

rFVIIa foi retomado, resultando em controle efetivo do sangramento. O dreno torácico foi removido após 5 dias e o paciente teve alta após 7 dias de internação. Durante o período no hospital, a dose semanal de Emicizumabe foi mantida em 1,5 mg/kg. O consumo de rFVIIa durante a hospitalização totalizou 1750 mg (35 mg/kg), enquanto o consumo do concentrado de FVIII foi de 12.000 UI (240 UI/kg). **Conclusão:** O paciente conseguiu sobreviver apesar da gravidade da doença hemorrágica e da presença de inibidor, provavelmente devido à profilaxia com Emicizumabe, que permitiu o tempo necessário para a implementação do tratamento hospitalar adequado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.880>

OTIMIZANDO O USO DO EMICIZUMABE EM PACIENTES COM HEMOFILIA A E INIBIDOR POR MEIO DO SOFTWARE CALIBRA

ANL Prezotti, AEMQ Liparizi, DMDC Rocha, A Roch-Neto, SS Marcondes, GALD Santos, BA Calatrone, MDPSV Orletti, JA Silva, JSM Duarte

*Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia
Marcos Daniel Santos (HEMOES), Vitória, ES, Brasil*

Introdução/Objetivo: O Emicizumabe é administrado por via subcutânea, com a dose calculada em mg/kg. Conforme instruções na bula, qualquer quantidade não utilizada no frasco deve ser descartada, resultando em desperdício financeiro. Este estudo teve como objetivo empregar a ferramenta Calibra com base no modelo farmacocinético populacional, para ajustar o intervalo das doses a fim de reduzir o desperdício do medicamento. **Material e métodos:** Foi empregado o software Calibra apoiada por um modelo farmacocinético populacional previamente disponível para o Emicizumabe. O tratamento de 2 pacientes pediátricos atendidos em nosso serviço foi ajustado, permitindo a avaliação dos custos e da economia associados ao medicamento. **Resultado:** No caso do primeiro paciente, de 1 ano de idade e com peso inicial de 12,2 kg, a dose de ataque do Emicizumabe foi de 30 mg (2,46 mg/kg) por 4 semanas. Utilizando o software, o intervalo entre as doses de manutenção foi ajustado para otimizar o conteúdo do frasco. Inicialmente, o frasco de 30 mg era administrado a cada 11 dias. Devido ao aumento de peso para 13,5 kg o intervalo entre as doses foi ajustado para a cada 10 dias, e durante esse período, o paciente não apresentou nenhum episódio hemorrágico. No caso do segundo paciente, também com 1 ano de idade e peso de 16,4 kg, a dose de ataque foi de 49,2 mg (3 mg/kg) por 4 semanas. Posteriormente, a dose de manutenção foi de 30 mg a cada 8 dias, sem ocorrência de episódios hemorrágicos. **Discussão:** Conforme os dados do software, no caso do primeiro paciente, o atual regime de tratamento resultará em 16 doses a menos por ano, economizando 480 mg de Emicizumabe. No caso do segundo paciente, serão 7 doses a menos por ano, poupando 210 mg do medicamento. Com o custo do frasco de 30 mg de Emicizumabe a R\$12.293,00, a economia anual estimada é de aproximadamente R\$196.688,00 para o primeiro paciente e

R\$86.051,00 para o segundo paciente. **Conclusão:** Pacientes com menor peso corporal podem se beneficiar ao aumentar os intervalos entre as doses e arredondar a dose para a utilização total do frasco de Emicizumabe. Isso pode resultar em uma redução significativa nos custos do tratamento, sem alterar de forma significativa os níveis sanguíneos do medicamento, de acordo com o modelo de farmacocinética usado no software.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.881>

PROFILAXIA PRIMÁRIA EM HEMOFILIA: ANÁLISE DE UMA DÉCADA DE TRATAMENTO

ANL Prezotti, JSM Duarte, DMDC Rocha, A Roch-Neto, AEMQ Liparizi, LAA Marchiori, GALD Santos, BA Calatrone, BM Prucoli, MDPSV Orletti

*Centro Estadual de Hemoterapia e Hematologia
Marcos Daniel Santos (HEMOES), Vitória, ES, Brasil*

Introdução/Objetivos: Apesar de a profilaxia primária ser o tratamento padrão para hemofilia, essa modalidade só foi introduzida no Brasil em 2011. O propósito deste estudo é analisar a progressão clínica de pacientes em profilaxia primária desde o início do programa. **Material e métodos:** Dados foram obtidos retrospectivamente nos prontuários, incluindo informações sobre o tipo e gravidade de hemofilia, desenvolvimento de inibidor, condição articular, presença de articulações alvo, escores articulares (HJHS e FISH) e tipo de concentrado de fator. **Resultados:** Foram incluídos 35 pacientes, 27 com Hemofilia A (HA) (26 HAG e 1 HAM) e 8 com Hemofilia B (HB) (6 HBG e 2 HBM). Quatorze com HA (51,8%) desenvolveram inibidor, sendo 10 (37%) de alto título e 4 (14,8%) baixo título. Nenhum com HB desenvolveu inibidor. Foi realizada a imunotolerância (IT) em 8/10 pacientes com HA e inibidor de alto título, com sucesso completo em 6, uma falha e um ainda em tratamento. Os outros 2 pacientes com inibidor de alto título não iniciaram a IT devido a desafios com o acesso venoso. O paciente que falhou a IT está atualmente em tratamento com Emicizumabe. Nos 4 pacientes com HA e inibidor de baixo título, o inibidor negatizou mediante o aumento da dose dos concentrados de FVIII e da frequência de infusões. A mediana de idade dos 35 pacientes é de 8 anos (1-15 anos). A taxa de sangramento anualizada (ABR) dos 35 pacientes no último ano foi de 1,5 (0-11), enquanto a taxa de sangramento articular anualizada (AJBR) foi de 0 (0-5). Nos pacientes com inibidor positivo (2), a ABR no último ano foi de 10,5 (10-11) e a AJBR foi de 4,0 (3-5). Com relação ao score HJHS, aplicado após os 4 anos de idade, a mediana foi de 0 (0-7) para o grupo. Entre aqueles que desenvolveram inibidor, a mediana do HJHS foi de 1,0 (0-7). Quanto ao escore FISH, que avalia a funcionalidade, a pontuação foi de 32 (30- 32) não havendo diferença entre o grupo com ou sem histórico de inibidores. Em relação ao desenvolvimento de articulação alvo, 4/14 (28,6%) pacientes que desenvolveram inibidor apresentaram articulação alvo no tornozelo durante o tratamento e destes, dois desenvolveram artropatia crônica na articulação. Os pacientes com HA receberam concentrado

de FVIII recombinante (Advate®) e os com HB receberam diversos concentrados de FIX derivados de plasma. **Discussão:** O tratamento profilático e a atenção multidisciplinar fornecidas pelo centro de hemofilia desempenharam um papel essencial na preservação da saúde musculoesquelética dessas crianças. Apesar de uma incidência significativa de inibidores, a IT demonstrou eficácia em 75% dos casos, com um paciente ainda em tratamento. No entanto, a gestão insatisfatória dos sangramentos em pacientes com inibidores resultou em necessidades não atendidas nesta coorte, levando ao desenvolvimento de articulações alvo e artropatia crônica. Nos pacientes atuais com inibidor e sem acesso venoso para realizar a IT, a ABR e AJBR elevadas podem aumentar o risco de artropatias futuras. **Conclusão:** A profilaxia primária diminuiu a incidência de articulação-alvo e artropatia crônica nesta coorte de pacientes em comparação com nossa coorte histórica, principalmente quando avaliamos os pacientes sem inibidor. O controle do sangramento dos pacientes com inibidor antes da IT e durante o tratamento de IT ainda é uma necessidade não atendida, com risco aumentado de desenvolvimento de artropatias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.882>

HEMOFILIA A ADQUIRIDA: RELATO DE CASO

JA Rena^a, DR Spada^a, BN Nascimento^a,
GMM Pascoal^a, AFC Vecina^a, JR Assis^a,
MG Cliquet^a, EAD Santos^b, MA Goncalves^b

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde,
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-
SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Conjunto Hospitalar de Sorocaba (SES/SECONCI),
Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: A Hemofilia A adquirida (HAA) é uma rara desordem hematológica causada por autoanticorpos (imunoglobulina G policlonal) dirigidos contra o fator VIII endógeno. Acomete comumente a população idosa, e existem associações clínicas com malignidades, doenças autoimunes, gestação, puerpério, infecções, medicações e vacinas. No entanto, até 50% dos casos são idiopáticos. São comuns hematomas cutâneos, musculares e sangramentos mucosos, sendo as hemartroses menos comuns. A HAA deve ser considerada em pacientes com história recente de sangramentos mucocutâneos e/ou musculares com prolongamento isolado do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa). O diagnóstico é confirmado através da identificação de fator VIII reduzido e titulação de anticorpo contra o fator VIII. **Objetivo:** Relatar caso de paciente diagnosticado com Hemofilia A adquirida. **Metodologia:** Levantamento de prontuário, descrição e discussão de relato de caso clínico por meio de revisão da literatura. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 57 anos, apresentou hematomas no corpo e hematoquezia. Hemograma em 21/12/22 evidenciou: Hb 5,9 g/mL, TTPa > 120 segundos, Fator VIII 0,4 %, inibidor ao FVIII 147 UB/mL. Apresenta marcadores de autoimunidade e tumorais não reagentes. Foi iniciado suporte transfusional associado a prednisona 1 mg/kg/dia e complexo protrombinico ativado. A

paciente evoluiu com melhora clínica e queda de inibidor para 77 UB/mL. Contudo, em fevereiro de 2023, passou a apresentar hematoquezia e inibidor ao fator VIII de 152 UB/mL, sendo associado ciclofosfamida com resposta clínica e queda de inibidor para 30 UB/mL. Atualmente, aguarda Rituximabe para intensificação de resposta, já que mantém fator VIII abaixo de 1% e inibidor de 30UB/mL. **Discussão:** O manejo da HAA ocorre por meio do controle e prevenção de sangramentos, erradicação do inibidor e manejo da doença de base, caso exista. O controle de sangramentos ocorre por agentes hemostáticos como terapia by-pass como o fator VIIa recombinante ou o complexo protrombinico ativado. A erradicação do inibidor é baseada na terapia de imunossupressão que leva a remissão em cerca de 60-80% dos casos em 5-6 semanas. A imunossupressão é baseada em corticoterapia isolada ou associada a ciclofosfamida ou Rituximabe. **Conclusão:** O caso consiste em HAA idiopática em tratamento prolongado devido a refratariedade a primeira linha de imunossupressão, com resposta parcial a segunda linha de tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.883>

MOLECULAR GENETIC DIAGNOSIS BY NEXT-GENERATION SEQUENCING IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A IN FUNDAÇÃO HEMOMINAS

CGR Matosinho, SSA Perpétuo, DG Chaves

Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do
Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo
Horizonte, Brazil

Hemophilia A (HA) is an X-linked coagulation disorder caused by a deficiency of the clotting factor VIII (FVIII). Diagnosis of HA is based on the dosage of plasmatic residual activity of FVIII. Brazilian HA patients are poorly molecularly diagnosed and there is a lack of genetic data about the FVIII gene variants in the country. The aim of this study was to perform molecular diagnosis of patients with HA treated at Fundação Hemominas using next generation sequencing (NGS). Patients were invited to participate when they attended appointments and/or examinations at Fundação Hemominas. A custom Illumina panel containing the coding region of the F8, F9, and FVW genes was used to prepare the libraries, and the run was performed on the MiSeq sequencer (Illumina). Reads were aligned with the reference genome GRCh38.p14 and variants were analyzed using dbSnp, ClinVar, LOVD (Leiden Open Variation Database), EAHAD (EAHAD Coagulation Factor Variant Databases), and Varsome. Thirty-six patients were included (25 with severe HA, 8 with moderate HA, and 3 with mild HA), five of whom had low gene coverage impairing analysis. In one patient, no variants were found in the F8 gene but only in the VWF gene. In the remaining 30 patients, 38 variants were identified in the F8 gene, classified as follows: 10 probably benign, nine probably pathogenic, nine pathogenic/probably pathogenic, four benign/probably pathogenic, three not reported, two benign/probably benign, and one variant of unclear significance (VUS). Pathogenic or likely pathogenic variants were identified in 25 patients (17 severe,