

Loggetto SR, et al. Guidelines on sickle cell disease: secondary stroke prevention in children and adolescents. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular guidelines project: Associação Médica Brasileira – 2022. Hematology, Transfusion and Cell Therapy, [S.l.], v. 44, n. 2, p. 246–255, abr. 2022.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104060>

ID - 3011

#### VARIANTES GÊNICAS DO APOL1 EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA FALCIFORME E RETINOPATIA

FDCB Neto<sup>a</sup>, VN Suzart<sup>a</sup>, MJSD Santos<sup>a</sup>, DCDA Oliveira<sup>b</sup>, MS Gonçalves<sup>c</sup>, JRD Ferreira<sup>a</sup>, EV Adorno<sup>a</sup>, WLC Dos Santos<sup>c</sup>, GG de Sá Oliveira<sup>c</sup>, VBF Lima<sup>c</sup>, CG Barbosa<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

<sup>b</sup> Hospital de Olhos Humberto Castro Lima, Salvador, BA, Brasil

<sup>c</sup> Instituto Gonçalo Moniz – FIOCRUZ, Salvador, BA, Brasil

**Introdução:** O termo Doença falciforme (DF) refere-se a um conjunto de desordens hemoglobínicas caracterizadas pela alteração no gene da cadeia da globina beta, formando uma hemoglobina mutante denominada HbS em homozigose ou heterozigose com outras variantes. Sua fisiopatologia é complexa e envolve manifestações clínicas heterogêneas, afetando múltiplos órgãos e sistemas (SUNDD et al., 2018). A retinopatia é uma complicação clínica comum da DF, caracterizada pela oclusão de pequenos vasos sanguíneos da retina, sendo a retinopatia proliferativa a forma mais grave da doença, na qual ocorre neovascularização em resposta à hipóxia na retina (FEROZE e AZEVEDO, 2019). A nefropatia falciforme também é uma complicação comum nesta população e, devido a similaridade anatômica dos rins e dos olhos, dois órgãos compostos majoritariamente por microvasculatura, acredita-se que a ocorrência destas duas condições podem estar relacionadas (YAWN et al., 2014). As variantes de risco do gene APOL1 (G1 e G2) decorrem de polimorfismos gênicos associados ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças renais. Essas variantes apresentam maior frequência na população africana e afrodescendente e sua presença em indivíduos com DF está associada a uma maior progressão de doenças glomerulares nesta população (ALLADAGBIN, 2020). **Objetivos:** Investigar a associação das variantes gênicas do APOL1 com retinopatia em indivíduos com doença falciforme. **Material e métodos:** Foi realizado um estudo de corte transversal com 38 indivíduos cujos dados clínicos foram obtidos por consulta ao prontuário médico e aplicação de questionário aos pacientes. O sequenciamento gênico foi realizado para identificação das variantes do APOL1, conforme método de Sanger. As análises estatísticas foram realizadas nos softwares Graph Pad Prism 3.0 e SPSS versão 10, considerando significância de  $p < 0,05$ . **Resultados:** Dentre os 38 indivíduos, 12

(31,6%) eram do sexo masculino e 26 (68,4%) do sexo feminino, com a idade variando dos 5 aos 66 anos (média  $39 \pm 17$ ). Com relação ao genótipo da DF, 26,3% eram do genótipo SS e 63,2% do SC. A retinopatia acometeu 63,2% dos indivíduos, sendo observada na sua forma proliferativa em 31,6% deles. A ocorrência da variante G1 do gene APOL1 foi observada em 28,9% dos pacientes e sua presença não esteve relacionada com a ocorrência de retinopatia nesta população ( $p = 0,9$ , IC 95%), nem com sua maior gravidade ( $p = 0,9$ , IC 95%). **Discussão e conclusão:** O estudo demonstra que apesar da grande prevalência das variantes de risco do APOL1 em indivíduos com DF, não houve relação entre a presença dessas variantes gênicas com a ocorrência e gravidade da retinopatia nesta população.

#### Referências:

Alladagbin DJ. Association between APOL1 risk variants and hemoglobin variants with progression of glomerular diseases in Bahia. 178 f.il. Tese (Doutorado em Patologia) – Universidade Federal da Bahia. Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2020.

Feroze KB, Azevedo AM. Retinopathy Hemoglobinopathies. In: StatPearls.TreasureIsland(FL): StatPearls Publishing; 2019. Pecker LH, Lanzkron S. Sickle Cell Disease. Ann Intern Med. 2021;174:ITC1-ITC16. Jan, 2021.

Sundd P, et al. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. Annu Rev Pathol. 2019 Jan 24;14:263-292. Out, 2018.

Yawn BP, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. Jama. 312.Out, 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104061>

#### DOENÇAS DA SÉRIE VERMELHA: ANEMIAS CARENCIAIS, HEMOCROMATOSE E PORFIRIA

ID - 3071

#### A HIPERFERRITINEMIA ASSOCIADA ÀS MUTAÇÕES DO GENE HFE NO BRASIL.

ACP Flausino<sup>a</sup>, TF Ribeiro<sup>a</sup>, CRB Domingos<sup>a</sup>, A Lorenzetti<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, São José do Rio Preto, SP, Brasil

<sup>b</sup> Hemocentro de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil

**Introdução:** O ferro tem papel fundamental na funcionalidade dos tecidos, sendo adquirido na alimentação e absorvido pelas células intestinais. Agrupa-se na forma de ferritina, que pode ser utilizada como parâmetro para avaliar o nível de ferro intracelular. A hiperferritinemia pode estar associada a patologias genéticas como a hemocromatose, doença autossômica recessiva com a maioria dos casos relacionados às mutações do gene HFE, com três polimorfismos mais frequentes no Brasil, H63D, S56C e C282Y. **Objetivos:** Investigar a relação entre os polimorfismos no gene HFE e a hiperferritinemia. **Material e métodos:** Para atestar a relação entre a

hiperferritinemia com as mutações do gene *HFE*, é necessário analisar os parâmetros de ferritina por ensaio imunoenzimático (Biotec Laboratories Ltd, Ipswich, Reino Unido). Nesse estudo serão utilizadas 100 amostras de sangue de pacientes com hiperferritinemia. As amostras passaram por extração de DNA *salling-out* e, posteriormente, serão investigadas a presença das mutações *H63D*, *S65C* e *C282Y* por reação em cadeia da polimerase, seguida de análise de restrição de polimorfismo de fragmento único (PCR-RFLP). **Resultados:** Foram analisadas 47 amostras para a presença dos polimorfismos e a quantificação dos níveis de ferritina. Todos os pacientes apresentaram valores elevados, sendo esperados 200  $\mu\text{g/L}$  para mulheres e 300  $\mu\text{g/L}$  para homens. O grupo foi composto por 15 mulheres (31,9%) e 32 homens (68,1%), com idades entre 20 e 87 anos, com média de 58,6 anos. A média de ferritina para mulheres foi de 1684,7  $\mu\text{g/L}$  e de homens 1811,0  $\mu\text{g/L}$ . Foi realizado o *Teste Exato de Fisher* para analisar a associação de sexo e idade com as mutações, e teve-se que não há associação entre eles ( $p = 1$ ). Foram analisados 188 alelos e obteve-se que para *H63D* foram identificados 24 heterozigotos e 11 homozigotos mutantes, para *S65C*, 4 heterozigotos e 2 homozigotos mutantes e *C282Y*, 5 heterozigotos e 4 homozigotos mutantes. Os indivíduos que portadores de pelo menos uma das mutações possuem hiperferritinemia com média de 1921,5  $\mu\text{g/L}$ . As médias de ferritina para *H63D* foram de 1966,2  $\mu\text{g/L}$ , *C282Y* de 1600,6  $\mu\text{g/L}$  e *S65C* de 1091,2  $\mu\text{g/L}$ . O teste estatístico ANOVA ( $p = 0,05$ ) foi realizado para relacionar a presença das mutações com os valores de ferritina. Ambas as mutações tiveram resultados significativos ( $p < 0,01$ ). **Discussão e conclusão:** Médias elevadas de ferritina foram encontradas em homens para as mutações *H63D* e *C282Y*, o que sugere uma maior predisposição à sobrecarga de ferro neste grupo. A mutação *H63D* foi mais frequente e com valores de ferritina, tanto em homens quanto em mulheres, indicando maior propensão à sobrecarga de ferro. Devido as mulheres perderem ferro durante a menstruação e gravidez, foi observado menores níveis de ferritina, o que pode influenciar nos sintomas clínicos da doença. As mutações analisadas apresentam elevados valores de ferritina, sendo a *H63D* com os maiores valores e recorrência. Os homens têm maior presença de mutações e valores de ferritina em relação a mulheres.

#### Referências:

Este trabalho contou com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo n° 2025/03124-0.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104062>

ID – 2833

#### AÇÃO TERAPÊUTICA DO GIVOSIRANA NO TRATAMENTO DA PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA: REVISÃO SISTEMÁTICA

JV Macedo da Cunha, L Ferreira Alves,  
M Prisco de Souza, V Cavalcante Monici,  
AC Pierote Rodrigues Vasconcelos,  
N de Oliveira Maciel, A Bernardes Maciel,

L Lourenço da Rocha Matos,  
GL de Souza Cordeiro, LK Alves da Rocha

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

**Introdução:** A porfiria intermitente aguda (PIA) é o subtipo mais prevalente da porfiria hepática aguda (PHA), associada à deficiência parcial da enzima porfobilinogênio deaminase (PBGD). O tratamento convencional dos ataques agudos inclui a administração intravenosa de hemina, analgésicos e monitorização clínica. A aprovação do givosirana pela Food and Drug Administration (FDA) em 2019 e sua adoção subsequente em outros países, incluindo o Brasil em 2020, transformou o manejo da doença, reduzindo a frequência de crises e a necessidade de hemina profilática. **Objetivos:** Este estudo visa comparar a eficácia e segurança do givosirana em curto e longo prazo, com base em estudos intervencionistas e observacionais. **Material e métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura seguindo as diretrizes PRISMA nas bases PubMed, Embase, Scopus e Web of Science, utilizando os descritores "Acute Intermittent Porphyria", "Acute Hepatic Porphyria" e "Givosiran". Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte em português ou inglês. Após a desduplicação dos artigos e exclusão de artigos de revisão e artigos originais cuja população principal do estudo não fosse de pacientes com diagnóstico de PIA, restou somente quatro estudos selecionados para análise. **Discussão e conclusão:** O principal estudo analisado foi o ENVISION, um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e multicêntrico, que incluiu 94 pacientes (48 no grupo givosirana e 46 no grupo placebo). Após seis meses, o grupo givosirana apresentou uma média anual de crises significativamente menor (3,2; IC 95%: 2,3–4,6) em comparação ao placebo (12,5; IC 95%: 9,4–16,8), representando uma redução de 74% ( $p < 0,001$ ). Ademais, 50% dos pacientes no grupo givosirana permaneceram livres de crises, versus 17% no placebo. Observou-se também redução significativa nos níveis urinários de ácido delta-aminolevulínico (ALA) e porfobilinogênio (PBG) (86% e 91%, respectivamente;  $p < 0,001$ ). O grupo givosirana apresentou ainda diminuição no uso de hemina e opioides e melhora na avaliação subjetiva da doença. Em relação à segurança, 90% dos pacientes tratados com givosirana relataram eventos adversos (EAs), frente a 80% no grupo placebo. Os EAs mais frequentes foram reações no sítio de injeção, náusea, insuficiência renal por redução da taxa de filtração glomerular, rash cutâneo, elevação de alanina-aminotransferase (ALT) e fadiga. Esses achados foram corroborados por um estudo de fase 1, que avaliou doses entre 0,035 e 5 mg/kg/mês. A dose de 2,5 mg/kg/mês apresentou melhor equilíbrio entre eficácia (redução de ALA e PBG) e perfil de segurança. Na continuidade do ENVISION, com seguimento de até 30 meses, os pacientes que continuaram a receber givosirana mantiveram uma média anual inferior a uma crise e níveis urinários persistentemente baixos de ALA e PBG. Aqueles originalmente alocados no grupo placebo apresentaram reduções semelhantes após o início do givosirana, reforçando a eficácia sustentada do tratamento. O tratamento mensal com givosirana em pacientes com PIA demonstrou eficácia robusta, evidenciada pela redução significativa na frequência de crises, uso de hemina e opioides, e dos níveis urinários de ALA e PBG. Embora tenha sido observada uma taxa