

especialmente no terceiro trimestre, e tem como principais causas as malformações arteriovenosas (aneurismas ou doença de Moyamoya), comorbidades intrínsecas à gravidez (pré-eclâmpsia e eclâmpsia) e a síndrome da vasoconstrição cerebral reversível (síndrome de Call Fleming). **Conclusão:** A HIE, mesmo sendo a segunda doença mais comum de AVC, tende a ser quase que exclusivamente relacionada à população acima de 60 anos e à HAS, mesmo que possua outras causas e também envolva outras faixas etárias. Ampliar esse leque de conhecimento causal é importante para observar de antemão aqueles potenciais pacientes com risco substancial para a ocorrência de HIE.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.970>

ALTERAÇÕES HEMOSTÁTICAS NA DOENÇA DE VON WILLEBRAND TIPO 3 E SUAS INFLUÊNCIAS EM MULHERES DURANTE A GRAVIDEZ: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

JF Salvoni^a, G Kwiatkoski^b, SZ Jorge^b, GA Costa^b, JNM Cassemiro^b, L Espoladore^b, AVS Furtado^b, LMS Schuindt^a, HC Zanata^b, EEC Arruda^b

^a Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A doença de von Willebrand tipo 3 (VWS tipo 3) é uma patologia hemorrágica rara e severa que apresenta riscos agravantes quando associada a mulheres grávidas. A identificação das manifestações específicas, profilaxia e tratamento são essenciais para um bom prognóstico, embora ainda existam incertezas sobre esse cenário, tornando-o desafiador. **Objetivo:** Avaliar riscos durante a gestação e complicações obstétricas associadas às alterações hemostáticas em mulheres grávidas com Doença de Von Willebrand tipo 3, investigando abordagens terapêuticas e manejo clínico que minimizem esses cenários. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PUBMED. Utilizaram-se os descritores: “type 3”, “Von Willebrand disease” e “pregnancy”, conectados pelo operador booleano “AND”. Foram filtradas publicações de 2018 a 2024, nos idiomas português e inglês. No total, foram selecionados 9 artigos, mas foram eleitos 2 para análise. **Resultados:** Os artigos analisados demonstram os riscos durante a gestação em mulheres com DVW tipo 3, diagnosticadas antes da gravidez por análise de fator hematológico ou teste genético. O tratamento profilático recomendado ocorre no pré-parto e deve ser considerado para mulheres com histórico de sangramento mucocutâneo, articular, gastrointestinal ou menorrágia, a fim de reduzir complicações. Algumas mulheres podem necessitar de transfusões pós-parto, demonstrando a gravidade das complicações hemorrágicas nesse período. Gestantes com DVW tipo 3 apresentam níveis de FVW basal significativamente diminuídos, com nível médio de VWF 3,4–2,4 UI/dL. Esses níveis aumentam após a administração de concentrado

de FVIII ou fator anti-hemofílico/complexo VWF pré-parto, indicando uma resposta bem-sucedida ao tratamento, permitindo o parto vaginal de maneira segura para essa população. **Discussão:** Os desafios no manejo da DVW-3 durante a gestação são principalmente devido aos casos com aloanticorpos contra o FVW e a hemorragia pós-parto (Scott, 2018; Makhamreh, 2021). Destaca-se a importância de um tratamento profilático com concentrados de FVW/FVIII para mitigar os riscos hemorrágicos durante a gestação e o parto (Makhamreh, 2021). A necessidade de cuidados multidisciplinares envolvendo obstetras, hematologistas e anestesistas é enfatizada para planejar o parto e gerenciar o sangramento, considerando os riscos aumentados e a presença de aloanticorpos que podem complicar o tratamento padrão (Makhamreh, 2021; Scott, 2018). A redução da atividade de aloanticorpos durante a gravidez sugere possíveis efeitos imunossupressores da gestação (Scott, 2018), mas mais pesquisas são necessárias para estabelecer diretrizes padronizadas para essa população de alto risco (Makhamreh, 2021). **Conclusão:** O tratamento para a DVW tipo 3 consiste na administração de concentrado de FVIII ou fator anti-hemofílico/complexo VWF, já que, durante a gravidez, os níveis de fator basal de FVW diminuem. Os estudos revisados convergem na necessidade de pesquisas mais aprofundadas para entender melhor os mecanismos subjacentes à DVW durante a gestação e aprimorar o manejo clínico dessa população.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.971>

HEALTH-RELATED QUALITY-OF-LIFE OUTCOMES 4-YEARS AFTER TREATMENT WITH VALOCTOCOGENE ROXAPARVOVEC

FP Careta^a, B Madan^b, MC Ozelo^c, G Kenet^d, S Chou^e, S Pipe^f, A Leavitt^g, A Ruiz^h, E Dashiell-Ajeⁱ, J Mahlangu^j

^a Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brazil

^b Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK

^c Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Department of Internal Medicine, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^d The National Hemophilia Center and Amalia Biron Research Institute of Thrombosis and Hemostasis, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Tel Aviv University

^e Division of Hematology, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

^f Departments of Pediatrics and Pathology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

^g Adult Hemophilia Treatment Center, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA

^h National Bleeding Disorders Foundation, Oakland Park, FL, USA

ⁱ BioMarin Pharmaceutical Inc., Novato, CA, USA

[‡] Hemophilia Comprehensive Care Center, Charlotte
 Maxeke Johannesburg Academic Hospital,
 University of the Witwatersrand and NHLS,
 Johannesburg, South Africa

Objectives: Valoctocogene roxaparvovec, a gene therapy for severe Hemophilia A (HA), helps prevent bleeding by providing the body with genetic instructions for making factor VIII (FVIII) protein. We report findings from the GENEr8-1 study 4-years after participants received valoctocogene roxaparvovec. To compare health-related quality-of-life (HRQOL) outcomes before and after treatment with valoctocogene roxaparvovec. **Material and methods:** In GENEr8-1 (NCT03370913), 134 adult men with severe HA received one infusion of valoctocogene roxaparvovec (6E13 copies of FVIII instructions/kg). To assess their HRQOL, participants completed questionnaires before receiving valoctocogene roxaparvovec and regularly afterwards. The Haemo-QOL-A, a questionnaire designed for HA and B, is being validated for gene therapy for HA. It produces a Total Score reflecting overall HRQOL and domain scores measuring impacts on specific aspects of life, such as Physical Functioning (eg, ability to carry out everyday tasks), Role Functioning (eg, relationships and ability to function in social roles), and Consequences of Bleeding (fear of having a bleed/ what happens after you have a bleed). Here, Haemo-QOL-A results are presented for the 132 HIV-negative participants in total and by the participants' FVIII activity level at year 4. Other questionnaires will be included in the final presentation. **Results:** Four years after treatment with valoctocogene roxaparvovec, the average Haemo-QOL-A Total Score increased by 6.2-points, an average improvement considered meaningful to people with severe HA. Improvements were also seen for Physical Functioning (4.8-points), Role Functioning (5.9-points), and Consequences of Bleeding (9.2-points). At year 4, average Haemo-QOL-A Total Score increased by 6.3, 5.8, and 6.9 points for year 4 FVIII activity in ranges $\geq 40\%$, $\geq 5\%$ to $< 40\%$, and $< 5\%$, respectively. **Conclusions:** Valoctocogene roxaparvovec provides HRQOL improvements considered meaningful for people with severe HA over 4-years, even for participants with FVIII levels below 5% at year 4.

Disclosures: I am a patient author who participated in the GENEr8-1 study. **Funding:** The GENEr8-1 study was sponsored by BioMarin Pharmaceutical Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.972>

O MAIS NOVO MEDICAMENTO PARA HEMOFILIA A: TERAPIA GÊNICA COM VALOCTOGENE ROXAPARVOVEC

LP Baião, GM Roveri

Universidade de Araraquara (UNIARA),
 Araraquara, SP, Brasil

Objetivos: A Hemofilia A é um raro distúrbio no qual o gene responsável pela expressão do fator VIII da coagulação está mutado, propiciando a ocorrência de sangramentos

prolongados e excessivos, podendo ser classificado em leve, moderado ou grave. Recentemente aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, o valoctocogene roxaparvovec é um medicamento de terapia gênica recomendado para tratamento de adultos com hemofilia A grave. É constituído por um vetor de Vírus Adeno-Associado do sorotipo 5 (AAV5) que contém um DNA complementar ao fator VIII de coagulação (com o domínio B deletado), acionado por um promotor seletivo do fígado, que deve ser administrado em dose única, por infusão venosa. Essa revisão tem como objetivo apresentar os principais ensaios clínicos realizados para aprovação do medicamento, analisando a eficácia de sua aplicação e os efeitos colaterais relacionados. **Metodologia:** Pesquisa de ensaios clínicos acerca da eficácia do valoctocogene roxaparvovec, através das bases de dados PubMed, Scielo e Science Direct. Utilizou-se 8 artigos após exclusão e desduplicação. **Resultados:** O desenvolvimento do medicamento envolveu nove estudos clínicos diversos. Um estudo de fase 1/2 com 13 participantes demonstrou que a transferência gênica resultou em uma elevação no nível de FVIII plasmático na maioria dos participantes. Após 5 anos, a média de atividade do FVIII foi de 13%. No primeiro ano, eventos adversos relacionados ao tratamento, como artralgia, cefaleia e náuseas, foram relatados por 92% dos participantes, mas apenas 1 foi classificado como um evento sério. A elevação da enzima hepática Alanina Aminotransferase (ALT) ocorreu em aproximadamente 85% dos participantes. Reações relacionadas à infusão ocorreram em 54% dos receptores. Um ensaio de fase 3 com 134 homens com hemofilia demonstrou que, nos anos 1, 2 e 3 pós-profilaxia, as taxas médias de eventos de sangramento tratado foram de 1,2, 0,5 e 0,6, respectivamente, e a atividade mediana do FVIII foi de 11,2, 6,4 e 4,6 UI/dL, respectivamente; todos os participantes apresentaram pelo menos 1 evento adverso, e 16% relataram um evento adverso grave. Elevações de ALT ocorreram em 86% dos participantes, e todos foram tratados com imunossupressão. **Discussão:** Os ensaios clínicos baseados em AAV têm demonstrado um aumento significativo nos níveis de FVIII na maioria dos pacientes tratados, gerando uma marcante redução nos episódios de sangramento. Entretanto, a maioria dos pacientes apresentou inflamação hepática assintomática de curto prazo, entre outros efeitos colaterais. Em relação ao medicamento tradicionalmente usado no tratamento da Hemofilia A- fator VIII de Coagulação- o efeito adverso mais frequente é a própria inibição do fator VIII por ação imunológica, que acontece em até 30% dos pacientes que fazem uso dessa terapia, além de sintomas como cefaleia e febre. **Conclusão:** Apesar da quantidade limitada de estudos e de sua recém aparição no mercado, é possível concluir que o valoctocogene roxaparvovec possui notório potencial para o tratamento da Hemofilia A, apresentando benefícios que se sobrepõem aos riscos, revelando-se, assim, como uma alternativa promissora, segura e eficaz. Todavia, é essencial o desenvolvimento de novos estudos que possam esclarecer os efeitos a longo prazo do uso dessa terapia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.973>