

several centers in the country are involved in clinical trials for the drug under the Early Access Program approved by ANVISA. In the present study, we report the results of the early access program in Brazil. **Objective:** To describe the mean Hb change from baseline, reduction of hemolytic parameters and safety profile and tolerability in SCD patients treated with Voxeator. **Methods:** Eligible participants with aged ≥ 12 years, confirmed SCD and Hb level between 5.5 and 10.5 g/dL were enrolled in 5 research centers in Brazil. During the initial evaluation visit, demographic characteristics, comorbidities, concomitant medications, parameters of hemolysis, history of vaso-occlusive crises (VOCs) requiring treatment and/or hospitalization according to institutional guidelines were collected. Each qualified study participant was oriented to take a daily dose of vox-eletor 1,500 mg and evaluated every three months. During each visit laboratory analyses were performed according to institutional guidelines. **Results:** A total of 64 patients were enrolled. Of these, 68% (44/64) were able to complete the second and third visits. Fifty three percent (34/64) and 45% (29/64) of the patients completed 4 and 5 visits, respectively, and 15% (10/64) patients have completed 6 visits. At the time of data cutoff (June 30, 2023), the median duration of follow-up was 270 days (range, 90 to 450 days). The mean age was 37.7 years (17-65); 73.5% (45/64) were female; 93.7% (60/64) were HbSS genotype, 65.6% (42/64) on HU and 48.4% on an opioid-based pain medication on a need-to-basis. Descriptive analysis of the mean Hb level showed an increase from 7.4 ± 1.1 g/dL at baseline to 8.3 ± 1.4 g/dL by visit 6 (Hb mean difference of 1.4 g/dL). The mean levels of LDH (U/L) and indirect bilirubin (mg/dL) were 557.7 ± 266.0 and 2.1 ± 1.5 to 1.9 ± 1.2 at baseline and 629.8 ± 239.5 and 1.9 ± 1.2 at visit 6, respectively. The mean absolute reticulocyte counts showed a decrease from $236.6 \times 10^3 \pm 170 \times 10^3$ cells/mm³ at baseline to $125.0 \times 10^3 \pm 82.0 \times 10^3$ cells/mm³ by visit 6 (Reticulocyte mean difference of -120.0×10^3 cells/mm³). The most common adverse events (AEs), with an incidence of at least 20%, were headache and diarrhea, and the majority were grade 1 or 2. Five (7.8%) participants had an AEs of at least grade 3 and 6 (9.3%) of treatment discontinuation because of an AE. Two participants had fatal AEs (pulmonary sepsis, acute chest syndrome) unrelated to the trial drug by the investigators. **Conclusion:** Our data indicate that there is a trend to Hb levels to increase while the reticulocyte showed a gradual decrease. These results are consistent with those previously published by the phase 3 HOPE trial.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.196>

ASSOCIAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS NO GENE KL E DOS NÍVEIS SÉRICOS DE KLOTHO SOLÚVEL EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

JVGF Batista^a, GS Arcanjo^a, IF Domingos^a,
THC Batista^a, MV Diniz^a, AP Silva^a,
ACMD Anjos^{a,b}, A Araújo^b, AR Lucen-Araujo^a,
MAC Bezerra^a

^a Programa de Pós-Graduação em Genética,
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife,
PE, Brasil

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

Introdução: O gene KLOTHO (KL) e suas proteínas codificadas estão implicadas em importantes vias biológicas, que afetam a fisiopatologia da anemia falciforme (AF), como expressão das moléculas de adesão VCAM-1 e ICAM-1, estresse oxidativo, metabolismo ósseo e biologia do óxido nítrico. Assim, o Klotho torna-se um importante candidato como modulador das complicações clínicas da doença. Polimorfismos no gene KL foram previamente associados com diversos fenótipos da AF. **Objetivos:** Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar a associação dos polimorfismos funcionais rs1207568 (G-395A) e rs9536314 (T>G) (KL-VS) do gene KL e os níveis séricos do Klotho solúvel (sKL) com as complicações clínicas da AF (acidente vascular cerebral, priapismo, úlceras de perna, osteonecrose, síndrome torácica aguda e crises de dor). **Métodos:** 689 indivíduos (mediana de idade: 29 anos, intervalo de 3 a 70 anos, sendo 339 homens (49,2%)) foram genotipados por PCR em tempo real usando sondas de genotipagem TaqMan®. A dosagem de sKL foi realizada em 46 indivíduos com AF com osteonecrose e úlceras de perna e pacientes controle pela metodologia de ELISA. **Resultados:** Independente do modelo genético empregado, nenhuma associação foi observada entre as complicações clínicas analisadas e os polimorfismos KL rs1207568 e KL rs9536314 ($p > 0.05$). Com relação a dosagem de sKL, indivíduos com osteonecrose expressaram mais sKL quando comparado aos indivíduos controle ($p = 0.007$). Além disso, indivíduos com o genótipo GG para polimorfismo KL rs1207568 possuíam maiores níveis sKL quando comparado aos genótipos GA e AA ($p = 0.025$). **Discussão:** O KL é um inibidor da via Wnt/ β catenina, essencial para o metabolismo ósseo. Isso poderia explicar a associação encontrada aqui com a osteonecrose. Além disso, os níveis mais altos de sKL no genótipo GG para o polimorfismo rs1207568 corroboram a hipótese da influência deste polimorfismo na expressão do gene KL. **Conclusão:** Em resumo, esses resultados indicam que o KL é um importante modulador na fisiopatologia da AF.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.197>

ANÁLISE DA HEMATOSCOPIA EM PACIENTES COM ANEMIAS HEMOLÍTICAS EM UM AMBULATÓRIO DE HEMATOLOGIA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

FOC Souza, KG Frigotto, MGF Avila,
TPFD Nascimento, GLV Moraes, JB Barros,
TS Lichotti, MN Ferreira, MC Magalhães,
VRGA Valviesse

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
(UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução/Objetivos: As anemias hemolíticas (AH) são condições que cursam com redução da meia-vida dos eritrócitos. Os diagnósticos etiológicos das AH são diversos e podem ser suspeitados de acordo com alterações hematoscópicas. Este estudo buscou descrever e correlacionar os achados da

hematoscopia de pacientes de um ambulatório de hematologia com as diferentes causas de AH apresentadas. **Material e métodos:** Estudo transversal, realizado de 2018 a 2022, com dados dos prontuários de pacientes adultos com diagnóstico de AH de um ambulatório de hematologia em um hospital universitário. Foi utilizado o programa Microsoft Excel para tabulação dos dados. **Resultados:** Foram incluídos 24 pacientes. Nos falcêmicos ($n = 7$), foram encontrados drepanócitos (57,1%), células em alvo (100%) e eliptócitos (42,86%). Nos talassêmicos ($n = 4$), codócitos (100%), dacriócitos e eliptócitos (75%), bite cells, esferócitos e acantócitos (50%). Nos pacientes com AH autoimunes (AHAI) por anticorpos quentes ($n = 4$), 75% exibiram esferócitos e 25% dacriócitos. O único caso de AHA por anticorpos frios apresentou hemácias aglutinadas. Os casos de AH com teste de antiglobulina direto (TAD) negativo e sem outras etiologias ($n = 3$) apresentaram células em alvo e acantócitos (66,7%), eliptócitos e esferócitos (33,3%). Os casos de AH intravasculares ($n = 2$), 100% apresentaram esquizócitos. Os 2 pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) exibiram esferócitos, células em alvo e dacriócitos, e um deles microesferócitos e eliptócitos. O único caso de esferocitose hereditária (EH) mostrou numerosos esferócitos. **Discussão:** As doenças falciformes (DF) são as AH mais comuns do Brasil. A hematoscopia da DF segundo a literatura mostra drepanócitos e eritrócitos em alvo. As células em alvo foram encontradas em todos os pacientes deste estudo e drepanócitos na maioria, corroborando com a literatura. Nas α -talassemias, é descrito células em alvo, e nas β -talassemias codócitos, dacriócitos, e eliptócitos, presentes nos pacientes do estudo, em concordância com a literatura. Os achados na AHA por anticorpos quentes e com anticorpos frios corroboram com a literatura. As AH TAD negativo estão em investigação etiológica. As alterações descritas podem ser encontradas em várias AH, porém acantócitos não são esperados, discordando da literatura. Uma hipótese é a associação com outras doenças. Na EH, são descritos esferócitos, em concordância com a literatura. Nas AH intravasculares, todos apresentaram esquizócitos, como esperado. Nos pacientes com HPN, foram observados esferócitos, microesferócitos, dacriócitos, codócitos e eliptócitos, que não estão habitualmente presentes na HPN. Também não foram vistos macrócitos policromáticos, diferindo da literatura. O estudo apresenta limitações relacionadas à técnica de fixação e coloração das lâminas, não permitindo a pesquisa de alguns corpúsculos e à pequena amostra. **Conclusão:** A DF teve a maior prevalência. Os achados hematoscópicos condizem em sua maioria com as etiologias de AH apresentadas, exceto pacientes com HPN. Sugerem-se estudos com amostras maiores, pois conhecer as principais alterações hematoscópicas das diferentes etiologias de AH é fundamental para um diagnóstico etiológico precoce para melhor tratamento e prognóstico dos pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.198>

ANÁLISE MOLECULAR DE 32 CASOS DE DOENÇA DA HB H IDENTIFICADOS NO LABORATÓRIO DE HEMOGLOBINOPATIAS DO HC/UNICAMP (2002-2023)

GA Pedrosa^a, BB Oliveira^a, APM Geraldo^b, EMK Bezerra^a, DM Albuquerque^c, SE Jorge^a, FF Costa^c, MF Sonati^a, MNN Santos^a

^a Laboratório de Hemoglobinopatias, Departamento de Patologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Centro Integrado de Pesquisas Oncohematológicas na Infância (CIPOI), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

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

As talassemias alfa (α) são frequentemente causadas por deleções nos genes da globina α (HBA1 e HBA2), e podem envolver um ou ambos os genes, o que resulta em redução parcial (alelo α^+ ou $-\alpha$) ou supressão total (alelo α^0 ou $-$) da produção das globinas α . Raramente, as talassemias α podem resultar de mutações de ponto ou pequenas deleções/inserções. A heterozigose, a homozigose ou a interação destes diferentes alelos resultam em um amplo espectro de manifestações clínicas e laboratoriais. A Doença da Hemoglobina (Hb) H ocorre quando há uma deficiência acentuada na produção de globinas α , visto que apenas um gene α encontra-se funcional (interação α^+/α^0). Desta forma, nos fetos e recém-nascidos o excesso de cadeias γ forma a Hb Barts (γ_4), e nos adultos o excesso de cadeias β forma a HbH (β_4), um tetramero instável que precipita nas hemácias com o seu envelhecimento, ocasionando anemia hemolítica moderada a grave, com icterícia e hepatoesplenomegalia. Desde sua implantação em 1980, o Laboratório de Hemoglobinopatias do HC/UNICAMP, referência no diagnóstico molecular da talassemia α , analisou cerca de 150.000 amostras de sangue, a maior parte de indivíduos provenientes da região sudeste do Brasil, mas também da região nordeste, centro-oeste e sul, bem como de parte da América Latina. Apresentamos aqui um recorte dos casos de Doença da HbH caracterizados desde 2002 até o presente momento. Na triagem protéica foram realizadas eletroforese (pHs alcalino e neutro), cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e identificação da HbH em hemácias do sangue periférico (esfregaço sanguíneo corado com azul de cresil brilhante). Na caracterização molecular, as deleções mais comuns [$-\alpha^{3.7}$, $-\alpha^{4.2}$, $-(\alpha)^{20.5}$, $_{-MED}$, $_{-SEA}$, $_{-FIL}$, $_{-THAI}$] foram rastreadas por multiplex $-\text{gap}$ -PCR e outras deleções foram investigadas por multiplex ligation $-\text{dependent probe amplification}$ (MLPA). As mutações não delecionais mais comuns ($\alpha 1\text{-Nco I}$, $\alpha 2\text{-Nco I}$, $\alpha 2\text{-Hph I}$ e $\alpha 2^{\text{TSAUDI}}$) foram investigadas por análise de restrição, PCR alelo-específico e/ou sequenciamento direto. Trinta e dois (32) casos de Doença da HbH foram identificados em 27 famílias diferentes. Os alelos α^+ resultaram de deleções