

preocupação na prática clínica e na pesquisa hematológica. Embora o TMO alogênico seja uma opção terapêutica potencialmente curativa para várias doenças hematológicas, a mortalidade associada ao procedimento reflete a complexidade e os riscos envolvidos. A compreensão das causas e dos fatores associados à mortalidade pós-transplante é crucial para otimizar os resultados e melhorar a sobrevivência dos pacientes. A mortalidade pós-TMO alogênico pode ser atribuída a uma série de fatores, sendo as principais causas as complicações infecciosas, a DECH e a falência do enxerto. Estratégias para mitigar a mortalidade incluem a otimização dos regimes de condicionamento, a utilização de terapias imunossupressoras mais eficazes e menos tóxicas, e a implementação de medidas preventivas para infecções. O desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas direcionadas para DECH, também oferece promissora melhoria nos resultados pós-transplante. Além disso, o monitoramento atento e a intervenção precoce para complicações infecciosas são cruciais para reduzir a mortalidade. **Conclusão:** O avanço contínuo na compreensão da biologia do transplante e no desenvolvimento de tecnologias emergentes oferece a promessa de melhorar a sobrevida pós-TMO alogênico. A personalização dos regimes de tratamento com base no perfil genético do paciente e a adequada escolha do doador, bem como a incorporação de novas terapias e técnicas de transplante, tem o potencial de reduzir a mortalidade e melhorar os resultados a longo prazo, oferecendo um balanço ideal entre eficácia e toxicidade.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1700>

CONSTRUÇÃO E VALIDAÇÃO DE UM CHECKLIST FOCADO NA SEGURANÇA DA INFUSÃO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS DURANTE O TRANSPLANTE AUTÓLOGO

WCC Santos, FN Oliveira, OAM Neto,
ACFSS Paixão, LFSa Guedes, PO Percout,
OCMB Passos, MEDN Santos, DJ Silva

Hospital São Lucas e Rede D'OR, Aracaju, SE, Brasil

Introdução: O transplante de célula-tronco hematopoietica é utilizado como forma de tratamento em doenças malignas e consiste na infusão intravenosa de células-tronco hematopoieticas, com a finalidade de reconstituir a função medular e imune de pacientes no tratamento de doenças hematológicas, oncológicas, hereditárias e imunológicas. É considerado um procedimento de alta complexidade e de acordo com a Joint Commission International, as organizações devem garantir a segurança do paciente em todos os procedimentos cirúrgicos e invasivos, independentemente do local que aconteça. **Objetivo:** Construir e validar um checklist para utilização na infusão de células-tronco hematopoieticas como estratégia e barreira para garantir a segurança do paciente. **Material e método:** Estudo metodológico, do tipo relato de experiência, iniciado em agosto de 2023 e finalizado em janeiro de 2024, em uma instituição acreditada pela Joint Commission International, localizada em Sergipe. Iniciou-se com uma revisão integrativa da literatura, seguida da

avaliação de especialistas com uma vasta experiência profissional no assunto, composta por médicos e enfermeiros. O segundo momento compreendeu a aplicação prática em 34 transplantes. **Resultados:** Foi realizado uma revisão de 15 artigos localizados em bases de dados nacionais e internacionais. A primeira versão do instrumento continha 15 itens, divididos entre as etapas de sign in, time out e sign out. Após a avaliação dos especialistas, foram analisadas todas as sugestões e dos profissionais que utilizaram o checklist e tiveram a oportunidade de observar a presença de riscos e aspectos de segurança em consonância com a meta de cirurgia/procedimento seguro, originando a versão final do instrumento com 20 itens. **Discussão:** Na primeira versão, foi excluído itens que apresentavam duplicidade de avaliação e incluindo novos itens com foco no controle de infecção. Durante os testes, foi observado a necessidade de esclarecimentos e revisão de processo referente aos itens qual o tipo de equipe para a infusão das células, quem disponibilizaria o equipamento de banho-maria e qual o destino da hemocultura da bolsa após coleta. Todos os participantes foram unânimes em concordar com os itens referentes a pausa imediatamente antes de iniciar o procedimento (time out), a saber: confirmação da Identificação do paciente (nome completo e data de nascimento), procedimento a ser realizado e duração prevista, funcionamento do acesso venoso (fluxo e refluxo), aferição de sinais vitais e alarmes ligados para monitorização. **Conclusão:** A participação da equipe assistencial na construção e validação do checklist forneceu elementos norteadores para a prevenção de comportamentos que podem levar ao risco de eventos adversos evitáveis, garantindo segurança e qualidade na assistência ao paciente, bem como o empoderamento nas práticas de segurança para permitir uma assistência segura durante o Transplante de Células-Tronco Hematopoieticas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1701>

DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE VETORES EPISSOMAS NÃO-TRANSIENTES PARA USO EM TERAPIA GÊNICA NA DOENÇA FALCIFORME

JPC Rosario ^{a,b}, Já Milhomens ^b, YLS Teixeira ^{a,b},
VP Castro ^{a,b}, RT Calado ^{a,b}, DT Covas ^{a,b},
AS Kashima ^{a,b}

^a Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto,
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP),
Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP,
Brasil

^b Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e
Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo
(USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

As Doenças Falciformes (DF) são hemoglobinopatias hereditárias que ocasionam dor aguda e danos progressivos em múltiplos órgãos e tecidos do corpo devido à expressão da Hemoglobina S (HbS). A HbS no estado desoxigenado acarreta deformação das hemácias, levando à rigidez da membrana

celular. Isto ocasiona complicações como inflamação crônica, bloqueio dos vasos sanguíneos e hemólise intravascular. Atualmente, os tratamentos convencionais envolvem transfusões sanguíneas e o uso de fármacos, como a hidroxiuréia, para induzir a produção de Hemoglobina Fetal (HbF). Uma possibilidade de cura é o transplante de Células-Tronco Hematopoieticas (CTH), no entanto, essas abordagens apresentam muitas limitações e efeitos colaterais. Este projeto propõe o desenvolvimento de uma terapia gênica com vetores episomais, incorporando elementos de replicação autônoma do tipo Região de Ancoramento de Matrix, do inglês Scaffold/Matrix Attachment Region (S/MAR), com elementos para o silenciamento gênico do gene BCL11A, um repressor da expressão de γ -globina (formadora da HbF), além da inserção e expressão de uma β -globina modificada (β -SA3), que impede a polimerização da HbS. Essa estratégia visa superar desafios associados aos vetores episomais convencionais e vetores virais, proporcionando estabilidade e persistência prolongada do material genético de forma segura nas células-alvo, buscando o desenvolvimento de uma terapia eficaz. Para isso, plasmídeos contendo S/MAR estão sendo sintetizados de modo a silenciar o BCL11A, expressar β -SA3 e combinar estas duas estratégias, para posterior transdução via eletroporação em células K562 e células-tronco hematopoieticas. Estas células serão diferenciadas em eritrócitos e terão amostras coletadas ao longo do processo para análises de proliferação, morfologia, viabilidade, imunofenotipagem, níveis de HbF, além de expressão gênica (qPCR) e proteica (western blot) de reguladores da hematopoiese. Até o momento, um grupo controle, composto por K562 não transduzidas, foram testadas para padronização dos experimentos e métodos de diferenciação. Essas células passaram por diferentes técnicas de avaliação morfológica pelo método cytospin e tiveram seus padrões de proliferação, apoptose, enucleação, diferenciação e expressão de HbF mensurados via citometria de fluxo. Também foram testadas quanto a expressão de diferentes marcadores celulares como o CD105; CD235a; CD71; CD233; CD44; CD49d; CD43; CD146 e CD123. Os resultados morfológicos e de citometria de fluxo mostraram que o processo de diferenciação se iniciou, porém estão sendo testadas padronizações nos métodos de cultivo e de eletroporação, para a etapa de transdução com as construções de edição e adição gênica. Após as análises, espera-se definir um protocolo de modificação celular ex vivo com as construções de maior modulação de HbF e β -SA3 para testes in vivo. Apoio Financeiro: FUNDHERP, CTC/FAPESP (2013/08135-2), INCTC/CNPq (465539/2014-9), CAPES (88887.899641/2023-00).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1702>

PHARMACOGENETICS OF CALCINEURIN INHIBITORS IN HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANTATION: A SYSTEMATIC REVIEW

LC Costa-Junior^{a,b}, DR Freitas-Alves^c, AML Leão^d, PS Araújo^e, HAV Monteiro^f, MCR Moreira^b, MB Visacri^g, TSF Seixas^a, PCJL Santos^a

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brazil

^b Centro de Transplante de Medula Óssea, Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA-RJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Osvaldo Cruz (ENSP-FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^d Programa de Terapia Celular e Gênica, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^e Universidade do Grande Rio (Unigranrio), Duque de Caxias, RJ, Brasil

^f Divisão de Pesquisa Clínica, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^g Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo (FCF-USP), São Paulo, SP, Brazil

Objective: This systematic review aims to evaluate the influence of genetic polymorphisms on clinical outcomes in immunoprophylaxis with Calcineurin Inhibitors (CNIs) in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. **Materials and methods:** Registered in PROSPERO on 09/03/2024 (CRD42024517094) and constructed following PRISMA 2020 guidelines, the review involved a comprehensive search across databases including PubMed, MEDLINE, LILACS, Bireme, Medcarib, Paho-iris, Wholis, Scopus, Web of Science, Embase, and Cochrane. The search limited to English articles published from 2013 to 2024, used terms related to “genetic polymorphisms”, “calcineurin inhibitors”, “hematopoietic cell transplantation”, “tacrolimus”, and “cyclosporine”, combined with Boolean operators. The last search was conducted on February 9, 2024. Inclusion criteria encompassed studies on humans addressing the pharmacogenetics of CNIs, while exclusion criteria included studies on other types of transplants and reviews. Results were saved in RIS format and analyzed using Rayyan platform by three independent reviewers. This study was supported by the CAPES Brazil – Funding Code 001. **Results and discussion:** Out of 301 identified studies, 226 were screened after removing duplicates, and 19 were included. Most studies were from Asia (60%), followed by North America (35%) and Europe (5%). Among the included studies, 60% focused on tacrolimus (FK), 30% on cyclosporine (CSA), and 10% on both. The total patient number was 1,746, with 684 (39%) females and 1,062 males (60%). Age distribution varied: 60% adults, 20% pediatrics, and 20% both. Median ages were 52.5 (35–61) for adults and 8.0 (6–8) for pediatrics. Initial FK doses ranged from 0.01 mg/kg/day to 0.03 mg/kg/day, and CSA doses from 1.5 mg/kg/day to 3 mg/kg/day. The outcomes assessed were: 60% Pharmacokinetics (PK) of FK, 30% PK of CSA, and 10% both. FK PK was the most common outcome, assessed in 12 studies. Graft-Versus-Host Disease (GVHD) was analyzed in 9 studies (47%), and Acute Kidney Injury (AKI) was addressed in 6 studies (30%). Regarding genetic polymorphisms, key genes studied were: CYP3A5 (90%), ABCB1 (65%), CYP3A4 (45%), ABCC2 (15%), ABCG2 (10%), and ABCC1 (5%). The CYP3A5 3*/3* genotype was associated with higher FK levels and a higher concentration/dose (C/D) ratio, as well as a lower adjusted dose and increased AKI risk. Variants in ABCB1, such as C2677T, were linked to higher FK concentrations and increased toxicity risk, but ABCB1’s influence on CSA PK was not observed. The study of pediatric