixa de 20 a 49 anos, 901 dos 50 a 59, 508 dos 60 a 69, 230 dos 70 a 79 e 128 acima dos 80 anos. Sobre a gravidade no país, 2.791 pacientes possuem doença leve, 2.253 moderada e 4.714 grave. No estado do Pará, dentre os 450 hemofílicos A, 186 possuem doença leve, 88 moderada e 135 grave. Em relação ao inibidor do fator VIII na população paraense, 11 pacientes o apresentam 338 não. **Discussão:** Nota-se que a região Sudeste dispara na prevalência absoluta de Hemofilia A, sendo as principais prováveis causas a maior população e concentração de centros especializados. O fato dos estados de SP e RJ ocuparem o topo das listas de prevalência corrobora esses achados. No entanto, a densidade populacional é importante de se considerar. A região Sudeste conta com 84,8.105 habitantes – a maior do país – enquanto a região Norte possui 17,3.105 habitantes – a segunda menor. Com esses parâmetros, avalia-se prevalência relativa, onde 53,7:105 da população sudestina possui Hemofilia A, enquanto 55,1:105 da população nortista apresenta a doença. Constata-se que, apesar da região Norte ser o 4º lugar nas prevalências absolutas do país, sobe para 2º lugar ao se analisar a prevalência relativa, superando até mesmo a região sudeste. Ligada a um gene do cromossomo X, a Hemofilia se apresenta mais em homens. A maioria das mulheres possuem nenhum ou apenas um gene defeituoso, não apresentando alterações patológicas. No entanto, o processo de Lionização pode levar à produção reduzida de fator em mulheres portadoras. Nota-se que a maioria dos pacientes se encontra na faixa etária de adultos jovens e maduros, o que remete ao aumento da expectativa de vida devido aos avanços terapêuticos. Sobre a gravidade da doença no Pará, ela difere dos padrões observados no país e na maioria dos estudos sobre predominar o tipo grave. Tais dados são vitais para a compreensão das necessidades de cada estado quanto ao consumo de fator e de outras drogas, bem como do acesso a outras medidas de suporte aos pacientes. A detecção de inibidores se faz fundamental dentro desses parâmetros, uma vez que tais pacientes requerem adequação terapêutica,

como os novos agentes de bypassing. Outra nova opção de tratamento que merece destaque é a terapia gênica, que apresenta resultados promissores e um possível potencial curativo da doença, embora ainda não bem definido devido ao risco dos níveis de fator endógeno voltarem a cair. **Conclusão:** Entende-se que a Hemofilia A é uma doença que requer atenção e constante avaliação dos dados epidemiológicos, uma vez que informações de prevalência relativa podem iluminar uma nova visão à abordagem da doença e à compreensão de que sua distribuição nas regiões menos ricas não é menor, menos importante ou menos detectada.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.940>

DISTRIBUIÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E LABORATORIAL DA HEMOFILIA EM UM HEMOCENTRO NO NORDESTE DO BRASIL

JS Nascimento, WS Teles, APBP Silva, FECD Carmo, RCFO Farrapeira, FKF Oliveira, FM Aquino, CML Santana, RAS Dórea, FS Oliveira

Centro de Hemoterapia de Sergipe (Hemose), Aracaju, SE, Brasil

Introdução: A hemofilia é uma alteração relativa aos genes, hemorrágica, e de herança recessiva, afetando somente membros do sexo masculino, procedentes de modificações nas unidades fundamentais da hereditariedade, codificando os fatores VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) da coagulação, localizados no braço longo do cromossomo X contidas no plasma sanguíneo incumbida pela sequência complexa de reações químicas que resultam na formação de um coágulo de fibrina. Toda vez que sucede a ruptura de um vaso, sucede a hemostasia pela ação de várias sequências que irão impedir a perda de sangue que são eles: espasmo vascular, tampão plaquetário, coagulação do sangue e crescimento de tecido fibroso na região do coágulo com o objetivo de vedar o vaso de modo permanente. **Objetivos:** A presente investigação teve como objetivo conhecer a distribuição epidemiológica e laboratorial da hemofilia hereditária e/ou adquirida em um Hemocentro no Nordeste do Brasil. **Metodologia:** Trata-se de uma análise transversal com dados retrospectivos, baseados nas fichas dos indivíduos portadores de coagulopatias, atendidos no ambulatório do Hemocentro, no período de janeiro a dezembro de 2023. Para fins de análise, os dados obtidos foram tabulados, sendo feita análise descritiva. **Resultados:** A pesquisa foi realizada com trinta e quatro (34) pacientes hemofílicos assistidos no ambulatório. Destes todos eram do sexo masculino, sendo que 97,1% (33) são portadores de hemofilia do tipo A e 2,9% (01) hemofilia do tipo B. Quantas localizações 35,3 (12) pacientes residem na grande Aracaju/SE, de Aquidabã e Simão Dias 8,8% (03) indivíduos em cada município. Quanto ao diagnóstico das coagulopatias cerca de 40% apresentou TTPA (Tempo de Tromboplastina Parcialmente ativada) maior que 101s. ultrapassando o valor de referência que é entre 30 a 40s. No que diz respeito ao surgimento de inibidores 0,1% (04) desenvolveram inibidores. Ao ser realizado a incubação do plasma citrado, cerca de 60% (04)

amostras indicaram TTPA superior a 101s. **Discussão:** Algumas alternativas terapêuticas foram desenvolvidas para diminuir as complicações que surgem na presença de inibidores, por exemplo, o uso de concentrado de complexo protrombínico (PCCs) ou concentrado de complexo protrombínico ativado (APCCs) podendo assim estimular a formação de um coágulo e cessar a hemorragia, superando o requerimento do FVIII. Porém, este tipo de terapia apresenta algumas limitações, podendo causar o surgimento do inibidor, que irá interferir no processo de coagulação. **Conclusão:** Espera-se que este estudo possa vir produzir impactos positivos para o desenvolvimento de novos estudos, construindo-se para a segurança e qualidade da assistência nas instituições que realizam o diagnóstico e tratamento das coagulopatias hereditárias, e agregar novos conhecimentos aos profissionais de saúde que atuam nessa área.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.941>

PEOPLE WITH MILD HEMOPHILIA ARE AT RISK OF JOINT DISEASE: THE NATIONWIDE COHORT HIN-6 STUDY

RM Camelo^{a,b}, C Smit^a, J Eikenboom^a, F Rosendaal^a, LFD van Vulpén^c, EAM Beckers^d, L Hooimeijer^e, M Coppens^f, SEM Schols^g, FWG Leebeek^h, MH Driessensⁱ, JGVD Bom^a, SM Rezende^b, SC Gouw^a, behalf on of the MOLIÈRE Study Group

^a Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

^b Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

^c University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

^d Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

^e University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

^f Amsterdam University Medical Centres, Amsterdam, The Netherlands

^g Hemophilia Treatment Center Nijmegen-Eindhoven-Maastricht, Nijmegen, the Netherlands

^h Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

ⁱ Netherlands Hemophilia Patient Society (NVHP), Nijkerk, The Netherlands

Clinical data on people with mild hemophilia (mPwH) is important to guide their treatment but remains scarce worldwide. In addition, since modern hemophilia therapies can turn severe phenotypes into mild or normal ones, knowing the clinical, therapeutic, and outcomes data of mPwH becomes essential as a proxy of these treatments. We described mPwH who participated in the 6th version of the Hemophilia in the Netherlands (HiN-6) cross-sectional nationwide study. Male mPwH (lowest plasmatric factor activity 5.1%–40.0%) answered a questionnaire about their disease, treatment, and outcomes, in 2019. Questionnaires were elaborated according to age: younger than 12-years (children and