

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 Nacetilcisteína (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 Nacetilcisteína (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

remoção de ERO do meio intracelular induzido por DDS-NOH em leucócitos. Em eritrócitos, a NAC e o A. brasiliensis foram capazes de reduzir tal efeito. No estudo do ensaio cometa, a DDS-NOH ocasionou danos no DNA em leucócitos do sangue periférico, entretanto estes danos foram reduzidos quando tratadas com NAC e A. brasiliensis. Os resultados mostram que a DDS-NOH é capaz de induzir a formação de MetHb in vitro. No entanto, os antioxidantes utilizados no pré-tratamento foram eficazes na prevenção da formação de MetHb, reduzindo-a em mais de 20%. Além disso, tanto o pré-tratamento quanto o pós-tratamento com antioxidantes levaram a uma reversão parcial da MetHb induzida pela DDS-NOH. A eficiência da NAC na remoção de ERO intracelular em leucócitos indica seu potencial como agente de proteção celular. Além disso, tanto a NAC quanto o A. brasiliensis foram capazes de reduzir os danos no DNA causados pela DDS-NOH em leucócitos. Esses resultados sugerem que os antioxidantes podem ter um papel importante na prevenção e reversão dos efeitos adversos induzidos pela DDS-NOH, tanto a nível celular quanto molecular. Os antioxidantes apresentaram potenciais terapêuticos na prevenção da MetHb e no dano em DNA induzido por DDS-NOH in vitro, sendo a NAC mais eficaz, isso sugere que novos estudos sejam realizados sobre a temática.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.2125>

AVALIAÇÃO DA ADESAO AO TRATAMENTO DE PACIENTES COM HEMOFILIA INSERIDOS NO PROGRAMA DE PROFILAXIA – AGENDAMENTO DO ATENDIMENTO FARMACÊUTICO

CLREG Vieira, FLO Freesz, NCS Paula

Fundação Hemominas (FH), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: A Hemofilia é um distúrbio na coagulação ocasionada pela deficiência do Fator VIII (hemofilia A) ou do Fator IX (hemofilia B). Caracteriza-se por sangramentos intra-articulares (hemartroses), hemorragias musculares ou em outros tecidos ou cavidades e pode surgir espontaneamente ou após traumas, a depender da gravidade da doença. O tratamento é pela reposição do Fator da Coagulação deficiente, podendo ser sob demanda – no momento do sangramento - ou profilático. O Programa de Dose Domiciliar (DD) oferece aos pacientes o Fator para tratamento no domicílio, garantindo rapidez no acesso a medicação. A Profilaxia consiste no uso regular do fator para mantê-lo em níveis ideais e prevenir os sangramentos, podendo ser classificada em Primária, Secundária, Terciária de curta ou longa duração e/ou intermitente (periódica ou de curta duração). Em Minas Gerais, a Fundação Hemominas é referência no tratamento da doença. O Hemocentro de Juiz de Fora tem cadastrados 95 pacientes com Hemofilia A e 30 com a B. Deste total, 60 fazem Profilaxia e/ou Dose Domiciliar de Urgência. A dispensação do Fator, para uso no domicílio, é mensal e por demanda espontânea, quando o paciente, responsável, ou representante da Secretaria Municipal de Saúde - SMS comparece ao Hemocentro para buscar. No que tange a Profilaxia, a adesão ao tratamento é

essencial para o alcance dos objetivos aos quais ela se propõe – garantir uma vida sem sangramentos. Existem instrumentos instituídos para acompanhar a adesão. Um deles é o Diário de Infusão, que possibilita visualizar como o paciente faz uso da medicação – data e horário da infusão - além do motivo: dose profilática, tratamento de continuidade ou intercorrência. Para complementar, a Assistência Farmacêutica propõe implantar o agendamento da dispensação dos Fatores para, nesse momento, o Farmacêutico avaliar os dados contidos no Diário, as possíveis dificuldades encontradas pelo paciente no período, intercorrências, sanar dúvidas e conferir a devolução dos materiais – frascos utilizados e perfuro cortantes. **Objetivo:** Avaliar a adesão dos pacientes ao tratamento, assim como auxiliar a Farmácia na organização da dispensação dos Fatores garantindo qualidade e segurança nos tratamentos. **Público alvo:** Pacientes que realizam tratamento de Profilaxia no domicílio. **Metodologia:** A proposta de atendimento por agendamento será apresentada aos pacientes através de reunião, on-line e/ou presencial, para explicar o novo fluxo e relembrar as orientações do Ministério da Saúde sobre a dispensação de Fator para o domicílio. A partir daí, será implantada, pela Assistência Farmacêutica, a agenda com a marcação das dispensações e atendimentos aos pacientes. Ao acolher o paciente, responsável ou profissional da SMS, o Farmacêutico receberá o material devolvido e avaliará a adesão ao tratamento, buscando potencializá-la. Quando identificar algum paciente com dificuldade na adesão e/ ou no tratamento, a equipe multiprofissional criará estratégias de intervenção para garantir o tratamento de qualidade. **Resultado:** O agendamento possibilitará a avaliação da adesão à Profilaxia com o intuito de potencializá-la, impactando diretamente na melhoria da sua qualidade de vida. Propiciará, também, a organização da Farmácia e maior agilidade na liberação do Fator até o domicílio.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.2126>

HEMOBRÁS: MEDICAMENTOS QUE SE TRADUZEM EM QUALIDADE DE VIDA

RG Bastos, ES Silva, RCA Aguiar, AO Quadros, GA Nascimento, GES Silva, LA Dantas, FB Monteiro, MPR Lima, SM Oliveira

Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás), Recife, PE, Brasil

Introdução: A Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás) é uma empresa pública vinculada ao Ministério da Saúde (MS). Tem a missão de pesquisar, desenvolver e produzir medicamentos hemoderivados e/ou obtidos por meio de engenharia genética com produção nacional para atender, prioritariamente, ao Sistema Único de Saúde (SUS). A Hemobrás trabalha para reduzir a dependência externa do Brasil no setor de derivados do sangue e biofármacos, ampliando o acesso da população a medicamentos essenciais à vida de milhares de pessoas com hemofilia, imunodeficiências, entre outras doenças. **Objetivos:** Descrever as principais atividades desenvolvidas pela Hemobrás e sua