

hidroxiureia e, mesmo assim, apresentar mais complicações falcêmicas. Conforme já divulgado na literatura especializada, tabagismo e calendário vacinal incompleto são fatores de risco comuns em pacientes com complicações da doença falciforme. **Conclusão:** Nosso estudo encontrou maiores complicações em pacientes sem escolaridade completa, em uso de hidroxiureia, tabagistas e sem calendário vacinal completo. O seguimento desses casos poderá levar a compreender os fatores de risco associados às recentes evidências da população falciforme brasileira portar mais complicações em relação a outras nações, mesmo em maior uso de hidroxiureia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.031>

CARACTERIZAÇÃO DE ANAFILOTOXINAS EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME EM CRISE VASO-OCCLUSIVA



S Dias^a, AL Silva-Junior^{a,b}, NP Garcia^a,
EC Cardoso^a, AM Tarragô^{a,c,d}, NA Fraiji^{a,c},
EV Paula^e, AG Costa^{a,c,d,f,g,h}, A Malheiro^{a,b,c,d,f}

^a Departamento de Ensino e Pesquisa, Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^d Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^e Escola de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^f Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^g Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema, Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Manaus, AM, Brasil

^h Escola de Enfermagem de Manaus, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

Objetivos: A anemia falciforme é uma doença genética inflamatória crônica causada pela substituição da hemoglobina A pela hemoglobina S. Esse quadro leva à produção de mediadores inflamatórios, como o sistema complemento, que podem estar relacionados à condição clínica dos pacientes. Assim, fez-se necessário avaliar a concentração das anafilotoxinas dentro dos aspectos clínicos nestes pacientes. **Materiais e métodos:** Foram utilizadas amostras de plasma de pacientes com anemia falciforme: 27 em estado estacionário (EE) e 22 em crise vaso-oclusiva (CVO), além de 53 amostras de doadores saudáveis (DS). O grupo CVO foi acompanhado no período de 90 dias após a recuperação da crise, descritos como convalescentes (CV). Realizou-se a técnica de Cytometric Bead Array com o kit The BD™CBA Human Anaphylatoxin

para a quantificação das anafilotoxinas C3a, C4a e C5a, analisados pelo software FCAP Array v.3.0, e a concentração dos analitos foi dada em pg/mL. A análise dos dados foi realizada no software GraphPadPrism v.5.0, com os testes Kruskal-Wallis e pós-teste de Múltiplas Comparações de Dunn. Para análise pareada entre os indivíduos do grupo CVO e CV, foi empregado o teste de Wilcoxon. Para todas as análises foi considerado intervalo de confiança de 95% e valor de p significativo quando $p < 0.05$. **Resultados:** Para os dados sociodemográficos não foi identificada diferença estatística entre os grupos. Já para as anafilotoxinas foi observada maior concentração das C3a e C4a no grupo EE em comparação ao grupo DS. Já quanto ao grupo CVO, foi identificada menor concentração dos níveis de C4a e C5a, em comparação ao grupo EE. Na análise pareada entre os grupos CVO e CV, não foi observada alteração significativa. **Discussão:** Os resultados encontrados descrevem a ativação do sistema complemento nos pacientes falciformes, onde é possível observar a ativação da via clássica do complemento de maneira crônica, que pode estar relacionado com o desenvolvimento de vaso-oclusões e mudança do estado clínico. A participação de outros mediadores inflamatórios pode acabar contribuindo com a taxa de clivagem, e consequentemente, induzir a um perfil inflamatório mais exacerbado. **Conclusão:** Os dados deste estudo demonstram maior grau de ativação da via clássica em pacientes sem sintomas graves, o que pode estar voltado ao agravamento da condição clínica. Poucos estudos são voltados para compreender a participação do sistema complemento em doenças hemolíticas, e assim, mais pesquisas são necessários para avaliar outros parâmetros e descrever sua relação com aspectos imunológicos e clínicos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.032>

CHRONIC KIDNEY DISEASE IN BRAZILIAN ADULTS WITH SICKLE CELL DISEASE: RESULTS FROM THE REDS-III MULTICENTER COHORT STUDY



AR Belisário^{a,b}, ACSE Silva^b, ICG Moura^c,
AB Carneiro-Proietti^d, EC Sabino^d,
P Loureiro^{e,f}, C Máximo^f, MV Flor-Park^g,
DOW Rodrigues^d, MC Ozahata^h, RA Mota^a,
CL Dinardoⁱ, S Kelly^{j,k}, B Custer^{j,l}

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

^b Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

^c Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCM-MG), Belo Horizonte, MG, Brazil

^d Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil and Instituto de Medicina Tropical, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^e Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brazil

^f Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^g Unidade de Onco-hematologia, Instituto da Criança, Instituto de Tratamento do Câncer Infantil (ITACI), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

^h Departamento de Ciência da Computação (DCC), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

ⁱ Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

^j Vitalant Research Institute, San Francisco, United States

^k UCSF Benioff Children's Hospitals, Oakland, United States

^l Department of Laboratory Medicine, University of California San Francisco (UCSF), San Francisco, United States

Aim: Chronic kidney disease (CKD) has a significant impact on sickle cell disease (SCD) morbidity and mortality. Early identification of individuals at highest risk of developing CKD may allow therapeutic intervention to prevent worse outcomes. This study aimed to evaluate the prevalence and risk factor for CKD among adults with SCD in Brazil. **Methods:** Participants in the REDS-III multicenter SCD cohort with more severe genotypes [sickle cell anemia (SCA) = hemoglobin (Hb) SS, Hb S β 0-thalassemia, Hb S β + -thalassemia with mutations associated with severe phenotype] aged ≥ 18 years at time of enrollment with at least two serum creatinine values were analyzed. Participants were enrolled between 2013-2015 and were prospectively followed and monitored for the occurrence of clinical complication, including death, for up to three years. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the JSCCS-GFR Equation. The CKD stage was defined according to the K/DOQI. For participants with multiple eGFR measures, we use the two most recent values to define CKD; for those who presented different CKD stages, we used the mean value to define the outcome. Because albuminuria status was not known in all participants, those with CKD stage 2 or higher were compared to those with eGFR ≥ 90 . The association among the characteristics and the presence of CKD stage 2 or higher were assessed using binary logistic regression model. **Results:** 497 (65.7%) participants were receiving hydroxyurea (HU) therapy, 105 (13.9%) were treated with chronic blood transfusion (CBT), and 69 (9.1%) were under both therapies. Among the 756 participants, 569 (75.3%) had eGFR ≥ 90 , 175 (23.1%) had stage-2, six (0.79%) had stage-3, and six (0.79%) had ESRD. Participants with CKD stage 2 or higher were significantly older and predominantly male when compared with those with eGFR ≥ 90 . There was no association between CKD stage 2 or higher and HU or CBT. Participants with CKD stage 2 or higher had a 2.3 (95%CI: 1.4–3.7) times higher odds for death when compared to those with eGFR ≥ 90 . Male sex (OR: 34.7; 95%CI: 20.3–62.5), higher age (OR: 1.03; 95%CI: 1.01–1.05), higher diastolic blood pressure (OR: 1.03; 95%CI: 1.002–1.05), lower Hb (OR: 0.704; 95%CI: 0.59–0.83), and lower reticulocytes (OR: 0.91; 95%CI: 0.86–0.96)

levels were significantly associated with stage 2 or higher in the final multivariate model. **Discussion:** We observed a higher odds for mortality in participants with CKD stage 2 or higher when compared to those with eGFR ≥ 90 . This highlights the importance of early detection and implementation of preventative therapies. We also observed a significant independent association between lower levels of Hb and reticulocytes with CKD stage 2 or higher. These data might reflect a state of hypoproliferative anemia in participants with CKD stage 2 or higher likely due to deficiency of erythropoietin. In this study, CKD stage 2 or higher was more prevalent in men than in women, and male sex was the strongest independent predictor of CKD stage 2 or higher in the final model. This finding might be used to target individuals at highest risk for CKD in prevention campaigns. **Conclusion:** CKD stage 2 or higher was observed in one-quarter of adults with SCA. Older age, male sex, higher diastolic blood pressure, lower hemoglobin, and lower reticulocytes levels were significantly associated with occurrence of CKD stage 2 or higher, which, in turn, significantly increased the risk of mortality.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.033>

DETECÇÃO DE GENES ASSOCIADOS AO INCREMENTO NA PRODUÇÃO DE HbF POR UM NOVO MÉTODO “IN VITRO”



IG Sousa^a, FP Albuquerque^a, PKM Martin^a, DM Albuquerque^a, C Lanaro^a, R Kuryta^b, Y Nakamura^c, FF Costa^a

^a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Central Blood Institute

^c RIKEN BioResource Research Center

A anemia falciforme é uma doença hereditária recessiva causada por uma mutação em um único nucleotídeo no gene da beta globina. Esta mutação provoca uma alteração estrutural na qual o ácido glutâmico é substituído por uma valina acarretando na falcização das hemácias quando desoxigenadas. Alguns fármacos com ação hipometilante são capazes de induzir a expressão de gama globina através da inibição da metilação no promotor desse gene. Porém, pouco se sabe a respeito desta regulação e sobre os genes envolvidos neste processo. Visando compreender esta regulação, células CD34⁺, de indivíduos controle, foram tratadas com 1 μ M de Decitabina no 9º dia de cultura celular para indução da produção de Hemoglobina Fetal (HbF). Os níveis de expressão dos fatores de transcrição e modificadores da cromatina foram avaliados por meio da plataforma PCR Array (QiagenTM Germany). Nesse ensaio, foram evidenciados 24 fatores de transcrição diferencialmente expressos, dentre eles, o HNF4 α (Hepatocyte Nuclear Factor 4 Alpha) regulado positivamente em 26,1 vezes, HNF1 α (Hepatocyte Nuclear Factor 1 Homeobox A) 20,0 vezes e o TCF7L2 (Transcription Factor 7 Like 2) 5,9 vezes, em células tratadas com Decitabina comparadas ao controle. Selecionamos o gene HNF4 α como um candidato para silenciamento utilizando a ferramenta CRISPR/Cas9 em células HUDEP-2 (immortalized human erythroid progenitor) por ser o