

das equações de estimar a taxa de filtração glomerular foi avaliada pelo coeficiente de Lin. A equação JSCCS-GFR teve uma melhor correlação com o padrão ouro (depuração de 51Cr EDTA) com um coeficiente de concordância de 0,64, e a equação que apresentou menor desempenho foi a MRDR com um valor de coeficiente de Lin de 0,31. Se evidenciou uma correlação linear forte entre idade e NIH Bayesian score com TFG, $p < 0,004$ e $p < 0,008$ respectivamente. Sem evidenciar-se correlação entre marcadores laboratoriais de hemólise, percentagem de hemoglobina Fetal e TFG. **Discussão:** As fórmulas utilizadas para a população geral têm pouca correlação com a TFG medida por 51Cr- EDTA na população do estudo, sendo evidenciado um melhor desempenho da fórmula específica desenvolvida pelo Grupo Jamaicano. A hiperfiltração foi identificada em 48% dos pacientes (TFGm $> 110 \text{ mL/min/1,72 m}^2$) com predomínio em indivíduos mais novos. Pacientes com maior idade apresentaram uma taxa reduzida de filtração glomerular e se associaram com um pior score prognóstico (NIH Bayesian score). **Conclusão:** A equação JSCCS-GFR teve o melhor desempenho para determinação da função renal em pacientes com doença falciforme e deve ser considerado o método de escolha nesta população. Deve ser considerada a medida com métodos diretos em situações clínicas que exijam controle mais rigoroso da função renal. As fórmulas desenvolvidas para a população geral tem menos correlação com a medida de 51Cr- EDTA, e destas MDRD tiveram pior desempenho. A redução da taxa de filtração glomerular está correlacionado com maior idade e com maior risco de morte estimado pelo NIH Bayesian score.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.025>

25

TERAPIA GÊNICA NA ANEMIA FALCIFORME: O ESTADO DA ARTE EM 2020



H.I. Paula, A.C.P.E. Oliveira, L.R. Miranda,
A.V.T.M.J. Pacheco, I.B. Rios, P.G.B. Tavares,
A.C.C. Batista, M.E.A. Santos, D.L.A.N.
Amorim, G.M. Gonzaga

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

Objetivos: Revisão bibliográfica, dos principais testes clínicos e discussão acerca da viabilidade tecnológica, custos e potenciais riscos do uso de terapias gênicas (TG) na anemia falciforme (AF). **Materiais e métodos:** Pesquisa na plataforma ClinicalTrials, usando as palavras-chave “sickle cell disease” e “gene therapy”, revisão bibliográfica utilizando plataformas de base de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico. **Resultados:** Foram encontrados 11 testes clínicos de TG em AF, sendo um observacional e os demais interventivos, dos quais 2 de fase 1/2 utilizando edição gênica e 8 utilizando a modalidade de transferência gênica; 1 de fase 3 e os demais de fase 1/2. As tecnologias empregadas nos estudos de transferência gênica foram a inserção por vetores lentivirais da globina β -A-T87Q, de gene anti-falcização β AS3, de shRNA repressor do gene BCL11A, de globina γ e de globina γ -G16D combinada a shRNA 734. Os estudos de edição gênica utilizam CRISPR-Cas9 para reduzir a atividade biológica de BCL11a. As drogas empregadas no condicionamento uti-

lizados foram bussulfano e melfalano. Resultados finais e preliminares dos estudos de fase 1/2 demonstram que as TGs são viáveis e seguras nos pacientes com AF. Os principais obstáculos, apontados pelos estudos, para a difusão das TGs são o custo elevado - cerca de 1.000.000 USD, apontado por um estudo - e toxicidade do regime mieloablativo. As evidências sobre eficácia dessa modalidade terapêutica na AF ainda são escassas. **Discussão:** Desde o princípio da investigação de TGs, as β -hemoglobinopatias foram consideradas alvos ideais por possuírem herança mendeliana. Apesar da descoberta precoce da etiopatogenia molecular da AF, os pacientes ainda dependem de tratamentos inespecíficos, sendo o Transplante de Células Tronco Hematopoéticas (TCTH) alogênico a única terapia potencialmente curativa existente, embora seja associada a complicações graves e seja dependente de doador HLA-compatível. A descoberta do papel protetor da hemoglobina fetal (HbF) contra a falcização e dos seus mecanismos regulatórios possibilitou estratégias terapêuticas como a inserção e expressão forçada da globina γ e o silenciamento de seu repressor, BCL11a. Outras estratégias consistem em inserir transgenes de globina β anti-falcizantes, como β -A-T87Q e β AS3. Muitos desafios técnicos foram enfrentados antes das etapas clínicas, tais como alcançar número adequados de células transgênicas no enxerto, presença multifocal de mutações inesperadas e exaustão das células tronco. A despeito dos riscos, a TG já é uma realidade na Europa, com vetores adenovirais aprovados para uso clínico. Entretanto, um paciente tratado com um vetor integrativo retroviral desenvolveu complicações graves causadas por mutagênese insercional. Embora os resultados finais e preliminares de estudos de fase 1/2 demonstrem segurança e viabilidade do uso de vetores lentivirais em CTHs, faz-se necessária a realização de estudos observacionais e de fase 3 para avaliar sua segurança e efetividade a longo prazo. **Conclusão:** Entende-se que a TG das hemoglobinopatias, embora difícil, é tecnologicamente viável, porém tem uma grande barreira financeira para sua implementação. Cogita-se que, caso demonstrada sua eficácia, as TGs seriam preferíveis ao TCTH alogênico, por compartilhar dos efeitos tóxicos mieloablativos, mas poupar o paciente da doença do enxerto contra hospedeiro e de necessidade de doador HLA compatível.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.026>

26

TROMBOSE ESPLÊNICA COMO PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO DE HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA



C.O. Borges, A.A. Garcia, A.L.J. Silva, C.R.
Camargo, G.M. Raitz, I. Garbin, J.C. Oliveira,
L.N. Farinazzo, M.S. Urzaki, N.F. Beccari

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

Objetivo: Relatar caso clínico de trombose abdominal espontânea cuja investigação culminou no diagnóstico de Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN). **Metodologia:** Os dados foram obtidos por meio de entrevista e revisão de prontuário, com autorização prévia do paciente. **Relato de caso:**

Masculino, 57 anos, admitido em janeiro de 2019 pela equipe da Cirurgia Geral do Hospital de Base da Fundação Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, com queixa de dor em andar superior do abdome. Durante a investigação, foi diagnosticada por angiotomografia trombose de veia esplênica. Solicitada avaliação da equipe da hematologia para orientação quanto à anticoagulação e à investigação de trombofilias. À avaliação, paciente relatou quadro de lesões dermatológicas semelhantes a foliculite, hiporexia, inapetência, febre vespertina, perda ponderal de 14 quilos em 5 meses (> 10% do peso corporal). Ao ultrassom de abdome, detectada esplenomegalia moderada (794 cm³) e baço acessório. Nos exames laboratoriais, apresentava anemia normocítica e normocrômica, leucocitose com neutrofilia e contagem plaquetária normal. A pesquisa de trombofilias hereditárias foi negativa. O valor da desidrogenase láctica (DHL) era 5 vezes maior que o limite superior da normalidade e motivou a pesquisa de clone HPN com resultado positivo, revelando perda total da expressão de CD55 e CD59 em 13% das hemácias e 95% dos granulócitos, caracterizando HPN tipo III. O paciente iniciou anticoagulação e uso de corticoide oral até obtenção de eculizumabe. Após início da terapia com o anticorpo monoclonal, houve melhora completa das queixas apresentadas no início do quadro. Atualmente encontra-se em vigência de tratamento, sem anemia ou elevação do DHL. **Discussão:** A investigação diagnóstica em trombozes de sítios não usuais inclui diversos exames laboratoriais, principalmente quando não há um fator adquirido facilmente associado como neoplasias, traumas ou cirurgias. No caso clínico, o valor elevado do DHL, associado a sintomas pouco específicos, suscitou a pesquisa para HPN, uma causa rara de falência da medula óssea, podendo cursar com anemia hemolítica, trombozes e citopenias. A expansão clonal de uma célula hematopoiética mutada que não expressa duas proteínas de membrana, CD55 e CD59, leva a ativação descontrolada do sistema complemento que além da hemólise maciça pode provocar ativação plaquetária e estimular vias de sinalização que ativam a coagulação, propiciando maior risco de trombose. A Trombose é a principal causa de morte entre os pacientes com HPN, e o local de maior ocorrência é abdominal, seguido por trombose de seio venoso. Raramente é a primeira manifestação da doença, mas ocorre em cerca de 40% dos pacientes sem tratamento. Acomete preferencialmente o território venoso. O risco de trombose é maior quando há mais de 60% de clones HPN no setor granulocítico. O Eculizumabe bloqueia a via final da ativação do complemento e diminui significativamente a ocorrência de hemólise e a predisposição a trombozes. Com a introdução desta terapia, houve aumento da expectativa de vida de 10 para 20 anos, comparável aos controles com a mesma faixa etária e comorbidades. **Conclusão:** O relato de caso ressalta a importância de investigar HPN em situações clínicas onde há associação de trombose em sítios não usuais, como abdominal, e elevação de DHL. A dosagem desta enzima é um teste laboratorial simples, facilmente acessível e pode trazer a luz essa hipótese diagnóstica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.027>

DOENÇAS DA SÉRIE VERMELHA: ANEMIAS CARÊNCIAIS, HEMOCROMATOSE E PORFIRIA

27

A PHASE 1/2 OPEN LABEL EXTENSION STUDY OF GIVOSIRAN, AN INVESTIGATIONAL RNAI THERAPEUTIC, IN PATIENTS WITH ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA



R. Marchi^a, L. Duarte^a, S. P^b, R. D^b, A. Ke^c, B. Hl^d, S. E^e, H. P^e, B. M^f, E. Al^a

^a Alnylam Brasil Farmacêutica Ltda, São Paulo, SP, Brazil

^b King's College Hospital, London, United Kingdom

^c University of Texas Medical Branch, Galveston, United States

^d Wake Forest University NC Baptist Medical Center, Winston-Salem, United States

^e Porphyria Centre Sweden, Centre for Inherited Metabolic Diseases, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

^f Icahn School of Medicine at Mt. Sinai, New York, United States

Goals: Acute intermittent porphyria (AIP) is a rare genetic disease caused by an enzyme deficiency involved in heme biosynthesis. Induction of 5-aminolaevulinic acid synthase 1 (ALAS1) leads to accumulation of toxic heme intermediates, 5-aminolevulinic acid (ALA) and porphobilinogen (PBG), resulting in potentially life-threatening, neurovisceral attacks and chronic symptoms. Givosiran, an investigational RNAi therapeutic, specifically targets ALAS1 to reduce ALA and PBG levels. Here safety and clinical activity of givosiran from the Phase 1/2 open-label extension (OLE) study is reported (NCT0294983). **Materials and methods:** A Phase 1 study evaluated the safety, tolerability, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of givosiran (NCT02452372). Part C of the study was conducted in AIP patients experiencing recurrent attacks and included clinical activity as an exploratory endpoint. Patients completing Part C were eligible to enroll in the Phase 1/2 OLE study. **Results and discussion:** As of April 19, 2019 (median time on study 24.7 months), givosiran administered at 2.5 mg/kg monthly robustly lowered ALA and PBG from baseline by >85% at 18 months in a sustained manner (median follow-up 19.8 months). Patients on givosiran had substantial mean reductions of >90% in annualized attack rate (AAR) and annualized hemin use, relative to Phase 1 Run-in. Serious adverse events (10) were reported in six patients, with one case of anaphylaxis assessed as definitely related to study drug. Adverse events occurring in more than three patients included abdominal pain, fatigue, injection site erythema, nausea, nasopharyngitis, headache, myalgia, diarrhea, injection site pruritus, and international normalized ratio increased. Seven patients had injection site reactions, all mild to moderate. No clinically significant laboratory changes were observed, including liver function tests. **Conclusion:** In an ongoing Phase 1/2 OLE study, givosiran has shown an acceptable safety profile and has been associated with marked and