

c.48G>A (Códon 15) e HBB:c.137C>T (Códon 87). **Materiais e métodos:** Uma amostra de sangue total de um paciente com 12 anos proveniente do estado do Maranhão (MA) foi encaminhada ao Laboratório de Genética e Biologia Molecular (LGBM - UFMS/CPTL), juntamente às informações do indivíduo e seu hemograma para uma confirmação de diagnóstico de hemoglobinopatias. A análise cromatográfica foi realizada por Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC), Trinity Biotech (Premier Resolution) e o DNA genômico foi extraído por fenol clorofórmio. A caracterização dos alelos mutantes para o gene HBB foi realizado por sequenciamento de DNA pelo método de Sanger e análise de Persistência Hereditária da Hemoglobina Fetal (PHHF) por PCR-Multiplex. **Resultados:** O hemograma do paciente evidenciou anemia hemolítica (reticulócitos = 166.300 mm³), microcítica (VCM = 62,5 fL) e hipocrômica (HCM = 20,60 pg), enquanto o resultado da cromatografia indicou Hb F (86,5%), Hb A (3,3%) e Hb A2 (2,7%), inicialmente levando à suspeita de heterozigose composta para beta talassemia e PHHF. Entretanto, a PCR-GAP não identificou mutações para PHHF. O sequenciamento demonstrou duas mutações, ambas em heterozigose, HBB:c.48G>A (Códon 15) e HBB:c.137C>T (Códon 87), ou seja, uma de Beta⁰ e uma de Beta⁺ talassemia, respectivamente. **Discussão:** Na presença de uma beta talassemia, a síntese da cadeia beta globina é reduzida (Beta⁺) ou ausente (Beta⁰), levando a formação de cadeias alfa globínicas em excesso, as quais são instáveis e precipitam nas membranas dos precursores eritróides e dos eritrócitos, ocasionando a eritropoiese ineficaz e a hemólise. Por isso, a anemia hemolítica, microcítica e hipocrômica detectada no hemograma indicou a existência desta hemoglobinopatia, a qual por apresentar uma ampla variedade de alterações genéticas, se faz essencial a realização do sequenciamento a fim da correta identificação da mutação no gene HBB. A PHHF foi investigada pela alta concentração de HbF para idade do investigado, porém não condizente com perfil do hemograma. Dessa forma, a amostra foi sequenciada e duas mutações foram detectadas sendo equivalentes a uma redução parcial e uma total da síntese das cadeias beta-globina. Ou seja, um dos alelos não sintetiza cadeia beta-globina, enquanto o outro produz em baixa concentração, explicando os níveis reduzidos de HbA. A elevação da HbF se trata de uma reação de compensação, em que o gene gama, localizado no cluster do gene HBB, é hiperexpresso para suprir a demanda da beta-globina deficiente. **Conclusão:** A associação de diversas metodologias de análises hematológicas e moleculares laboratoriais foi determinante para o diagnóstico preciso do paciente, dado que a beta talassemia apresenta vasta possibilidades de mutações, especialmente as de ponto. Além disso, a determinação acurada da hemoglobinopatia serve de base para o tratamento e cuidado adequado ao indivíduo, além de ser essencial para o responsável pelo aconselhamento genético à família e ao afetado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.183>

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO RS10754558 DO GENE NLRP3 COM A OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES CLÍNICAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ANEMIA FALCIFORME

AP Silva^a, GS Arcanjo^a, TDS Sena^a, MV Diniz^a,
LE Oliveira^a, AS Araujo^b, ACMD Anjos^{a,b},
BLD Hatzlhofer^a, AR Lucen-Araujo^a,
MAC Bezerra^a

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE),
Recife, PE, Brasil

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de
Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Introdução/Objetivos: A anemia falciforme (AF) é uma doença decorrente da presença da hemoglobina S, que se polimeriza causando a falcização das hemácias. A AF é caracterizada por quadro hemolítico e inflamatório crônico causando grande variabilidade clínica. Foi apontado que o grupo heme e hemoglobina livres oxidada promovem a ativação do complexo inflamassoma NLRP3. O objetivo deste trabalho foi investigar a associação do polimorfismo rs10754558 do gene NLRP3 com a ocorrência de complicações clínicas em pacientes pediátricos com AF. **Material e métodos:** Os pacientes foram atendidos pelo ambulatório de pediatria da Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE). Foram incluídos pacientes com idade ≤ 18 anos e de ambos os sexos. Dos prontuários foram avaliadas as seguintes complicações clínicas: sequestro esplênico agudo (SEA), dactilite, frequência de crises de dor, priapismo, síndrome torácica aguda, colelitíase e doença cerebrovascular, que inclui casos de acidente vascular cerebral (AVC), Doppler transcraniano de alto risco, Moya-Moya, ataque isquêmico transitório e infarto silencioso. A análise molecular foi realizada através de qPCR utilizando o sistema de sondas TaqMan®. As análises estatísticas foram realizadas utilizando os softwares SPSS Statistics 19.0 e GraphPad Prism (version 6.0). **Resultados:** Foram incluídos na coorte 369 pacientes; sendo 182 (49,3%) do sexo feminino e 187 (50,7%) do sexo masculino, com mediana de idade 13 anos (04 a 18 anos). A dactilite foi a complicação de maior prevalência (31,1%), seguido de SEA (21,2%), colelitíase (20,4%), síndrome torácica aguda (7,0%) e AVC (4,7%). A doença cerebrovascular esteve presente em 11,2% dos pacientes. Por fim, 13,2% dos pacientes de sexo masculino desenvolveram priapismo. A análise molecular demonstrou uma frequência genotípica de 158 CC (42,8%), 171 CG (46,4%) e 40 GG (10,8%); com a frequência alélica de C 0,66 e G 0,34. Para as análises de associação, de acordo com o modelo dominante, foi observado menor frequência de SEA nos pacientes de genótipo selvagem CC (p = 0,003; OR: 0,42; IC 95%: 0,24 – 0,73). A análise alélica para recorrência de SEA demonstrou que o alelo variante G estava associado com maior número de eventos comparado ao alelo selvagem C (p = 0,0014). **Discussão:** O SEA resulta do rápido aprisionamento de hemácias no baço, podendo levar a diminuição do volume sanguíneo circulante, choque hipovolêmico e morte. Eventos clínicos como a febre e infecção foram comuns em concomitância com um episódio

de SEA, sugerindo que a inflamação exacerbada pode contribuir para o evento. O inflamassoma NLRP3, que pode ser ativado devido à hemólise crônica na AF, promove a ativação e liberação das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e IL-18. O polimorfismo rs10754558 tem sido associado com o aumento da estabilidade do mRNA do gene NLRP3 e consequentemente, aumento da liberação das citocinas. Dessa forma, considerando que a inflamação é um fator contribuidor para o SEA, a desregulação da expressão do NLRP3 e seus componentes pode ser um importante fator de risco na AF. **Conclusão:** Conclui-se que o polimorfismo rs10754558 do gene NLRP3 é um potencial modulador genético do SEA na anemia falciforme.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.184>

EFEITOS DO USO DA HIDROXICARBAMIDA EM PESSOAS COM ANEMIA FALCIFORME NA REGIÃO OESTE DA BAHIA

MF Magalhães-Filho^a, ILR Santana^b,
AC Godinho^c, SRND Carmo^c, FB Fernandes^c,
DGH Silva^{b,d}, LPR Venancio^a

^a Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB),
Barreiras, BA, Brasil

^b Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Filho (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

^c Centro de Saúde Leonídia Ayres de Almeida,
Barreiras, BA, Brasil

^d Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
(UFMS), Três Lagoas, MS, Brasil

Objetivos: Avaliar o efeito terapêutico da Hidroxicarbamida (HC) em pessoas com Anemia Falciforme (AF), cadastradas no Programa de Atenção à Pessoa com Doença Falciforme de Barreiras, Bahia, Brasil. **Materiais e métodos:** Tratou-se de um estudo longitudinal a partir de dados de acompanhamento clínico obtidos por meio de consulta aos prontuários de pessoas com AF, sob a supervisão da hematologista responsável, após a assinatura do termo de (CEP-FASB: CAAE 29075620.6.0000.5026). Inicialmente 10 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial para AF foram incluídos no estudo, porém ocorrem duas perdas de segmento por falta de dados laboratoriais após o uso de HC. Foram coletados dados de hemograma, transaminase oxalacética (TGO), transaminase pirúvica (TGP), ferritina, lactato desidrogenase (LDH), fosfatase alcalina, gama-glutamyltransferase (GGT), ureia, creatinina, bilirrubina direta e indireta e os valores das subfrações hemoglobínicas. Teste-t emparelhado ou teste de Wilcoxon Signed-Rank foram adotados para verificar o efeito da HC sobre os parâmetros avaliados. **Resultados:** Foi observado aumento significativo dos níveis de hemoglobina fetal (HbF) ($p < 0,01$) e diminuição do percentual da hemoglobina S (HbS) e da concentração de bilirrubina indireta ($p < 0,03$) após o uso de HC. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos demais parâmetros, porém, foi possível perceber um padrão de resposta desejado para o uso de HC, com aumento do hematócrito, e diminuição da concentração de ferritina. **Discussão:** Este estudo mostrou que os pacientes apresentaram diferenças consideráveis em alguns

parâmetros bioquímicos após o tratamento com HC, como por exemplo, o aumento do percentual de HbF, que está de acordo com dados da literatura que correlacionam estes eventos com uma diminuição na frequência e gravidade das crises vaso-oclusivas dolorosas e outras complicações associadas à AF. Além disso, o estudo mostrou que houve a diminuição da concentração de bilirrubina indireta, associada por autores com a melhora dos quadros de icterícia decorrentes da AF. É importante salientar que esta pesquisa traz à luz os primeiros dados reportados sobre os efeitos da HC nessa população. **Conclusão:** Como esperado, o tratamento com HC culminou na melhora da expressão de marcadores do acompanhamento clínico de pessoas com AF do oeste baiano, destacando a importância de mais estudos nessa população amostral.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.185>

RESULTADOS DA SEGURANÇA E TOLERABILIDADE DOS ESTUDOS DE FASE 1 DO GBT021601, UM INIBIDOR DE POLIMERIZAÇÃO DE HBS DE PRÓXIMA GERAÇÃO PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA FALCIFORME

C Brown^a, C Key^b, K Duchin^a,
F Montealegr-Golcher^a, EA Lisbon^a

^a Pfizer Inc, New York, United States

^b ICON plc, San Antonio, United States

Objetivos: A doença falciforme (DF) é uma doença hereditária que leva à pela polimerização da hemoglobina falciforme (HbS). GBT021601, um inibidor de polimerização de HbS de próxima geração estabiliza a Hb oxigenada e pode alcançar ocupações mais altas de Hb em doses mais baixas do que o voxelotor, um inibidor de polimerização de HbS de primeira geração. Descrevemos a segurança, tolerabilidade, PK e farmacodinâmica do GBT021601 em voluntários saudáveis (VSs) e pacientes adultos com DF. **Materiais e metodologia:** Dois estudos de fase 1 foram concluídos: (1) GBT021601-011 (estudo 011): estudo duplo-cego, controlado por placebo (PBO), de grupo paralelo de doses únicas ascendentes (DUAs) e doses ascendentes múltiplas (DAMs) de GBT021601 em VSs com idade entre 18 e 55 anos; e (2) GBT021601-012 (estudo 012): estudo de braço único, intrapaciente, dose única e DAM em pessoas com DF com idade entre 18 e 60 anos. Na coorte estudo 011 DUA, 64 VSs foram randomizadas 3:1 para uma dose oral única de GBT021601 (50 a 2200 mg) ou PBO. Na coorte estudo 011 DAM, 65 VSs foram randomizadas 7:3 a 14 dias de GBT021601 (3 dias de carga e 11 dias de doses de manutenção uma vez ao dia) ou PBO. Os dados da coorte DAM de 50 mg para estudo 011 são aqui descritos. No estudo 012, 6 pacientes com DF receberam uma dose única de 100 mg de GBT021601, washout de 8 semanas, depois 2 DAMs contínuas: 2 dias de doses de ataque, depois doses de manutenção uma vez ao dia de 50 mg (5 semanas) e 100 mg (3 semanas) são aqui descritos. **Resultados:** Na coorte de 50 mg de DAM estudo 011, os eventos adversos (EAs) mais frequentes foram sonolência, cefaleia e constipação, de grau 1, e não relacionados ao tratamento. A ocupação média (DP) de Hb do