

ID – 116

ANÁLISE DE MUTAÇÕES CLINICAMENTE ACIONÁVEIS NA COORTE BRASILEIRA DE DOENÇA FALCIFORME (REDS-III) E RETORNO DESTES ACHADOS SECUNDÁRIOS AOS PACIENTES

V Reis de Souza ^a, B Marcarini ^a, M Ozahata ^b,
CM Teixeira ^c, EC Sabino ^a, S Kelly ^d, B Custer ^d,
CL Dinardo ^e

^a Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^c Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^d Vitalant Research Institute, San Francisco, CA, United States

^e Fundação Pró- Sangue, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Doença Falciforme (DF) é a condição monogênica mais prevalente no Brasil, com alta morbidade. O estudo multicêntrico REDS-III reuniu dados clínicos, transfusionais e genômicos de 2.793 pacientes com DF atendidos em hemocentros de quatro estados brasileiros. A participação na iniciativa TOPMed (NHLBI) possibilitou o sequenciamento genômico completo desses indivíduos e a análise de variantes genéticas clinicamente acionáveis, conforme diretrizes do American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG SF v3.2). Essas variantes, associadas a síndromes de câncer hereditário, cardiopatias genéticas e doenças metabólicas, podem levar a intervenções clínicas importantes. No entanto, a devolutiva desses achados enfrenta desafios no Brasil, como escassez de serviços de aconselhamento genético, desigualdades regionais e barreiras socioculturais. Assim, é crucial ir além da identificação técnica das variantes e garantir uma comunicação eficaz, ética e sensível ao contexto do SUS e da realidade dos pacientes, promovendo uma medicina de precisão equitativa. **Objetivos:** Mapear variantes patogênicas e provavelmente patogênicas acionáveis em indivíduos com DF da coorte REDS-III, utilizando diretrizes do ACMG/AMP e recomendações ACGS; Confirmar as mutações identificadas por meio de sequenciamento de exoma em laboratório parceiro; Elaborar laudos clínicos e conduzir aconselhamento genético adaptado à realidade dos hemocentros participantes; Desenvolver e avaliar um fluxo de devolutiva que considere aspectos clínicos, socioeconômicos e culturais dos pacientes. **Material e métodos:** Estudo transversal com 60 pacientes da coorte REDS-III (2.793 indivíduos). O TOPMed realizou o sequenciamento genômico completo dos participantes. Para confirmação dos achados secundários acionáveis, foram feitas novas coletas e sequenciamento de exoma em plataforma Illumina. Variantes foram analisadas conforme ACMG/AMP 2015 e ACGS. Os resultados foram discutidos com os médicos dos hemocentros e foi realizado aconselhamento genético com os pacientes para orientações

clínicas personalizadas. **Resultados:** Dos 2.793 participantes da coorte, 60 apresentaram variantes acionáveis. Dois haviam falecido antes do início do estudo (um com causa relacionada ao gene alterado). Dos 58 restantes, foi possível contatar 40 para nova coleta e confirmação genética. Durante o estudo (2024–2025), dois pacientes faleceram por causas relacionadas à DF. Entre os 40 pacientes com variantes confirmadas, foram identificadas alterações em genes ligados a câncer (ex: BRCA1/2, PALB2), cardiopatias (ex: PKP2, MYH7) e doenças raras (BTD, GAA, ATP7B). As orientações clínicas incluíram seguimento especializado e medidas preventivas individualizadas. **Discussão e conclusão:** Este estudo em andamento revela o potencial e os desafios do retorno de achados secundários em DF. Casos especiais incluíram descoberta de síndrome rara fora da lista oficial da ACMG, levantando novas reflexões éticas e clínicas. O projeto avança na construção de uma medicina de precisão mais acessível e prática, conectando ciência, clínica e impacto social.

Referências:

Miller DT, et al. ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: A policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2023;25:100866.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104098>

ID - 488

ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME ATENDIDOS EM HOSPITAL TERCIÁRIO DO SUL DO BRASIL

DR Martins ^a, MdA Furlanetto ^a, LMdR Silla ^a,
JR Friedrichs ^b, EA Silvestre ^a, CC Astigarraga ^a

^a Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

^b Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul (SES-RS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A doença falciforme representa um grupo de hemoglobinopatias hereditárias monogênicas, caracterizadas pela presença da hemoglobina S, sendo a doença hereditária monogênica mais comum em escala global. É uma condição crônica multissistêmica que leva a um amplo espectro de complicações agudas e crônicas, impactando significativamente a qualidade de vida, e morbimortalidade dos pacientes. **Objetivos:** Analisar o perfil epidemiológico dos portadores da doença atendidos no Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a fim de compreender as características da referida população. **Material e métodos:** Realizado estudo observacional retrospectivo através de análise de prontuários eletrônicos e registros da farmácia de distribuição de hidroxiureia no sistema do hospital. Realizado levantamento dos dados como nome, idade, sexo, CID-10, uso de hidroxiuréia, quelação de ferro, profilaxia antibiótica e data da última avaliação. **Resultados:** Foram analisados os dados de 202 pacientes com doença falciforme atendidos no Serviço da instituição. O Serviço presta assistência a

aproximadamente 40% dos portadores da doença no Estado do Rio Grande do Sul, sendo a maioria residentes da região metropolitana (63,8%). A maioria é do sexo feminino (54,9%). A idade varia de 0 a 68 anos, com mediana de 28 anos, tendo apenas 3,9% dessa população mais de 60 anos. Todos os pacientes até 5 anos de idade realizam profilaxia antibiótica, preferencialmente com fenoximetilpenicilina. 13,8% dessa população realiza quelação de ferro. 96% dos pacientes utilizam hidroxiureia, a principal medicação modificadora de doença, dispensada pela COMEX por processo administrativo vinculado a Secretaria do Estado na instituição. **Discussão e conclusão:** A análise epidemiológica dos pacientes com doença falciforme do Estado atendidos no Serviço revela uma predominância de indivíduos jovens, do sexo feminino e residentes da região metropolitana. Os dados demonstram que atendemos uma parcela significativa da população do Estado. A hidroxiureia é usada em quase a totalidade da população estudada, o que garante o manejo mais adequado desta doença de acordo com guidelines internacionais. O percentual de uso de quelantes de ferro está de acordo com a literatura. Esses achados podem contribuir para o aprimoramento das políticas públicas e otimização em planejamento para melhor assistência aplicada a essa população.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104099>

ID - 1717

ANÁLISE IMUNOFENOTÍPICA DE LINFÓCITOS T DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME EM CRISE VASO-OCCLUSIVA

LCR Lisboa^a, JAC Campelo^b, NCT Belezia^c,
LS Oliveira^d, S Dias^c, AL Silva-Junior^b,
EV de Paula^b, AM Alle Marie^d, EC Cardoso^a

^a Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, Manaus, AM, Brasil

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

^c Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^d Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

Introdução: A anemia falciforme é causada por uma mutação de nucleotídeo único no gene da cadeia beta da hemoglobina, o que resulta em hemólise crônica e alterações reológicas nos eritrócitos. Essa hemólise libera fragmentos que ativam o sistema imunológico, levando à ativação de neutrófilos, monócitos, plaquetas e células endoteliais e favorece o desenvolvimento do processo de vaso-oclusão, que induz isquemia-reperusão, aumenta o estresse oxidativo e liberando radicais livres, perpetuando a inflamação. Consequentemente, os pacientes desenvolvem crises algícas agudas e inflamação crônica persistente. Sabe-se que os linfócitos T participam ativamente desse processo inflamatório por meio da produção de citocinas, e são importantes mediadores da imunidade. Entretanto, poucos estudam a dinâmica de subpopulações de células T no processo imunomodulatório da

anemia falciforme. **Objetivos:** Avaliar o perfil imunofenotípico das células T em pacientes com anemia falciforme em crise vaso-oclusiva. **Material e métodos:** Foram coletados 4mL de sangue periférico de 40 pacientes com anemia falciforme em estado estacionário e 37 em crise vaso-oclusiva (CVO), e destes, foi realizado o hemograma e imunofenotipagem. Foi utilizado um painel de anticorpos monoclonais para identificar subpopulações de linfócitos T e a aquisição foi realizada no equipamento FACS Canto II da BD. A frequência das células foi obtida pelo Software FlowJo v.10.8 e o armazenamento dos dados no programa Microsoft Excel 2010. A análise estatística dos dados foi realizada no programa GraphPad Prism v.8.0. **Resultados:** Nossos resultados demonstraram maior envolvimento da imunidade inata em pacientes falciformes na CVO através do aumento de leucócitos ($p=0.01$) e neutrófilos ($p=0.01$). Quanto à frequência das subpopulações de células T, não foi observada diferença significativa entre ambos os grupos. Durante o perfil de crise vaso-oclusiva, entretanto, foi observado que as subpopulações de células CD8+ apresentaram uma característica de imunomodulação, enquanto as CD4+ uma característica de imunoregulação, de forma a intermediar o perfil inflamatório observado. **Discussão e conclusão:** Embora o papel dos linfócitos T na imunidade celular seja bem estabelecido, a importância de suas subpopulações no desenvolvimento da CVO na anemia falciforme permanece pouco explorada. Nossos resultados sugerem que os linfócitos T exibem características distintas conforme o estado do paciente, dada sua responsabilidade na liberação de mediadores inflamatórios, ativação de vias de sinalização e modulação das respostas imunes inata e adaptativa. Contudo, observamos um aparente desequilíbrio na resposta imune. Isso sugere que as variações no estado clínico, não se restringem apenas às concentrações dessas subpopulações, mas podem refletir também na alteração de suas funcionalidades. A condição clínica dos pacientes com anemia falciforme pareceu não influenciar na concentração das subpopulações de células T CD4+ e CD8+, mas na sua funcionalidade em regular a quantidade de células CD8+ circulantes. Ainda assim, salientamos a necessidade de mais estudos, a fim de aprofundar-se de forma multiparamétrica na função das células T, bem como durante outras condições clínicas dos pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104100>

ID – 738

ANÁLISE PROTEÔMICA NA RETINA DE CAMUNDONGOS HBSS-TOWNES: IDENTIFICAÇÃO DE ALVOS PROTEICOS NA RETINOPATIA FALCIFORME

J Nicoliello Pereira de Castro^a,
AC Lima Camargo^a, AR Carvalho Monte^a,
J Dezordi Acacio^a, AC Rodrigues de Oliveira^a,
M Telles Salgueiro Barboni^b, AM Passos Liber^c,
DM Oliveira Bonci^d, F Ferreira Costa^a,
M Barbosa de Melo^a