ID - 2203

LUSPATERCEPTE: TRATAMENTO OPCIONAL PARA B -TALASSEMIA

N De Oliveira Maciel, L Ferreira Alves, AC Pierote Rodrigues Vasconcelos, V Socolowski Baltieri, A Bernardes Maciel, C Silva Cardoso, L Trotta Villar, LL Da Rocha Matos, G Pedrosa Nogueira Goequing, LK Alves da Rocha

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

Introdução: A β-talassemia é uma hemoglobinopatia hereditária caracterizada por eritropoiese ineficaz, anemia crônica e sobrecarga de ferro, resultante de mutações no gene HBB. Diante disso, os pacientes são classificados conforme a dependência transfusional, o que impacta diretamente na morbidade e qualidade de vida. O Luspatercepte, uma proteína de fusão que modula a via TGF-β, promove a maturação eritróide tardia e representa uma abordagem terapêutica inovadora. **Objetivos:** Este trabalho tem como objetivo revisar a eficácia dessa intervenção no manejo de pacientes com eritropoiese ineficaz. **Material e métodos:** Foi realizada uma revisão da literatura sobre o tema na base de dados PubMed a partir de janeiro de 2010. Foram utilizados os descritores "Luspatercept AND Ineffective Erythropoiesis in Thalassemia". A busca resultou em 22 artigos. Foram excluídos artigos de opinião, relatos ou séries de casos. Foram incluídos 8 artigos completos que abordaram o uso de luspatercepte em β-talassemia associado a desfechos clínicos. **Discussão e conclusão:** Em um ensaio clínico randomizado, 160 pacientes com β-talassemia foram avaliados quanto à elegibilidade, dos quais 145 foram randomizados para receber luspatercepte (n = 96) ou placebo (n = 49). A maioria dos participantes era do sexo feminino (57%), branca (60%) e apresentava níveis de hemoglobina (Hb) $\leq$ 10 g/dL. O desfecho primário foi alcançado por 77% dos pacientes no grupo luspatercepte, pois apresentaram aumento $\geq$ 1,0 g/dL na taxa de Hb, em contraste com nenhum paciente no grupo placebo (a diferença de risco comum foi de 77,1, com IC 95%: 68,7−85,5; $p < 0,0001$). Além disso, a proporção de pacientes livres de transfusão entre as semanas 1 e 48 foi significativamente maior com luspatercepte em comparação ao placebo (82,3% versus 44,9%; $p< 0,0001$). Reduções $\geq$ 33% na carga transfusional foram observadas em 21,4% dos pacientes tratados com luspatercepte versus 4,5% no grupo placebo ($p < 0,001$), e reduções $\geq$ 50% ocorreram em 7,6% versus 1,8%, respectivamente (RC [razão de chances] 4,52; IC 95%: 1,02−19,91). Ademais, a melhora na qualidade de vida foi evidenciada na performance física ao utilizar a pesquisa em saúde com a métrica do SF-36 ®v2 (31,1% versus. 16,5%; p = 0,024). Além do que os eventos adversos graves foram menos frequentes no grupo luspatercepte (12% versus. 25%), e não foram registrados eventos tromboembólicos ou óbitos. Os efeitos colaterais mais comuns com luspatercepte incluíram dor óssea (37%), cefaleia (30%) e artralgia (29%). Os achados deste estudo reforçam que o luspatercepte é uma abordagem terapêutica eficaz para pacientes com β-talassemia. O aumento dos níveis de hemoglobina aliado à redução da carga transfusional, evidencia sua capacidade de contornar a eritropoiese ineficaz. Além disso, o impacto positivo na qualidade de vida ressalta seu valor para muito além de parâmetros laboratoriais. Desse modo, tais resultados sustentam que o emprego do luspatercepte na prática clínica, pode reduzir a dependência transfusional e, por consequência, os riscos de sobrecarga de ferro, além de promover evidentes ganhos funcionais ao indivíduo. Diante dos resultados obtidos, o luspatercepte não traz apenas benefícios clínicos imediatos, mas também apresenta perspectivas promissoras para o futuro do tratamento da β-talassemia, uma vez que a continuidade das pesquisas poderá ampliar o leque de terapêuticas similares, ou até mesmo, promover o surgimento de novas terapias que advenham do uso do luspatercepte.

https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104159

ID – 739

MECANISMOS DE ESTRESSE OXIDATIVO E SINALIZAÇÃO SLIT2/ROBO1 NA RETINOPATIA FALCIFORME: EVIDÊNCIAS EM MODELO HUMANIZADO HBSS-TOWNES

ARC Monte [a], ACL Camargo [a], JNPd Castro [a], PPBd Mata [a], JD Acacio [a], ACRd Oliveira [a], FF Costa [b], MBd Melo [a]

[a] *Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

Introdução: A retinopatia falciforme (RF) é uma das complicações oculares mais relevantes da anemia falciforme (AF), caracterizada por vaso-oclusão na microvasculatura retiniana, levando à isquemia, degeneração tecidual e neovascularização patológica, com risco de perda visual irreversível. A hipóxia crônica desencadeia estresse oxidativo e inflamação, promovendo a expressão de mediadores pró-angiogênicos, como o Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF) e a ativação de enzimas antioxidantes, como o Superóxido Dismutase 2 (SOD2). Estudos também apontam o envolvimento da via Slit2/Robo1 na regulação da angiogênese em contextos de isquemia retiniana. **Objetivos:** Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo investigar a expressão gênica da via Slit2/Robo1 e do Sod2 na fisiopatologia da RF, utilizando camundongos humanizados HbSS-Townes. **Material e métodos:** Utilizamos fêmeas C57BL/6J (controles) e HbSS-Townes (N = 6/grupo), com 240 dias de idade. A função retiniana foi analisada por eletrorretinografia com o sistema UTAS-E3000. Foram avaliados parâmetros hematológicos e corpóreos. Após a caracterização fenotípica da AF e RF, o globo ocular foi coletado para avaliação morfológica retiniana através da coloração de hematoxilina e eosina. A imunohistoquímica foi utilizada para análise dos marcadores Hif2, Vegf, Slit2 e Robo1. As retinas foram

isoladas para quantificação da expressão gênica por RT-qPCR dos genes Hif2, Vegf, Slit2, Robo1 e Sod2. **Resultados:** O grupo HbSS-Townes apresentou sinais hematológicos e sistêmicos compatíveis com a AF, incluindo anemia, hemólise e esplenomegalia. A análise funcional da retina revelou redução nas amplitudes das ondas a e b no ERG, indicando disfunção visual. Alterações morfológicas foram evidenciadas por degeneração da camada nuclear interna e aumento da densidade vascular na camada de células ganglionares. A expressão gênica de Vegf ($p = 0,0051$) e Hif2 ($p = 0,0387$) indicando um microambiente retiniano hipóxico e pró-angiogênico. Adicionalmente, observou-se aumento na imunomarcação e expressão gênica de Slit2 ($p = 0,0010$) e Robo1 ($p = 0,0465$), além da superexpressão do gene Sod2 ($p = 0,0139$), sugerindo a ativação de vias relacionadas ao estresse oxidativo e à neovascularização patológica. **Discussão e conclusão:** Dessa forma, os dados apontam que o estresse oxidativo e a sinalização Slit2/Robo1 desempenham papéis relevantes na fisiopatologia da RF. A superexpressão do gene Sod2, associado à neutralização de espécies reativas de oxigênio, reforça seu papel como marcador de estresse oxidativo. Já a via Slit2/Robo1 pode contribuir para os mecanismos de neovascularização retiniana por modular a migração, proliferação e organização das células endoteliais, especialmente em contextos de hipóxia e estresse tecidual. Nossos resultados podem auxiliar na compreensão da fisiopatologia da RF e indicar possíveis alvos para intervenções terapêuticas.

Referências: Apoio financeiro: FAPESP (2019/18886-1); CNPQ (307352/2023-4, 140112024-0; 140198/2025-3); Capes (001).

https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104160

ID – 2679

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DISTINTOS EM RELAÇÃO AO GENÓTIPO NO DESENVOLVIMENTO DE OSTEONECROSE NA DOENÇA FALCIFORME

JF Zambianco, LAB Faria, TM Rocha, MJF Ramos-Reis, MS Figueiredo, SR Pires

Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A osteonecrose (ON) é uma complicação debilitante e de longo prazo da doença falciforme (DF), resultante da complexa interação entre a deformação das hemácias, a oclusão vascular e a resposta inflamatória, representando uma causa significativa de morbidade (1). **Objetivos:** Investigar a influência de diferentes genótipos da DF sobre a prevalência de ON e caracterizar os perfis laboratoriais associados ao risco dessa complicação, utilizando análise longitudinal. **Material e métodos:** Estudo de coorte retrospectivo com 307 pacientes de um centro de referência no Brasil. A associação entre genótipos e ocorrência de ON foi avaliada por modelo de regressão mista penalizada para efeitos individuais. Modelos multivariados foram aplicados para identificar fatores laboratoriais de risco. **Resultados:** A análise indicou que os genótipos da talassemia S-β ($S\beta^0$ e $S\beta^+$) apresentam risco significativamente maior de ON em comparação ao genótipo SS. Os pacientes com SS apresentaram 90% e 93% menos chance de desenvolver ON do que os com $S\beta^0$ e $S\beta^+$, respectivamente, o que contraria a visão tradicional de que o genótipo SS é mais grave em relação à manifestação de ON. Perfis laboratoriais distintos foram associados à ON: níveis elevados de hemoglobina nos genótipos SS e SC, e redução de leucócitos e neutrófilos nos genótipos SC e $S\beta^0$. **Discussão e conclusão:** Os achados sugerem que o genótipo influencia significativamente o risco de ON, com mecanismos fisiopatológicos distintos entre os subgrupos. A hiperviscosidade parece estar envolvida nos genótipos SS e SC, enquanto a inflamação pode ter maior papel nos genótipos SC e $S\beta^0$. Tais diferenças indicam que a gravidade da DF não é homogênea entre os genótipos no contexto da ON. Apesar das associações observadas, os modelos preditivos mostraram capacidade limitada para estimar o risco individual, o que indica a necessidade de variáveis adicionais para refinar a previsão clínica. Este estudo reforça o papel dos genótipos como moduladores do risco de ON na DF, com mecanismos distintos como hiperviscosidade e inflamação atuando conforme o perfil genético. A predição individual do risco segue sendo um desafio, e os exames laboratoriais utilizados mostraram-se insuficientes para esse fim. Estudos futuros devem incorporar biomarcadores avançados e dados mais complexos para permitir o desenvolvimento de modelos preditivos mais precisos e estratégias de manejo personalizadas.

Referências:

1. Adesina OO, Neumayr LD. Osteonecrosis in sickle cell disease: an update on risk factors, diagnosis, and management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019;2019:351-8.

https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104161

ID - 199

MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA ASSOCIADA A CARCINOMA METASTÁTICO - RELATO DE CASO

GPS Mota, AF Pedrão, CEdS Marçal, DdS Leme, FdO Moraes, L Rissi, RGC Goiato, ABGFd Mattos, A Gaidukas, CE Katayama, HL Neto, LB Zerlotti, LGR Dadamos, MIGd Silva, CH Dosualdo

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Introdução: Microangiopatia trombótica (MAT) é uma complicação rara, mas potencialmente grave, que pode ser associada a neoplasias. Clinicamente, caracteriza-se por anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia e sinais de lesão de órgão-alvo, como rins, pulmões ou sistema nervoso