

necessário o conhecimento do perfil de adesão da PCH, que pode ser mensurado pelo acompanhamento dos comparamentos da PCH no CHHP para consultas médicas de rotina, retirada de agentes pró coagulantes na farmácia e também pela aplicação de ferramentas específicas de avaliação da adesão em PCH, como o VERITAS-PRO, que é um breve questionário de auto-relato, desenvolvido para avaliar componentes específicos de adesão, bem como a aderência global para regimes profiláticos (BEZERRA et al, 2022). **Considerações finais:** A busca ativa de PCH com inibidor pode contribuir na melhoria da adesão aos protocolos de tratamentos com garantia de continuidade de cuidado no ambulatório do CHHP.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.2121>

NANOFORMULAÇÃO COMO ESTRATÉGIA PARA REALÇAR O POTENCIAL ANTICÂNCER DO INIBIDOR DE TIROSINA QUINASE IBRUTINIB EM MODELO IN VITRO DE MELANOMA

NS Rodrigues^a, FS Araújo^a, GM Gelfuso^b, LFF Albuquerque^b, JL Carvalho^c

^a Laboratório de Hematologia e Células - Tronco, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^b Laboratório de Tecnologia de Medicamentos e Cosméticos, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^c Laboratório Interdisciplinar de Biociências, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Estudos recentes têm demonstrado potencial anticâncer do Ibrutinib em modelos de melanoma. Apesar desses estudos mostrarem que o Ibrutinib pode controlar eficientemente o crescimento tumoral, a toxicidade e a baixa biodisponibilidade oral do Ibrutinib são fatores que limitam o seu uso. Neste estudo, nós propomos uma estratégia inovadora de nanoformulação do Ibrutinib com vistas a reduzir a sua toxicidade e aumentar seu potencial anticâncer contra o melanoma. Para isso, inicialmente nós nanoformulamos o Ibrutinib, com nanopartículas como carreadores lipídicos à base de ácido oleico, ácido esteárico, lecitina de soja e polisorbato 80. Em seguida, nós avaliamos por MTT e Citometria de Fluxo o potencial desse composto em induzir morte celular de linhagens de melanoma (MeWo, SK-MEL e WM164) e em fibroblastos. Por fim, nós investigamos se a nanoformulação poderia impactar na saúde mitocondrial e no potencial migratório das células de melanoma. Importante, a nanoformulação mostrou baixa toxicidade em fibroblastos. Em contrapartida, comparado ao uso isolado de Ibrutinib, a nanoformulação dessa droga foi capaz de reduzir significativamente a viabilidade de todas as linhagens de melanoma testadas. Em linha, nós identificamos a exposição ao produto nanoformulado provocava apoptose celular e liberação de LDH pelas células tumorais. Além disso, o produto nanoformulado foi capaz de comprometer a permeabilidade

mitocondrial das linhagens celulares. Por fim, as células tratadas mostraram redução na sua capacidade migratória, indicando atividade anti-metastática do produto nanoformulado. Apesar de preliminar, nossos dados mostram que o uso de nanossistemas lipídicos são estratégias promissoras para realçar estratégias terapêuticas alvo dirigidas e podem otimizar o potencial anticâncer do Ibrutinib em modelo de melanoma. **Financiamento:** CNPQ e FAPDF.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.2122>

ANÁLISE DA EVOLUÇÃO NA DISPENSAÇÃO DO FATOR DE VON WILLEBRAND (FVW) DE 2014 A 2023

AMFES Rego, MSC Bandierini, FR Abrantes, AIM Oliveira, E Silva, ZMC Alves, MB Pedro, ICV Costa, JBD Santos

Centro de Hemoterapia e Hematologia do Rio Grande do Norte (HEMONORTE), Natal, RN, Brasil

Introdução: A doença de Von Willebrand (DVW) é um distúrbio hemorrágico decorrente de disfunção qualitativa ou quantitativa do fator de Von Willebrand (FVW) podendo ser adquirida ou congênita. O FVW promove a fase de adesão plaquetária da hemostasia por meio da ligação com um receptor na superfície da membrana das plaquetas (glicoproteína Ib/IX), ligando assim as plaquetas à parede do vaso. A dispensação de FVW aos pacientes portadores da DVW é crucial para o manejo dessas condições. O Objetivo deste estudo foi observar a quantidade de FVW dispensada, em unidades internacionais (UI), entre os anos de 2014 a 2023 no hemocentro do Rio Grande do Norte. **Metodologia:** Foram analisados os dados anuais de dispensação de FVW entre 2014 a 2023, destacando a quantidade total em UI distribuída para pacientes. A interpretação dos dados considerou o impacto da pandemia de COVID-19 e possíveis variáveis como subdiagnósticos ou diagnósticos tardios. **Resultados:** Os dados de dispensação anual de FVW (em UI) são os seguintes: 2014 (97.000 UI), 2015 (285.000 UI), 2016 (209.000 UI), 2017 (197.300 UI), 2018 (271.900 UI), 2019 (241.500 UI), 2020 (377.500 UI), 2021 (369.400 UI), 2022 (698.300 UI) e 2023 (422.000 UI). Observou-se um aumento do consumo em 2020, com um pico em 2022. **Discussão:** Podemos elencar algumas hipóteses para esse aumento progressivo: Estudos na literatura sugerem que a infecção por COVID-19 pode agravar condições hemorrágicas ou desencadear novos casos de DVW devido a sua associação com coagulopatias; Além disso, pode ter havido um aumento da conscientização e do rastreamento das doenças hemorrágicas, impulsionado pela pandemia, o que deve ter levado ao diagnóstico de pacientes que anteriormente não sabiam ter a condição; As coagulopatias possuem altos índices de erros de diagnósticos, sejam por profissionais de saúde devido ao desconhecimento de suas apresentações clínicas, por indisponibilidade de testes laboratoriais específicos ou por dificuldades técnicas para a realização desses exames. **Conclusão:** O estudo revelou um aumento significativo na dispensação de FVW após a pandemia de COVID-19, destacando a necessidade de maior atenção ao diagnóstico e

manejo das coagulopatias. Recomenda-se uma análise aprofundada para compreender melhor as causas desse aumento e melhorar as estratégias de tratamento e diagnóstico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.2123>

TIME-LAPSE MICROSCOPY DRUG SCREENING FOR FUNCTIONAL PRECISION MEDICINE IN PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

SS Mariano ^{a,b}, NA Migita ^a, RR Canevarolo ^c, JR Correa ^a, LH Assis ^a, PR Sudalagunta ^c, AC Azevedo ^a, J Meidanis ^a, SR Brandalise ^a, AS Silva ^c, JA Yunes ^a

^a Centro Infantil de Investigações Hematológicas Dr. Domingos A. Boldrini, Campinas, SP, Brazil

^b Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^c H Lee Moffitt Cancer Center And Research Institute, Florida, USA

Relapse remains a leading cause of cancer-related deaths in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Current treatments rely on conventional chemotherapy and/or bone marrow transplantation, yet ALL's genetic and pharmacological diversity suggests personalized therapies may be advantageous. Our goal was to establish a drug screening system against primary pediatric ALL cells for personalized predictions. Therefore, we standardize a method based on multi-image bright field microscopy, which we named ELDA (Ex vivo Leukemia Drug Advisor). In ELDA, primary ALL cells are cultured in 384-well plates with bone marrow stromal cells and a collagen matrix. In this microenvironment, we tested a panel of drugs at 5 concentrations. After drug addition, the plate is subjected to bright field microscopy, where each well is photographed every 30min for 60h. In the end, the images are analyzed by software that discriminating between living and dead cells according to the ALL movement. Living cells move their membrane, but when they die, the movement stops. After standardizing, we validated the results generated by ELDA through orthogonal methodologies, such as Calcein-AM and MTT assay. ELDA showed results comparable to those obtained with MTT and calcein, but uses only 4,000 ALL cells per well, needs no cellular dye, and viability is measured on real-time, providing more information about pharmacodynamics. After this validation, we tested 50 drugs against 88 newly diagnosed pediatric B-ALL. Drug sensitivity differs across B-ALL molecular subtypes. The subtype ETV6-RUNX1 were more sensitive to the tested drugs than other subtypes, while TCF3-PBX1 and High-Hyperdiploid showed intermediate response, and B-other, iAMP21 and KMT2A-r were more resistant. Furthermore, we confirmed the prognostic value of a drug resistant profile combining dexamethasone, vincristine, and asparaginase (XVA score) in terms of presence of minimal residual disease (MRD) at day 33. 45% of the samples belonging to resistance group to XVA, according to ELDA, had positive MRD, while only 16% of samples belonging to the sensitivity group to XVA had positive MRD. Finally, we chose two

cases of ALL with the same genetic mark (iAMP21), but with MRD negative and positive, respectively. The first case (MRD negative) showed high sensitivity to dexamethasone and vincristine, while the second case (MRD positive) was resistant to this drugs according to ELDA. We transplanted these samples into immunosuppressed mice in the PDX (Patient-derived xenograft) model. When these mice acquired the leukemia (confirmed by flow cytometry), we started treatment with dexamethasone and vincristine for 4 weeks. The mice transplanted with cells from case number 1 responded very well to the treatment, having their lifespan extended by 6 weeks (2.5 more than the control group that was not treated). On the other hand, the mice transplanted with cells from case number 2 did not respond to the treatment, having no increase in survival in relation to the control group, confirming the resistance/sensitivity profile previously found by ELDA. These results show that ELDA is a feasible method for ALL pharmacotyping and highthroughput drug screening, ideal to identify actionable targets not yet explored in the conventional means of treating ALL and functional precision medicine.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.2124>

ANTIOXIDANTES PROMOVE EFEITO PROTETOR DURANTE A FORMAÇÃO DE METEMOGLOBINA E NOS DANOS AO MATERIAL GENÉTICO INDUZIDOS PELA DAPSONA/HIDROXILAMINA IN VITRO

PHDS Fernandes ^a, NC Carvalho ^b, ACC Maria ^b, MC Monteiro ^c, BAQ Gomes ^c, ARQ Gomes ^a

^a Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil

^b Faculdade Cosmopolita, Belém, PA, Brasil

^c Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

A dapsona (DDS) é um fármaco utilizado na poliquimioterapia da hanseníase, que é responsável por reações adversas como a metemoglobinemia, relacionada ao metabólito da DDS, a dapsona-hidroxicilamina (DDS-NOH). Na tentativa de redução de efeitos hematotóxicos, são estudadas alternativas terapêuticas com os antioxidantes. O presente trabalho objetivou avaliar o efeito da N-acetilcisteína (NAC) e *Agaricus brasiliensis* na metemoglobina (MetHb) e no dano em DNA induzidos pela DDS-NOH in vitro. A dapsona (DDS) é um fármaco utilizado na poliquimioterapia da hanseníase, que é responsável por reações adversas como a metemoglobinemia, relacionada ao metabólito da DDS, a dapsona-hidroxicilamina (DDS-NOH). Na tentativa de redução de efeitos hematotóxicos, são estudadas alternativas terapêuticas com os antioxidantes. O presente trabalho objetivou avaliar o efeito da N-acetilcisteína (NAC) e *Agaricus brasiliensis* na metemoglobina (MetHb) e no dano em DNA induzidos pela DDS-NOH in vitro. A DDS-NOH foi capaz de induzir 25% de MetHb in vitro. Em relação ao pré-tratamento, os antioxidantes preveniram em mais de 20% a formação de MetHb induzida pela DDSNOH, enquanto que no pós-tratamento houve reversão de até 10% de MetHb para ambos antioxidantes. Apenas a NAC mostrou ser eficiente na