

ID - 3109

AVALIAÇÃO DA EFCÁCIA TERAPÊUTICA DO MITAPIVAT EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME: REVISÃO DE LITERATURA

TdS Sena de França^a, GdS Arcanjo^a,
JVdS Rodrigues^a, MV Diniz^b, AP Silva^b,
EdS Galdino^a, BAdF Lacerda^a, JM Martins^b,
JdPFd Silva^a, MAC Bezerra^c

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

^b Hospital das Clínicas, Universidade Federal de
Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

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

Introdução: A anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia de prevalência mundial, caracterizada por uma substituição única de nucleotídeo no sexto códon do gene da globina β (HBB), que leva a troca do aminoácido ácido glutâmico por valina, resultando na formação de uma hemoglobina anormal (HbS). Em determinadas condições, como hipóxia, a HbS sofre polimerização, alterando a morfologia dos eritrócitos, tornando-os falcizados. As manifestações clínicas da AF são baseadas nos episódios de vaso-oclusão proveniente das hemácias falciformes, além da hemólise, ativação celular, leucocitose e perda da homeostase. O mitapivat, um ativador oral da piruvato quinase (PK), tem se destacado como potencial terapêutico por aumentar os níveis de adenosina trifosfato (ATP) e reduzir as concentrações de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), um intermediário da via glicolítica nas hemácias. Descobriu-se que este fármaco melhorava as concentrações de hemoglobina (Hb) em pacientes que não recebiam transfusões regularmente, assim como, reduzia os episódios de suporte transfusional naqueles que as recebiam frequentemente. Alguns estudos demonstraram eficácia do mitapivat para o tratamento de doenças crônicas hereditárias associadas a mecanismos hemolíticos, como doença falciforme (DF). **Objetivos:** Revisar dados atuais da literatura científica a respeito do uso do mitapivat e sua eficácia na doença falciforme. **Material e métodos:** A busca por artigos relacionados ao tema foi realizada no segundo semestre de 2025 a partir das bases de dados bibliográficos on-line Pubmed e ScienceDirect, nas quais foram encontrados 45 artigos, utilizando-se os termos "Mitapivat e Sick cell anemia". Foram aplicados filtros para selecionar apenas artigos originais, gratuitos e publicados nos últimos cinco anos. Após a triagem de dados, 6 artigos que apresentaram os critérios de inclusão supracitados foram analisados. **Discussão e conclusão:** Os ativadores da PK, como o mitapivat, compõem uma classe de fármacos que agem no metabolismo dos eritrócitos, reduzindo o acúmulo do 2,3-DPG e aumentando a produção de ATP. Níveis mais baixos de 2,3-DPG estão relacionados a um aumento na afinidade pelo oxigênio e à redução da polimerização da HbS, enquanto o aumento do ATP nos eritrócitos pode melhorar a integridade e a preservação da membrana dos eritrócitos. Estudos realizados em uma coorte de 79 pacientes com DF, divididos em 3 grupos (mitapivat

50 mg, mitapivat 100 mg e placebo) comprovaram que os dois grupos que receberam o tratamento obtiveram uma taxa de resposta de hemoglobina estatisticamente significativa em comparação ao placebo ($p=0,0003$ e $p=0,0001$). Além disso, foi relatado que o fármaco foi bem tolerado pelos pacientes, tendo ocorrido cerca de 6 relatos de eventos adversos graves na população medicada. Ademais, pesquisas revelaram que o mitapivat diminuiu os níveis de 2,3-DPG, aumentou os níveis de ATP e melhorou os parâmetros hematológicos e de falcização em um grupo de 15 pacientes com DF. Outrossim, a análise conjunta dos dados clínicos e laboratoriais deste estudo descreveu que o mitapivat atua no direcionamento da glicólise tardia de modo que os metabólitos dessa via estão associados aos parâmetros de afinidade de oxigênio da hemoglobina S (p50) e cinética de falcização (t50) durante o tratamento. Em suma, os resultados obtidos colaboram para o esclarecimento e justificação da continuidade da investigação do mitapivat como opção farmacológica eficaz e segura na DF.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104112>

ID - 1687

AVALIAÇÃO DA ERITROPOESE INEFICAZ EM PACIENTES COM DOENÇAS HEMATOLÓGICAS

NN Santos, GAB Isaias, VGF Pastre, MD Borges,
PDM Campos, FF Costa

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

Introdução: A eritropoese envolve a proliferação e diferenciação das células-tronco hematopoéticas em eritrócitos maduros. Apesar de ser um processo regulado por diversas vias, condições patológicas podem interromper esse equilíbrio, resultando em um quadro denominado eritropoese ineficaz (EI). Caracterizada por um aumento da produção de precursores eritroides na medula óssea, mas com morte prematura dessas células nas fases finais de maturação, ela impede a formação adequada de reticulócitos e hemácias funcionais. Esse fenômeno ocorre fisiologicamente em pequena escala, mas torna-se significativamente exacerbado em diversas doenças hematológicas. A quantificação da EI envolvia métodos invasivos ou pouco acessíveis. Contudo, Brewin et al (Haematologica, 2022). propuseram uma abordagem prática e reprodutível baseada na razão entre a concentração plasmática do receptor solúvel da transferrina (sTfR), marcador indireto da massa eritropoiética, e a contagem absoluta de reticulócitos (ARC), indicador da produção efetiva de eritrócitos. Essa razão, denominada índice de eritropoese ineficaz (IoIE), é calculada pela fórmula: $\text{IoIE} = \text{sTfR} / \text{ARC}$, sendo 0,28 o valor de corte superior de normalidade. **Objetivos:** Assim, o objetivo deste trabalho foi quantificar a eritropoese ineficaz em pacientes com doenças hematológicas. **Material e métodos:** Foram incluídos 104 pacientes com diferentes distúrbios hematológicos, atendidos no Hemocentro da UNICAMP, além de 34 indivíduos saudáveis. Amostras de sangue total foram usadas para quantificar o sTfR (ELISA) e o ARC. Os grupos avaliados foram: anemia falciforme ($n=50$),

S- β -talassemia (n = 13), hemoglobinopatia SC (n = 9), esferocitose hereditária (n = 3), anemia ferropriva (n = 6) e policitemia vera (n = 24). **Resultados:** Observou-se elevação significativa do IoIE em todos os grupos, exceto esferocitose, quando comparados ao controle (0.445 ± 0.223 ; $p = 0,5223$). Em pacientes com anemia falciforme, o resultado estatístico foi de 0.838 ± 0.6286 ($p = 0,0020$), mais acentuado naqueles que não faziam uso de hidroxiureia (0.9038 ± 0.2459 ; $p = 0,0144$). Na S- β -talassemia, o índice foi significativamente elevado (1.505 ± 0.744 ; $p = 0,001$). A hemoglobinopatia SC também demonstrou aumento significativo (0.888 ± 0.449 ; $p = 0,0069$), enquanto na anemia ferropriva, o índice elevado (1.093 ± 1.566 ; $p = 0,0162$) sugere interrupção da maturação eritroide por carência de ferro. Na policitemia vera, observou-se o resultado 1.81 ± 1.44 ($p = 0,0001$), apontando para eritropoese desorganizada. Já na esferocitose hereditária, não houve aumento significativo (0.671 ± 0.470 ; $p = 0,5223$), indicando que, apesar da hemólise, a produção eritropoiética é funcional. **Discussão e conclusão:** A avaliação do índice de IoIE, demonstrou-se uma ferramenta sensível para detectar disfunções na eritropoese em diferentes doenças hematológicas. Sua aplicação nesses grupos revelou que a EI está presente e que sua magnitude parece variar significativamente entre as doenças investigadas. Esses resultados demonstram que o índice IoIE é uma ferramenta eficaz para quantificar a EI em distintas doenças hematológicas, capturando variações fisiopatológicas relevantes e podendo orientar estratégias terapêuticas mais direcionadas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104113>

ID - 2628

AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DE GENES REGULADORES DA HbF E INFLAMAÇÃO NA ANEMIA FALCIFORME

AKS Lucas^a, F Miyajima^b, NCMD Castro^a, LEM Carvalho^a, NCLD Santos^a, HFA Alves^c, PEAD Aquino^a, TO Rebouças^a, AIEL Matos^a, MIAD Oliveira^a

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), Fortaleza, CE, Brasil

^b FIOCRUZ, Fortaleza, CE, Brasil

^c Instituto Dr. Jose Frota, Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: Anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia monogênica causada por mutação no gene da β -globina, resultando na produção de hemoglobina S (HbS) e em manifestações clínicas como crises vaso-oclusivas e inflamação crônica. A hidroxiureia (HU) é o principal tratamento farmacológico, atuando na elevação da hemoglobina fetal (HbF) e na redução da gravidade clínica. Estudos recentes destacam a importância de moduladores genéticos como BCL11A, HBS1L-MYB e NFkB na fisiopatologia da doença e na resposta terapêutica. **Objetivos:** Investigar a expressão dos genes BCL11A, HBS1L-MYB e NFkB em pacientes com anemia falciforme em uso de hidroxiureia (HU), correlacionando os níveis de expressão gênica com parâmetros clínicos e laboratoriais, incluindo a concentração de hemoglobina fetal (HbF) e

marcadores inflamatórios, com o intuito de avaliar seu potencial como biomarcadores prognósticos e alvos terapêuticos na personalização do tratamento da doença. **Material e métodos:** O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica sobre os genes BCL11A, HBS1L-MYB e NFkB na anemia falciforme. **Resultados:** O BCL11A é um regulador transcricional chave que reprime a expressão da HbF; polimorfismos ou redução de sua atividade estão associados a níveis mais elevados de HbF, conferindo efeito protetor contra a polimerização da HbS. O locus HBS1L-MYB influencia a eritropoese e modula os níveis de HbF por mecanismos epigenéticos e de regulação transcricional, afetando diretamente a gravidade clínica da AF. Já o NFkB atua como fator de transcrição central em vias inflamatórias, participando da ativação de genes pró-inflamatórios e contribuindo para o estado inflamatório exacerbado e para a ocorrência de crises vaso-oclusivas. A HU, ao estimular a produção de HbF, exerce efeito indireto sobre a expressão de BCL11A e HBS1L-MYB, favorecendo fenótipo clínico mais brando. Evidências também indicam que seu uso pode modular negativamente a atividade de NFkB, atenuando processos inflamatórios. Dessa forma, a avaliação da expressão desses genes representa abordagem promissora para estratificação prognóstica e personalização terapêutica na AF. **Discussão e conclusão:** A integração de dados clínicos, hematológicos e moleculares sugere que maior expressão de BCL11A e HBS1L-MYB correlaciona-se positivamente com HbF elevada e menor gravidade da doença, enquanto altos níveis de NFkB associam-se a piores desfechos inflamatórios. A compreensão desses mecanismos pode subsidiar o desenvolvimento de novas terapias-alvo e otimizar o uso da HU, contribuindo para estratégias mais precisas de manejo clínico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104114>

ID - 34

AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DO GENE PADI4 EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME

JP Alcântara Fonseca^a, C Rufato Carminati^a, F Bernadeli de Vito^a, H Moraes de Souza^a, DP Magalhães^a, PC Bernardes Valize^b, L Silva Cardoso^b, PR Juliano Martins^b, SC Sato Vaz Tanaka^a

^a Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brasil

^b Fundação Hemominas, Uberaba, MG, Brasil

Introdução: A doença falciforme é uma hemoglobinopatia hereditária marcada por anemia hemolítica crônica, isquemia tecidual e inflamação sistêmica. Os neutrófilos são capazes de formar armadilhas extracelulares que desempenham importante contribuição para o estado inflamatório crônico da DF. A enzima PAD4, codificada pelo gene PADI4, é uma proteína expressa em granulócitos, sendo essencial para o processo de formação das NETs e, por consequência, de suma importância para a resposta inflamatória e imunológica. **Objetivos:** Investigar a expressão do gene PADI4 em crianças com doença falciforme. **Material e métodos:** Este projeto foi aprovado pelo