93

SUSCETIBILIDADE PARA FORMA SEVERA DA COVID-19 NA DOENÇA FALCIFORME: PREOCUPAÇÃO DE ALTO RISCO?

H.H.F. Ferreira[a], L.G.D. Medeiros[a], R.B.C. Fagundes[a], L.M.C. Vaz[a], D.S.A. Barbosa[a], A.C.D. Amaro[a], L.V.D. Reis[a], F.A.A.E.S. Júnior[b]

[a] *Universidade Potiguar (UnP), Natal, RN, Brasil*
[b] *Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil*

Objetivos: A doença falciforme (DF) é doença genética crônica e inflamatória caracterizada por anemia hemolítica, crises vaso-oclusivas e lesão endotelial de diversos órgãos. O surto da infecção pelo coronavírus, marcado por casos de síndrome respiratória aguda grave, alcançou níveis de emergência global–até ser declarada pandemia. O objetivo deste estudo foi avaliar por meio de revisão bibliográfica, a susceptibilidade a desenvolver formas graves da doença no contexto do paciente com anemia falciforme. **Material e métodos:** O trabalho foi realizado a partir de revisão bibliográfica sobre a temática nas bases de dados científicas PubMed, Medline e BVS. Foram incluídos artigos publicados no período de Dezembro/2019 a Julho/2020, com os seguintes descritores: "doença falciforme" (sickle cell disease), "COVID-19", "SARS-CoV-2" e "coronavírus". **Resultados:** A partir dos critérios de inclusão, foram encontradas 39 referências sobre o tema, das quais 8 foram selecionadas de acordo com a sua relevância para o trabalho. Todos os estudos tratavam-se de séries de relatos de casos, abordando em sua maioria um curso de doença geralmente leve ou moderada, com menor chance de intubação, admissão na UTI e óbito, porém com tempo de internação um pouco mais longo. **Discussão:** Em tese, quando comparados com a população em geral, pacientes com doença falciforme (DF) tendem a ser mais gravemente afetados por COVID-19 devido às suas morbidades crônicas preexistentes. Conforme foi constatado na pesquisa, devido a asplenia funcional, pressupomos que a doença pulmonar do COVID-19, associada a "tempestade inflamatória", possa precipitar uma Síndrome Torácica Aguda. Esta condição traz um alerta para a possibilidade de sobreposição da manifestação clínica de ambas patologias. Em dois estudos, foram observados pacientes que inicialmente chegaram ao departamento de emergência apresentando uma crise vaso-oclusiva típica, todavia o curso clínico de sua infecção por SARS-CoV-2 foi bastante suave. Apenas uma pequena porcentagem dos doentes adquirem pneumonia com probabilidade de causar hipóxia de demanda ventilação-perfusão. A anemia falciforme tem uma patogênese complexa que conduz a vaso-oclusão e hipercoagulabilidade, o que pode resultar em complicações graves e disfunção de múltiplos órgãos. Assim, é provável que pacientes COVID-19 com doença falciforme tenham um resultado pior do que pacientes sem essa comorbidade, mas necessita-se de mais evidências para confirmar isso. Por fim, nos perguntamos se o estado inflamatório crônico, hemolítico e anêmico da DF pode ter uma influência favorável, protegendo esta população de infecções graves por Covid-19. **Conclusão:** Embora seja pertinente compreender o paciente com doença falciforme como de maior suscetibilidade para formas graves de infecção pelo SARS-Cov-2, as evidências atuais são inconclusivas em estabelecer essa relação. Portanto, são necessários estudos posteriores para esclarecer e aprofundar as implicações da sobreposição dessas duas patologias no prognóstico desses doentes.

https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.094

94

SUTIMLIMAB, A COMPLEMENT C1S INHIBITOR, IMPROVES QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH COLD AGGLUTININ DISEASE: PATIENT-REPORTED OUTCOMES RESULTS OF THE PHASE 3 CARDINAL STUDY

M.M.O. Barros[a], A. Röth[b], W. Barcellini[c], T.H.A. Tvedt[d], Y. Miyakawa[e], D.J. Kuter[f], W. Hobbs[g], J. Su[h], X. Jiang[i], J.M. Arias[h], I.C. Weitz[i]

[a] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Department of Hematology, West German Cancer Center, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany*
[c] *Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy*
[d] *Section for Hematology, Department of Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway*
[e] *Thrombosis and Hemostasis Center, Saitama Medical University Hospital, Saitama, Japan*
[f] *Division of Hematology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, United States*
[g] *Sanofi, Waltham, United States*
[h] *Sanofi, Cambridge, United States*
[i] *Jane Anne Nohl Division of Hematology, Department of Medicine, University of Southern California–Keck School of Medicine, Los Angeles, United States*

Aims: Describe the effect of sutimlimab on patient-reported outcomes (PRO) as a measure of quality of life (QoL), as assessed in Part A of the Phase 3 Cardinal study (NCT03347396). **Methods:** Cardinal is an open-label, single-arm study in patients with Cold agglutinin disease (CAD). Part A evaluated the efficacy and safety of sutimlimab over 26 weeks. Patients with primary CAD and $\geq$ 1 blood transfusion in the prior 6 months were enrolled. Informed consent was provided. Sutimlimab was administered intravenously on Days 0 and 7, and biweekly thereafter. Patients weighing $<$ 75 kg or $\geq$ 75 kg received a 6.5 g or 7.5 g dose, respectively. Mean change from baseline in fatigue was assessed as a secondary endpoint using the Therapy-Fatigue (FACIT-F) scale at the treatment assessment time point (TAT; defined as the average of the values from Weeks 23, 25, and 26). Mean change from baseline for exploratory endpoints of QoL was assessed using the 5-level EuroQol 5 dimensions questionnaire (EQ-5D-5L) and the 12-Item Short Form Health Survey (SF-12). Results were

reported using descriptive statistics. **Results:** Patients with CAD in this study were characterized by abnormal baseline QoL measures consistent with conditions such as cancer and autoimmune disorders and demonstrated clinically meaningful improvements across all PROs measured after treatment with sutimlimab. Of 24 patients enrolled, 17 had evaluable FACIT-F values at the TAT. Improvements in FACIT-F score were observed by Week 1 and were maintained through Week 26. Mean (standard deviation [SD]) FACIT-F scores increased from 32.5 (10.6) at baseline (a score indicative of severe fatigue) to 44.3 (6.5) at the TAT, with an estimated mean (standard error) FACIT-F score increase of 10.9 (1.4). Clinically meaningful FACIT-F improvements (≥3-point increases) were achieved in ≥ 75% of patients (interquartile range: 5.0–15.5 points). Among the 16 patients evaluable for EQ-5D-5L, the mean (SD) increases in index and visual analog scale scores from baseline to Week 26 were 0.074 (0.185) and 16.8 (16.9), respectively. Mobility and usual activities domains had the greatest improvements. The mean (SD) increases in SF-12 physical and mental component scores from baseline to Week 26 were 5.37 (7.60) and 4.37 (10.02) points (n = 16), respectively. Improvements in all these QoL measures correlated with resolution of hemolysis, near-complete inhibition of CP activity, and rapid normalization of complement C4. **Conclusions:** The Phase 3 Cardinal study demonstrated that, in addition to the degree of anemia, CP activation with subsequent hemolysis plays a critical role as a driver of fatigue symptoms and poor QoL in patients with CAD. Treatment with sutimlimab, an inhibitor of complement C1s, resulted in rapid, clinically meaningful improvements in all PRO measures evaluated, further supporting the effectiveness of targeting the CP in the management of patients with this condition. Data first presented at EHA 2020, 11th-21st June 2020.

https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.095

95

TESTES IMUNOHEMATOLÓGICOS PARA DETECÇÃO DE ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR DROGAS

F.A.M. Oliveira[a], A.B.V.D. Santos[a], M.C.A. Olivato[a], F.E.M. Oliveira[b]

[a] *Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil*

Introdução: As anemias hemolíticas induzidas por fármacos são raras e de incidência desconhecida. Atualmente, estão associadas a cerca de 130 fármacos, sendo descritos quatro mecanismos distintos: formação de imunocomplexo, adsorção do fármaco, adsorção de proteína não imunológica e anemia hemolítica autoimune. O quadro de hemólise se apresenta em graus variados, desde casos leves e podendo chegar a casos fatais. Laboratorialmente, o paciente apresenta provas de hemólise positivas, teste de aglutinação direta (TAD) positivo, com forte intensidade de aglutinação (de 3 a 4 cruzes), e as pesquisas de anticorpos irregulares no soro e no eluato negativas. O presente relato traz um caso de paciente apresentando anemia hemolítica induzida por furosemida, confirmada pelos testes imunohematológicos. **Relato de caso:** EVS, 78 anos, hipertensa, diabética, renal crônica não dialítica, dislipidêmica, obesa, hipotireoidismo, Sd de Laurence-Moon, em uso de múltiplas medicações, encaminhada para avaliação devido a anemia sintomática e valor de hemoglobina em torno de 6, macrocítica e com RDW elevado. Realizado extensa propedêutica que evidenciou tratar-se de anemia hemolítica, coombs direto 4+, eluição negativa, pesquisa de antígenos irregulares negativa, descartados deficiências vitamínicas e outras causas de anemia. Realizado revisão de literatura sobre AHAI induzida por drogas, sendo identificadas a furosemida, isossorbida e hidralazida como potencialmente causadoras. Realizados testes imunohematológicos que identificaram como droga causadora a furosemida, a qual foi suspensa. Paciente evoluiu com melhora clínica e normalização do valor de hemoglobina em cerca de 30 dias após suspensão da droga. Discussão/relato dos testes: Foram realizados testes imunohematológicos para detecção de anticorpos fármaco-dependentes que reagem na presença do fármaco ligado covalentemente à membrana da hemácia e de anticorpos que reagem na presença do fármaco solúvel no plasma. Foram testados os fármacos hidralazina, furosemida e dinitrato de isossorbida, diluídos em soluções a 40 mg/mL e a 1 mg/mL. Em ambos os casos, o fármaco foi diluído em solução tampão PBS pH 7.3, incubados para melhor solubilização e posteriormente centrifugados. O sobrenadante foi exposto à solução contendo hemácia da paciente e um controle foi realizado com hemácias do grupo "O", fenótipo "rr". No segundo teste, foram utilizadas hemácias "O rr"preparadas em solução de baixa força iônica e concentração de 1%, expostas à solução do fármaco na concentração de 1 mg/mL e incubadas a 37° na presença do soro da paciente. No grupo controle, utilizou-se plasma do banco de sangue. A interpretação dos testes demonstrou ausência de reatividade nos testes relacionados aos fármacos hidralazina e dinitrato de isossorbida, bem como ausência de reação à furosemida no primeiro teste. Foi detectada uma reação 3+ envolvendo o soro da paciente e a furosemida na concentração de 1 mg/mL, com teste controle negativo, sendo possível interpretar a presença de anticorpos que reagem na presença do fármaco solúvel no plasma. **Conclusão:** Apesar do diagnóstico ser difícil, sendo raros os casos de suspeição clínica associados às dificuldades de padronização e disponibilidade de testes de imunohematologia para investigação de anticorpos dirigidos contra fármacos, tal prática deve ser incorporada à pratica clínica dada a possível morbimortalidade de AHIF e evolução favorável, caso a mesma seja diagnosticada.

https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.096