

redução dos níveis desse transcrito no início do processo de diferenciação, se mantendo baixa até o final do experimento. C1+ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> apresentou os níveis mais altos de transcritos de NRF2, KEAP1 (D0) e YWHAQ (D2 e 4); já o tratamento C2+ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (D2) observou-se aumento de FOXO3 e MST1, com diminuição de YWHAQ e NRF2. As análises multivariadas de grau de associação entre os níveis de transcritos dos genes das enzimas antioxidantes, destacaram que a via Keap1-Nrf2-ARE apresentou maior contribuição com o padrão de expressão dos RNAm da PRDX1, SOD1 e CAT, enquanto a via MST1-FOXO3 parece estar mais associada com os transcritos de PRDX2 e TRX, em células eritroides K562. Estes resultados permitem a proposição de um mecanismo regulatório no qual a ERT modula a resposta adaptativa ao estresse oxidativo em células eritroide de forma período e dose-dependente. Assim, conclui-se que ERT apresentou uma ação citoprotetora em células eritroides K562, através da ativação dos fatores de transcrição FoxO3 e Nrf2, sendo que a via de sinalização redox Nrf2-ARE mostrou-se como a principal envolvida na homeostase redox, enquanto a via MST1-FoxO3 parece estar envolvida tanto na homeostase redox quanto na proliferação e diferenciação eritroide.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.043>

#### TECNOLOGIAS INOVADORAS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA FALCIFORME

VG Silva<sup>a</sup>, VMS Moraes<sup>a,b,c</sup>, MEP Silva<sup>b</sup>, FMB Lavra<sup>a</sup>, LAM Silva<sup>a</sup>, LEP Pereira<sup>a</sup>, DCL Jasmelino<sup>a</sup>, DWS Araújo<sup>a</sup>, EG Silva<sup>a,b</sup>, RN Bernado<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Ciências Humanas de Olinda (FACHO), Olinda, PE, Brasil

<sup>b</sup> Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

**Objetivo:** Desvelar os benefícios das tecnologias inovadoras de tratamento para a doença falciforme. **Material e método:** Revisão de literatura de natureza descritiva, através da busca nas bases de dados PUBMED e PMC. Os critérios de inclusão foram: Artigos disponibilizados na íntegra, publicados nos últimos seis anos, inglês ou português e com a temática escolhida. Critérios de exclusão: datas duplicadas e assuntos não condizentes com o tema. Descritores: Doença falciforme; Voxelotor; Crizanlizumabe. O estudo resultou em uma amostra total de seis (6) artigos selecionados: cinco (5) PUBMED, (um) 1 PMC. **Resultados:** O Crizanlizumabe, é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a interação da P-selectina com seu ligante IgG2 kappa, em altas doses, resultou em uma taxa mais baixa de crises vaso oclusiva relacionada a célula falciforme, uma menor incidência de eventos adversos em relação ao placebo, e a taxa média de crises por ano foi de 1,63 e com o Placebo 2,98, assim como o tempo médio para a primeira crise foi significativamente maior com o Crizanlizumabe do que com o Placebo. L-glutamina foi observado o aumento na concentração intracelular de NAD nas células falciformes,

aumentou de 47,5 para 72,1 nmol/mL e redox NAD de 47,2 para 62,1, contudo, o aumento da hemoglobina foi de Hb 8,5 mg/dL, para 8,7 mg. Já aprovado pela FDA, o Voxelotor, que por sua vez é um modulador de hemoglobina, em estudos pré-clínicos mostrou diminuir a polimerização da HbS de maneira dependente da dose. Desta forma, conclui-se que as novas descobertas para o tratamento da DF e seu principal sintoma mostram-se promissoras. A eficácia do uso do L-glutamina foi comprovada em relação às dores das vaso-oclusão, entretanto, foi insuficiente no aumento da hemoglobina. Por sua vez, o Voxelotor se destacou justamente atuando na hemoglobina, aumentando seu nível e melhorando a deformidade dos glóbulos vermelhos diminuindo a viscosidade do sangue. **Discussão:** As novas terapias medicamentosas encontradas nos artigos estudados mostraram-se bastante efetivas em pacientes com doença falciforme, evidência o benefício do uso do Crizanlizumabe para prevenção das crises vaso oclusivas e defende que este medicamento pode ser uma forma de tratamento definitiva para substituir o uso do hidroxiureia. O FDA aprovou a L-glutamina que é um amino-ácido necessário na produção da nicotinamida adenina, é um cofator nas reações de redução-oxidação no corpo, uma vez que o estresse oxidativo é um fator crítico na doença falciforme. O Voxelotor liga-se reversivelmente à hemoglobina, estabilizando o estado da hemoglobina oxigenada e prevenindo a polimerização da HbS, aumentando a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. **Conclusão:** As terapias avaliadas neste estudo demonstraram eficácia, cada uma de forma diferente e por este motivo é importante avaliar qual a mais indicada para o paciente pela avaliação clínica e laboratorial. A busca por novas opções de tratamento para pacientes com doença falciforme vem avançando. Um exemplo é a nova molécula, o Inclacumabe, mesmo mecanismo de ação do Crizanlizumabe, está sendo testada em um estudo fase 3 e a Terapia Gênica que é bem promissora. O Crizanlizumabe já está sendo testado no Brasil, contudo, agora está em trâmites na câmara o projeto de Lei 4208/21 que inclui o medicamento na relação de fármacos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.044>

#### ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO: UMA CATÁSTROFE PREVENÍVEL NA DOENÇA FALCIFORME?

BLR Santos<sup>a</sup>, FGDS Andrade<sup>b</sup>, GLD Santos<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Centro Infantil Boldrini, Campinas, SP, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade Maurício de Nassau (UNINASSAU), Petrolina, PE, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande, PB, Brasil

**Objetivos:** A doença falciforme (DF) é resultado de uma mutação, troca do ácido glutâmico pela valina na posição 6 do cromossomo que codifica as cadeias betas da hemoglobina, gerando hemoglobinas anômalas, com polimerização das mesmas, desidratando e hemolisando hemácias, lesando o endotélio, evoluindo com trombo-inflamação e hipóxia

tecidual. Nesse contexto trombo-inflamatório, órgãos altamente vascularizados, como o cérebro, sofrem isquemias e até atrofia. Complicações cerebrais como acidente vascular encefálico (AVE), ataque isquêmico transitório e infartos silenciosos são relativamente comuns e responsáveis por amplas perdas cognitivas. Seriam tais catástrofes preveníveis? **Material e métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa com os descritores *sickle cell disease*, *child* e *stroke* no *Pubmed*, consultadas atualizações do *UpToDate* e da Sociedade Americana de Hematologia, ASH. Foram selecionados 8 artigos entre os anos de 2012 a 2021. **Resultados:** O Doppler transcraniano (DTC) surgiu como poderoso preditivo de AVE na DF, com velocidade > 200 cm/s e presença de estenoses como importantes parâmetros. Caso o DTC venha alterado, inicia-se transfusões regulares (TR) por um ano, objetivando manter hemoglobina entre 9-11 g/dL e a hemoglobina S (HbS) menor que 30%. Passado esse período, caso DTC esteja normal e sem estenose na ressonância magnética (RM), as TR podem ser substituídas por hidroxiureia (HU) na dose máxima tolerada como profilaxia, reavaliando trimestralmente por DTC e/ou RM. Caso alterados, as TR devem ser, imediatamente, retomadas. **Discussão:** A triagem anual com DTC para HbSS e HbSBtalassemia dos dois aos dezesseis anos reduz em 90% os AVE preveníveis e a instituição precoce de TR pode reduzir em até sete vezes o risco de AVE até os 20 anos. A instituição de HU em casos selecionados em países subdesenvolvidos sem TR amplamente disponíveis funciona como neuroprotetor, melhorando a oxigenação e a função cerebral ao aumentar os níveis de hemoglobina e diminuir as velocidades cerebrais, mudando a história natural da doença, reduzindo a necessidade de TR e de suas inerentes complicações como aloimunização, sobrecarga de ferro, infecções e reações pós-transfusionais precoces e tardias. **Conclusão:** Diante do exposto, conclui-se que o DTC acrescido de HU na dose máxima tolerada no contexto de DTC normal ou TR são importantes profilaxias contra os catastróficos AVE na população pediátrica portadora de DF, garantindo-lhes preservação da função cerebral com consequente qualidade de vida.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.045>

#### TRIALS IN PROGRESS: THE THRIVE STUDIES EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY, AND LONG-TERM TREATMENT WITH INCLACUMAB, A P-SELECTIN INHIBITOR, IN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE

B Andemariam<sup>a</sup>, A Inati<sup>b</sup>, R Colombatti<sup>c</sup>, C Minniti<sup>d</sup>, C Brown<sup>e</sup>, M Hottmann<sup>e</sup>, S Gray<sup>e</sup>, C Hoppe<sup>e</sup>, F Montealegre-Golcher<sup>e</sup>, P Yue<sup>e</sup>

<sup>a</sup> New England Sickle Cell Institute, University of Connecticut Health, Farmington, United States

<sup>b</sup> Lebanese American University, Byblos and Beirut, Nini Hospital, Beirut, Lebanon

<sup>c</sup> Clinic of Pediatric Hematology Oncology, Department of Woman's and Child's Health, Azienda Ospedale – Università di Padova, Padua, Italy

<sup>d</sup> Albert Einstein College of Medicine, New York, United States

<sup>e</sup> Global Blood Therapeutics

**Objectives:** Sickle cell disease (SCD) is an autosomal recessive red blood cell (RBC) disorder caused by a single point mutation in the  $\beta$ -globin gene, resulting in the production of hemoglobin S. Hemoglobin S polymerization within deoxygenated RBCs contributes to hemolysis, vaso-occlusion, and end-organ damage. Additionally, abnormal hetero-cellular adhesive interactions between RBCs and endothelial cells, leukocytes, and platelets play a central role in triggering painful vaso-occlusive crises (VOCs) in patients with SCD. Inclacumab is a recombinant, fully human, monoclonal antibody directed against human P-selectin, a cell adhesion molecule produced by endothelial cells and platelets. Inclacumab interferes with the adhesion of sickle RBCs, platelets, and leukocytes to the endothelium by binding P-selectin and preventing P-selectin from binding to its ligands. This is the putative mechanism by which inclacumab may potentially reduce the incidence of VOCs. We aim to conduct 2 global, multicenter, phase 3 studies and an open-label extension (OLE) study to evaluate the safety and efficacy of inclacumab in individuals with SCD. **Materials and methods:** The THRIVE studies (THRIVE-131, THRIVE-132, THRIVE OLE) are being conducted in approximately 75 sites worldwide, including 13 sites in Brazil. Of the Brazilian sites, 2 are currently activated. THRIVE-131 (NCT04935879) is a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial in which 240 participants aged  $\geq 12$  years experiencing 2 to 10 VOCs in the previous 12 months will be randomized 1:1 to receive intravenous (IV) inclacumab or placebo every 12 weeks for 48 weeks. The primary endpoint is the rate of VOCs during the 48-week treatment period. THRIVE-132 (NCT04927247) is a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial in which 280 participants aged  $\geq 12$  years experiencing 2 to 10 VOCs in the previous 12 months will be randomized 1:1 to receive a single dose of IV inclacumab or placebo within 5 days of resolution of an index VOC that required admission to a healthcare facility and treatment with parenteral pain medication. The primary endpoint is the proportion of patients with readmission for a VOC within 90 days of randomization. After completion of their participation in THRIVE-131 or THRIVE-132, participants may enroll in THRIVE-133 OLE in which the long-term safety of inclacumab will be investigated. In THRIVE-133 OLE, participants will receive IV inclacumab every 12 weeks as long as the clinical benefit of treatment outweighs the risk and until access to inclacumab from an alternative source (eg, through commercialization or a managed-access program) becomes available. **Results:** Recruiting for both THRIVE-131 and THRIVE-132 began in October 2021 and is ongoing. **Discussion:** The THRIVE-131 and THRIVE-132 phase 3 studies will examine the efficacy of inclacumab in reducing the frequency of VOCs and readmissions due to VOCs, and the THRIVE-133 OLE study will examine the long-term safety of inclacumab in individuals with SCD. **Conclusion:** The phase 3 THRIVE studies are expected to provide valuable data on the safety and efficacy of inclacumab as a potential therapy