

cálculo das frações de Hb no VARIANT. A observação de que o gráfico e as frações de Hb permaneceram inalterados nos pacientes que não usavam o Voxelotor indica que as condições de incubação por si mesmas não afetam a amostra, sugerindo que a temperatura influencia apenas na interação do Voxelotor com a Hb. Já para o PREMIER, que apresenta o pico interferente isolado, a incubação não seria necessária, sendo possível utilizar o valor do pico HbS-Vox como forma de acompanhamento da adesão ao tratamento e evolução do paciente. **Conclusão:** Após longos períodos sem inovação terapêutica para a doença falciforme, temos o surgimento de novas drogas, algumas ainda em linha de pesquisa clínica, para melhorar os eventos agudos e danos crônicos causados pela doença. Entretanto, devemos sempre trabalhar em conjunto da assistência clínica com a rede de apoio de análises clínicas para identificarmos as possíveis relações e interferências dos medicamentos nos resultados laboratoriais. Nesse trabalho podemos observar que laboratório pode ser utilizado como uma ferramenta para a inferir a adesão do paciente ao uso do medicamento em questão.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.131>

INVESTIGAÇÃO DO ESTRESSE E DA DIFERENCIAÇÃO ATÍPICA DAS CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS PROMOVIDOS PELA HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Y Teixeira ^{a,b,c}, J Milhomens ^a, JPC Rosario ^{a,b}, C Bonaldo ^a, P Palma ^a, DT Covas ^{a,b}, S Kashima ^{a,b}

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

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

^c Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

A hidroxiureia (HU) é usada para aumentar os níveis de hemoglobina fetal, reduzindo complicações como vasclusão, hemólise e inflamação na anemia falciforme (AF). No entanto, a HU interfere na função das células-tronco e progenitoras hematopoéticas (CTPHs), o que pode limitar o sucesso de transplantes e terapias gênicas curativas. Considerando a falta de estudos na caracterização detalhada das CTPHs na AF, este estudo investigou a integridade imunofenotípica das CTPHs circulantes em pacientes com AF tratados (HU = 10) ou não tratados com HU (CT = 7), e analisou a diferenciação e proliferação das colônias de CTPHs em outros 5 pacientes com AF (HU = 3 e CT = 2). Para isso, as células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de pacientes e doadores saudáveis (DS, n = 5) foram isoladas e analisadas por

citometria de fluxo usando um painel de anticorpos específico para CTPHs, mais as moléculas CD49d e CD235a. Para cultura, 60 células foram selecionadas a partir da gate de CD34: sorting single cell, em uma placa de 96 poços e $1,7 \times 10^3$ por sorting convencional, em uma placa de 24 poços, numa densidade de 210 células por poço. A proliferação, perfil de diferenciação, e intensidade média de fluorescência foram avaliadas ao fim de 20 dias de incubação. A análise estatística foi realizada com o teste de Kruskal-Wallis e o teste de Dunn ($p < 0.05$). Observou-se que a contagem total de células viáveis CD34⁺ é maior nos pacientes com AF, com o grupo tratado com HU apresentando a maior mediana. As células CD34⁺CD49d⁺ são mais numerosas nos grupos HU e CT em comparação com os DS. No compartimento de células tronco multipotentes (CTM), diferenças significativas na contagem de células foram encontradas entre os pacientes tratados com HU e os DS ($p < 0.01$). As CTMs CD49d⁺ são mais frequentes no grupo CT, enquanto as CD235a⁺ são mais prevalentes no grupo HU. Em relação às células-tronco hematopoéticas (CTH), os DS não apresentam essas populações no sangue periférico, indicando que a presença delas é característica da AF. A mediana de células CTHs positivas para CD49d e CD235a também é maior nos grupos HU e CT em comparação com os DS. No estudo de colônias, foi observado uma quantidade maior de colônias brancas do tipo granulócito-macrófago (CFU-GM) no grupo HU quando comparada ao grupo CT (ns), que apresenta uma prevalência de colônias vermelhas, como unidades formadoras de colônia-eritroide (CFU-E) e unidades formadoras de erupções (BFU-E) (ns). A presença do marcador de adesão celular e cinética hematopoética CD49d, em CTHs circulantes sugere uma hematopoiese ineficaz, visto que a expressão normal dessa molécula se dá na medula óssea. A coexpressão de CD235a e CD34 indica uma diferenciação celular acelerada, já que esse receptor é presente em progenitores já comprometidos com a linhagem eritroide. A HU também deve influenciar na proliferação e diferenciação das colônias, dado que nesse grupo houve um aumento no número de colônias brancas, uma provável resposta celular para o caráter citotóxico da droga. Esses resultados revelam uma heterogeneidade imunofenotípica nas CTPHs dos pacientes com AF e uma contribuição significativa da HU para essas alterações. Parte das células envolvidas na hematopoiese desses pacientes demonstra comprometimento da sua função, o que pode afetar a eficácia das CTHs na terapia gênica. **Financiamento:** FUNDHERP, CTC/FAPESP (2013/08135-2), FAPESP (2022/09643-0), INCTC/CNPq (465539/2014-9).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.132>

AVANÇOS E DESAFIOS NA TERAPIA GÊNICA PARA BETA-TALASSEMIA MAJOR: UMA REVISÃO DA LITERATURA

GB Ferreira ^a, BB Ferreira ^b, LER Chaer ^b

^a Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS), Brasília, DF, Brasil

^b Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Objetivos: A presente revisão teve como objetivo analisar os recentes progressos na Terapia Gênica (TG) para beta-talassemia major (BTM), que consiste em uma doença genética grave, resultando em deficiência da produção das cadeias beta da hemoglobina. Essa condição faz com que os pacientes tenham que passar por transfusões sanguíneas regulares, além de terapia de quelante de ferro, suplementação com ácido fólico ou, até mesmo, esplenectomia e transplante de medula óssea. Nesse contexto, a TG surge como uma alternativa para o tratamento desses pacientes. **Materiais e métodos:** Esse estudo se trata de uma revisão da literatura. As bases de dados utilizadas foram PubMed e Embase. Os termos utilizados para a busca foram “Thalassemia” e “Gene Therapy”. Foram encontrados 237 artigos nos últimos 10 anos, com restrição de pesquisa avançada em títulos, dos quais, após avaliação dos critérios de inclusão, 7 foram selecionados pelos autores para avaliação final. **Resultados:** Os estudos analisados indicam que a TG para BTM, especialmente por meio de vetores lentivirais, tem o potencial de revolucionar o tratamento dessa doença. Estudos pré-clínicos demonstraram a segurança desses vetores, com baixa toxicidade e sem riscos significativos de tumorigenicidade. Ensaio clínicos subsequentes mostraram a possibilidade de alcançar independência das transfusões sanguíneas recorrentes após a TG. Além disso, outras estratégias como a edição genética para ativar a produção de hemoglobina fetal, têm mostrado potencial para melhora dos resultados terapêuticos. Entretanto, desafios como o alto custo do tratamento e o risco de malignidades hematológicas secundárias permanecem. **Discussão:** Embora a TG para tratamento da BTM tenha se mostrado uma possibilidade futura, ainda há desafios importantes a serem superados. Um dos desafios que devem ser levados em consideração é a segurança do tratamento, que embora tenha sido comprovada em estudos pré-clínicos, ainda necessita de avaliação em ambientes clínicos. Outro fator importante é o custo da terapia, devido à sua alta complexidade de fabricação e comercialização os custos deste tratamento dificultam sua adoção em larga escala. Entretanto, é de suma importância que essas barreiras sejam sobrepostas, pois caso se faça uma comparação entre o futuro desses pacientes com a TG e o atual tratamento com transfusões regulares e a quelação de ferro irá se observar o alto ganho de qualidade e expectativa de vida desses pacientes. Os obstáculos serão vencidos com os avanços tecnológicos, como por meio do uso de vetores lentivirais, e com a colaboração entre desenvolvedores, autoridades reguladoras e prestadores de cuidados de saúde. **Conclusão:** A TG para BTM se apresenta como uma abordagem promissora, com potencial para transformar o tratamento dessa doença hereditária. No entanto, será necessário superar desafios relacionados à segurança a longo prazo das técnicas utilizadas, custo e acessibilidade. Assim, as estratégias futuras devem se concentrar em melhorar a eficácia da terapia para todos os genótipos da beta-talassemia, reduzir os custos e garantir que essas terapias sejam acessíveis a todos os pacientes que possam se beneficiar.

HEMATOPOIESE EXTRAMEDULAR INTRATORÁCICA NA DOENÇA FALCIFORME: RELATO DE CASO

IR Barbosa, YVS Oliveira, FA Silva, MFR Dezan,
TR Farina, RL Uliano, LS Lopes, JF Lopes,
BL Souza, ALBL Marinho

Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão
Preto, SP, Brasil

Introdução: A hematopoiese extramedular é um fenômeno compensatório em resposta à incapacidade da medula óssea de atender a demanda física. O fígado e o baço são os sítios mais acometidos nesse processo, no entanto, qualquer órgão pode estar envolvido. Frequentemente, a formação de tumores hematopoiéticos está associada à talassemia, mas também foram descritos casos em pacientes com anemia falciforme, mielofibrose e policitemia vera. **Objetivo:** : Descrever o diagnóstico e manejo de Hematopoiese extramedular intratorácica na doença falciforme no serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. **Relato:** Paciente, sexo masculino, 49 anos, portador de anemia falciforme (SS) com histórico de crises vasoclusivas e uso irregular de hidroxiureia, procurou atendimento visto quadro agudo de tosse e febre. Também, relatava parestesia em membros inferiores de caráter progressivo com evolução para perda de força bilateral nos últimos três meses. Ao exame neurológico apresentava redução de força (grau 4) em músculos extensores do quadril e hipopalestesia leve até nível dos joelhos. Durante investigação, exame de imagem evidenciou consolidação pulmonar e formações expansivas, mediastinais posteriores, paravertebrais, ao nível de T7 a T10, medindo 9,1 x 4,4 cm a direita e até 2,8 x 1,4 cm à esquerda. Vasos extra-durais proeminentes entre os corpos vertebrais de T8 e T10, determinando leve estreitamento do canal vertebral. Sugerindo hematopoiese extramedular. Diante do quadro sensitivo-motor, foi solicitado avaliação da Neurologia que descartou síndrome de compressão medular e seguirá investigação complementar de polineuropatia ambulatorial. Também foi avaliado pela equipe de cirurgia torácica que contra-indicou abordagem cirúrgica visto alto risco de sangramento. Sendo assim, paciente recebeu alta hospitalar após tratamento síndrome torácica aguda e continuou em regime de transfusão de troca crônica para melhor controle da doença de base. **Discussão:** Na doença hemolítica há proliferação exuberante da medula e a hematopoiese extramedular ocorre muito relacionada aos ossos regionais, sem foco no fígado e no baço. O acometimento torácico é raro e se manifesta sob a forma de massas lobuladas, com densidade de partes moles e tecido gorduroso, geralmente no mediastino posterior, paravertebrais e bilaterais. A presença de massas intratorácicas não costumam causar sintomas. No entanto, já foram descritos casos de compressão medular por ocupação do espaço peridural e hemotórax por invasão pleural. O diagnóstico é realizado através de exames de imagem, quando características radiológicas estão presentes associado a história clínica compatível. A biópsia pode ser dispensada por se tratar de tecido altamente vascularizado. O tratamento para hematopoiese extramedular intratorácica inclui hidroxiureia, transfusão sanguínea, radioterapia e remoção cirúrgica.