

ID – 1618

### IMUNOTOLERÂNCIA ASSOCIADA À PROFILAXIA COM EMICIZUMABE NA HEMOFILIA A COM INIBIDORES: REDUZ SANGRAMENTO E RESULTA EM MAIOR CHANCE DE SUCESSO

C Costa-Lima, VB Faiotto, AP Francisco, NM Foschi, ALA Sambo, MMT Hosokawa, V Stahl, SS Medina, SAL Montalvão, MP Colella, GG Yamaguti-Hayakawa, JO Frade-Guanaes, MC Ozelo

Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

**Introdução:** O emicizumabe revolucionou o manejo da hemofilia A com inibidores, ao oferecer profilaxia eficaz e menos invasiva. No entanto, a Imunotolerância (ITI) é reconhecida como uma estratégia capaz de restabelecer a resposta ao Fator (F) VIII. Com a adoção da ITI em baixa dose no Brasil desde 2011 e o uso ampliado do emicizumabe nos últimos anos, torna-se necessário reavaliar o papel da ITI em combinação com essa profilaxia. **Objetivos:** Comparar a resposta clínica à ITI em baixa dose com e sem emicizumabe em pacientes pediátricos com hemofilia A e inibidores, submetidos ao protocolo de ITI pela primeira vez. **Material e métodos:** Foram comparadas duas coortes de pacientes com hemofilia A e inibidores em primeira tentativa de ITI. A coorte retrospectiva (2010–2018) recebeu ITI em baixa dose com FVIII recombinante (50 UI/kg, 3×/sem). A coorte prospectiva (2021–2023) seguiu o mesmo esquema, associado à profilaxia com emi (3 mg/kg/sem por 4 semanas, seguido de 1,5 mg/kg/sem) (ITI + emi). Os pacientes foram acompanhados por pelo menos 33 semanas. No grupo ITI + emi, os pacientes que atingiram tolerância imune foram mantidos por 12 meses com emi e receberam dose única semanal de rFVIII (25 UI/kg/sem). Ao final, os pacientes foram avaliados quanto aos sangramentos e desfechos clínicos. Além disso, foram avaliados marcadores inflamatórios circulantes por Luminex (CD62E, CD62P, GM-CSF, ICAM1, IFN $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL10, IL12p70, IL13, IL17a, IL4, IL6, IL8, CXCL4, CCL2, MIP1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$  e TNF $\alpha$ ) na presença ou ausência de episódios hemorrágicos, durante o período de ITI. **Resultados:** As coortes foram comparáveis no início da ITI. Onze pacientes foram incluídos na coorte histórica e nove na coorte ITI + emi com mediana de idade de 2,5 anos (1,0–5,8) vs. 2,2 anos (1,1–6,6), respectivamente. O título de inibidores ao início da ITI foi de 7,3 UB (4,1–14,2) na coorte histórica e 2,8 UB (1,4–11,5) em ITI + emi ( $p = 0,004$ ), e não foram observadas diferenças entre o pico histórico de inibidores (47,2 vs. 49,7 UB;  $p = 0,66$ ). Uma maior proporção de pacientes esteve sob profilaxia com agentes bypassing antes de iniciar a ITI + emi (27% vs. 77%;  $p = 0,02$ ). Durante a ITI, foi possível constatar menor ocorrência de sangramentos tratados no grupo ITI + emi, com ABR mediana de 0 (0–2) vs. 4 (2–28) no grupo histórico ( $p = 0,003$ ). O mesmo padrão foi observado para sangramentos articulares tratados (AJBR: 0 [0–0] vs. 1 [0–14];  $p = 0,03$ ). Em relação aos desfechos, a taxa de sucesso sustentado foi maior com ITI + emi (78% vs. 54%;

$p = 0,0005$ ). O tempo até negativação do inibidor não diferiu significativamente entre os grupos, contudo o tempo até o sucesso completo foi menor no grupo ITI + emi (32 vs. 73 semanas;  $p = 0,008$ ). Nas análises de marcadores inflamatórios, os níveis séricos de E-selectina (CD62-E) foram significativamente maiores na coorte histórica em comparação ao grupo ITI + emi ( $p = 0,025$ ), sugerindo maior ativação endotelial relacionada ao perfil mais hemorrágico da coorte histórica. **Discussão e Conclusão:** A associação de profilaxia com emicizumabe ao protocolo de ITI em baixa dose resultou em maior taxa de sucesso, tempo reduzido para imunotolerância e significativa diminuição de sangramentos. Essa estratégia combinada pode representar um avanço no manejo de pacientes pediátricos com hemofilia A e inibidores.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104950>

ID – 1978

### MANEJO DA ANTICOAGULAÇÃO EM PACIENTES COM METÁSTASE CEREBRAL

CS Cardoso, LF Alves, AB Maciel, LT Villar, ACPV Vasconcelos, NdO Maciel, LLdR Matos, GLdS Cordeiro, VS Baltieri, LKA da Rocha

Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

**Introdução:** As metástases cerebrais acometem até 25% dos pacientes com câncer e representam importante causa de morbimortalidade. Nesses casos, sobretudo em estágios avançados, há risco aumentado de Tromboembolismo Venoso (TEV), frequentemente exigindo anticoagulação. No entanto, as metástases elevam o risco de hemorragia intracraniana, especialmente em tumores angiogênicos, tais como melanoma e carcinoma de células renais. **Objetivos:** Assim, o uso de anticoagulantes requer análise criteriosa da balança risco-benefício, reforçando a necessidade de abordagem interdisciplinar para otimização do cuidado clínico. **Material e métodos:** Foi realizada uma revisão da literatura sobre o tema na base de dados PubMed a partir de janeiro de 2010. Foram utilizados os descritores “Metastasis Cerebral AND Anticoagulation”. A busca resultou em 48 artigos. Foram excluídos artigos de opinião, relatos ou séries de casos. Foram incluídos 12 ensaios clínicos que abordaram o manejo da anticoagulação em pacientes com metástase cerebral associado a desfechos clínicos. **Discussão e Conclusão:** A hipercoagulabilidade no câncer decorre de lesão endotelial, estase venosa e mediadores pró-coagulantes. O risco de TEV pode ser até 20 vezes maior em pacientes com metástases, e sua anticoagulação tem sido amplamente indicada, com preferência pelas Heparinas de Baixo Peso Molecular (H BPM), devido à sua segurança farmacológica. No entanto, metástases encefálicas aumentam o risco de hemorragia intracraniana, especialmente em regiões vascularizadas ou diante de tumores altamente irrigados. Nesse contexto, cerca de 3% dos tumores intracranianos podem causar sangramentos, e 6% das hemorragias intracerebrais estão ligadas a neoplasias, como glioblastomas ou metástases de outros tumores. Recentemente, Anticoagulantes Orais de Ação Direta (DOACs),

como rivaroxabana, apixabana e dabigatran, têm apresentado eficácia em populações oncológicas selecionadas. O estudo CASSINI, por exemplo, evidenciou redução da taxa de TEV para 2,6% com rivaroxabana *versus* 6,4% com placebo. Enquanto que o AVERT apresentou 4,2% com apixabana *versus* 10,2% com placebo. Mesmo assim, as análises específicas em pacientes com metástases cerebrais ainda são limitadas. Frente a hemorragias sob anticoagulação, a reversão imediata figura como essencial. Para varfarina, prefere-se o concentrado de complexo protrombínico à vitamina K, enquanto que para DOACs como a dabigatran, existe o idarucizumabe, e para inibidores do fator Xa, tem sido utilizado o andexanet alfa. No entanto, vale ressaltar que esses agentes inibidores têm disponibilidade limitada pelo custo financeiro embutido. O manejo da anticoagulação em pacientes com metástases cerebrais deve ser individualizado e multidisciplinar. As HBPM permanecem como primeira linha de escolha para anticoagulação. Sendo o emprego de DOACs reservado a casos específicos. A decisão por anticoagulação deve considerar histórico de hemorragia, localização e extensão das metástases, histologia tumoral e indicação clínica (por exemplo TEV agudo ou fibrilação atrial). A instituição de protocolos e decisões clínicas eficazes de reversão da anticoagulação são essenciais para reduzir as chances de complicações secundárias a sangramentos e melhorar os desfechos clínicos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104951>

ID – 734

#### MARCADORES IMUNOLÓGICOS ASSOCIADOS AO SUCESSO E FALHA DA IMUNOTOLERÂNCIA EM PACIENTES COM HEMOFILIA A E INIBIDORES

JO Frade-Guanaes, C Costa-Lima,  
HL Sales Filho, AP Francisco, VB Faiotto,  
LGR de Lima, LW Santos, NM Foschi,  
SS Medina, MP Colella, SAL Montalvão,  
GG Yamaguti-Hayakawa, MC Ozelo

Centro de Hematologia e Hemoterapia  
(Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas  
(UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

**Introdução:** Mais de 30% dos pacientes com Hemofilia A grave (sHA) que recebem tratamento de reposição desenvolvem inibidores contra o FVIII. O tratamento de Indução de Tolerância Imune (ITI) tem como objetivo erradicar os inibidores, alcançado em aproximadamente 60% dos casos. Os mecanismos imunológicos que influenciam estes resultados permanecem pouco compreendidos. **Objetivos:** Esse estudo investigou a resposta imune de células T efetoras e B regulatórias em pacientes com sHA com inibidores submetidos pela primeira vez ao protocolo de ITI de baixas doses, combinada com profilaxia com emicizumabe (emi). **Material e métodos:** Incluímos dez pacientes com sHA durante ITI. Os pacientes realizaram ITI em baixas doses de rFVIII (50 UI/kg 3×/sem), associado ao uso de emi em dose convencional (1,5 mg/kg/1×sem), após o período de ataque (3 mg/kg/1×sem por 4 sem). Os pacientes que atingiram tolerância, continuaram com emi e baixas doses de rFVIII (25 UI/kg/1×sem) por

um ano. Células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) foram coletadas antes da ITI, durante a ITI e no último ano de profilaxia com emi. As PBMCs criopreservadas foram cultivadas em placas de 96 poços com meio RPMI-1640 por 6 dias. As células apresentadoras de antígeno foram estimuladas com IL4 (10 ng/mL) e GM-CSF (20 ng/mL), seguido por IL2 (10 UI/mL) para promover a proliferação, e desafiadas com rFVIII (1 UI/poço) no dia 2. No dia 5, as células foram desafiadas novamente com rFVIII, anti-CD3 e anti-CD28. Após 18h, o transporte intracelular de citocinas foi interrompido, mantendo esta condição de cultura por 6h. A resposta efetora Th1, Th2 e Th17 foi avaliada pela produção de citocinas (IL2, IL4, IL6, IL17A, IL21, IL10, TGF $\beta$ , IFN $\gamma$ , T-bet, GATA3, FoxP3 e Bcl6), além dos checkpoints (CTLA4, PD1, PDL2, CD40, CD40L). A resposta regulatória das células B (Breg) e de células B de memória foi avaliada (CD24, CD38, CD27, IL10, PDL2, IgG, IgM e IgD). **Resultados:** Dez participantes, com mediana de 2,3 anos no início da ITI (1 a 30 anos) foram incluídos. Sete pacientes atingiram sucesso completo, sendo um após 18 meses e três falharam. Os pacientes que não alcançaram sucesso completo na ITI apresentaram maior frequência de IL21 ( $p=0,01$ ) e IL4 ( $p=0,03$ ) em células T CD4 $^+$ , que foi positivamente correlacionado com os níveis de inibidor (IL21:  $r=0,6$  e  $p=0,002$ , para IL21 e IL4:  $r=0,6$  e  $p=0,04$ ). As células Th1 apresentaram maior atividade nos pacientes que falharam na ITI, com níveis elevados de Tbet ( $p=0,03$ ) e TNF $\alpha$  ( $p=0,03$ ). O grupo de falha também apresentou maior frequência de células Th2, associada a um aumento na frequência de GATA-3 ( $p=0,01$ ). Não foram observadas diferenças na frequência de Tregs (CD4 $^+$ CD25 $^+$ FoxP3 $^+$ ) ou CTLA4. No entanto, pacientes que alcançaram tolerância, apresentaram aumento significativo em PD1 ( $p=0,03$ ), apoiando o papel das Tregs. As células B CD19 $^+$  de pacientes que obtiveram sucesso na ITI apresentaram maior produção total de IL-10 em comparação àqueles que falharam ( $p=0,02$ ). As frequências de IL-10 foram analisadas em células B transitórias (CD24hiCD38hi) e em células B10 (CD24hiCD27 $^+$ ). Pacientes com sucesso na ITI apresentaram frequência maior de IL10 ( $p=0,03$ ) em células B transitórias, o que não foi observado em células CD24hiCD27 $^+$  estimuladas por FVIII. **Discussão e Conclusão:** Nossos dados sugerem que a falha na ITI pode estar associada com a produção de IL21 e com a produção prejudicada de IL-10 pelas células B CD24hi CD38hi em pacientes que falharam no ITI, o que pode contribuir para o entendimento da resposta ao ITI.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104952>

ID – 1576

#### MENSTRUAÇÃO ABUNDANTE EM ADOLESCENTES, QUANDO E COMO INVESTIGAR PARA DOENÇA DE VON WILLEBRAND

VCM Sousa, GLS Cordeiro, ADS Jesus,  
FF Nobrega, ECP Sousa, JSC Silva, LF Alves,  
LLR Matos, LKA Rocha

Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

**Introdução:** A prevalência de distúrbios hemorrágicos em adolescentes com menstruação gira em torno de 39%. Na