

A UTILIZAÇÃO DO CRIZANLIZUMABE E DO VOXELOTOR NO TRATAMENTO DE ANEMIA FALCIFORME

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

Júlia Braggion Bonetti¹

Milton Rego de Paula²

RESUMO

A anemia falciforme constitui a alteração monogênica mais predominante no Brasil, a mesma é causada por uma mutação pontual nas cadeias globínicas configurando a presença da hemoglobina S, resultando na formação de drepanócitos. Os impactos dessa alteração são multissistêmicos, com manifestações clínicas heterogêneas que reduzem significativamente a expectativa de vida dos portadores da mutação. Entretanto, apesar dos impactos severos, os tratamentos para a anemia falciforme são escassos e inespecíficos. Devido a esse fato, este trabalho elaborou uma revisão bibliográfica narrativa como objetivo de descrever a patologia e avaliar a viabilidade da utilização dos fármacos Crizanlizumabe e Voxelotor como promissoras opções terapêuticas visando a redução dos impactos ocasionados pela anemia falciforme.

Palavras-chave: anemia falciforme; tratamento; Voxelotor; Crizanlizumabe.

ABSTRACT

Sickle cell anemia represents the most prevalent monogenic disorder in Brazil. It is caused by a point mutation in the globin chains, resulting in the presence of hemoglobin S and the formation of sickle-shaped erythrocytes (drepanocytes). The impacts of this condition are multisystemic, with heterogeneous clinical manifestations that significantly reduce the life expectancy of individuals carrying the mutation. Despite its severe consequences, treatments for sickle cell anemia remain scarce and nonspecific. Considering this, the present study conducted a narrative literature review aiming to describe the pathology and evaluate the feasibility of utilizing the drugs Crizanlizumab and Voxelotor as promising therapeutic options to mitigate the impacts associated with sickle cell anemia.

Keywords: sickle cell anemia; sickle cell disease; treatment; Voxelotor; Crizanlizumab.

¹ Graduanda do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

² Professor do Centro Universitário de Brasília – CEUB.

1 INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias constituem um grupo de alterações moleculares hereditárias presentes nos genes codificadores das moléculas de hemoglobina (Hb). Entre essas alterações genéticas destacam-se as que possuem origem mutacional simples ou complexa com consequências qualitativas, como alterações estruturais e consequentemente de função das cadeias globínicas, ou quantitativas, como redução do ritmo ou ausência da síntese de Hb. Intrínseca ao grupo de alterações estruturais, a de maior relevância para a saúde pública brasileira é a Anemia Falciforme (AF). Segundo o Ministério da Saúde, anualmente são diagnosticadas através do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) aproximadamente 3.500 crianças portadoras da AF (homozigose HbSS) e outras 200.000 crianças com traço falcêmico (heterozigose composta) (Zago; Falcão; Pasquini, 2013; BRASIL, 2022).

A anemia falciforme ou drepanocitose é um transtorno multissistêmico causado pela mutação em um único gene de herança autossômica recessiva que resulta na presença de hemoglobina S (HbS) que quando desoxigenada, polimeriza-se alterando a estrutura do eritrócito de formato bicôncavo discoide para o formato de drepanócitos ou “foices”. A presença de HbS em estado desoxigenado danifica a estrutura do eritrócito ocasionando também alterações reológicas, na expressão de moléculas de adesão, lesões na membrana plasmática, ativação do endotélio vascular e da cascata de coagulação, estresse oxidativo e hemólise, desencadeando uma sequência de eventos patológicos sistêmicos denominados crises falcêmicas que além de impactarem diretamente na qualidade de vida do portador da mutação, podem levar o mesmo a óbito, principalmente na segunda década de vida (Piel *et al.*, 2017).

Devido às altas taxas de prevalência e mortalidade, o diagnóstico pelo PNTN por meio do teste do pezinho, tornou-se obrigatório em todos os Estados da federação. A detecção precoce permite a rápida introdução do tratamento visando amenizar os impactos das crises falcêmicas e manifestações clínicas. As terapias mais adotadas consistem no uso da Hidroxiuréia (HU) e Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH), sendo esse o único que visa a cura do paciente. Entretanto, apesar da ampla adoção e eficácia comprovada da HU o mesmo não é um fármaco específico para o tratamento da AF e associado a esse fato destaca-se ainda a não responsividade de alguns pacientes ao tratamento com TCTH, tornando-se primordial o desenvolvimento de novas formas terapêuticas que abranjam com maior especificidade o quadro da patologia (Souza, 2016; BRASIL, 2018).

Atualmente, os dois mais promissores medicamentos sendo introduzidos como forma terapêutica para a drepanocitose são o Crizanlizumabe, um anticorpo de origem monoclonal que inibe as alterações multicelulares adesivas essenciais para que ocorra a vaso-oclusão, e o Voxelotor, um inibidor da polimerização da HbS, evitando a formação do drepanócito, prevenindo as síndromes hemofílicas (Pace *et al.*, 2020; BRASIL, 2022; Barak *et al.*, 2024).

Devido a alta incidência de anemia falciforme no Brasil, seus consequentes impactos na qualidade e expectativa de vida dos pacientes e a falta de especificidade e de opções terapêuticas, torna-se necessário o aprofundamento no número de pesquisas e de estudos para o desenvolvimento de terapias para a patologia. Assim, o objetivo deste trabalho é

descrever a anemia falciforme, compreender suas complicações e demonstrar a importância dos medicamentos Crizanlizumabe e Voxelotor como possíveis alternativas terapêuticas (Migotsky, 2022).

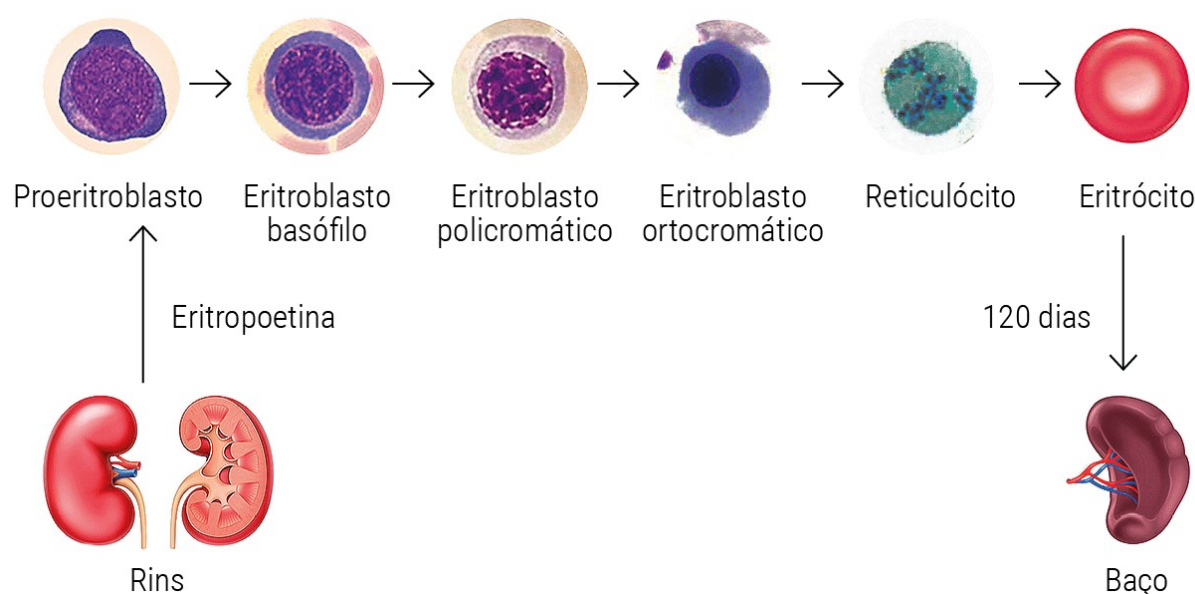
2 MÉTODO

O presente trabalho consiste em uma revisão bibliográfica do tipo narrativa sobre a anemia falciforme e seus tratamentos, com destaque para a utilização do Crizanlizumabe e do Voxelotor. Foram utilizados artigos científicos publicados entre 2014 e 2024 que abordam a patologia quanto a utilização de ambos os fármacos como opções terapêuticas para anemia falciforme. Estudos anteriores a esse período selecionado de dez anos foram utilizados como orientadores para a apresentação da patologia e a demonstração dos resultados dos tratamentos. Para o levantamento bibliográfico foram utilizadas palavras-chaves em língua portuguesa e inglesa: anemia falciforme (*sickle cell anemia*); doença falciforme (*sickle cell disease*); tratamento (*treatment*); voxelotor; crizanlizumabe (crizanlizumab). As buscas foram executadas nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); PubMed; Scientific Electronic Library Online (SciELO); Google Acadêmico.

3 DESENVOLVIMENTO

Os eritrócitos são células sanguíneas maduras pertencentes à linhagem eritroide, produzidas na medula óssea por meio do processo denominado eritropoiese, como indicado na figura 1. Sua principal função corresponde ao transporte da molécula de hemoglobina para a realização das trocas gasosas nos tecidos. Durante o desenvolvimento da linhagem, observa-se que a morfologia e características celulares dos precursores eritroides refletem o objetivo do processo, que consiste em produzir novos eritrócitos e, simultaneamente, manter o *pool* hematopoético através da elevada proliferação dos precursores celulares e a alta síntese da molécula de hemoglobina (Sund *et al.*, 2020).

Figura1- Fases do desenvolvimento eritrocitário



Fonte: MARTINS; LIMAVERDE, 2019.

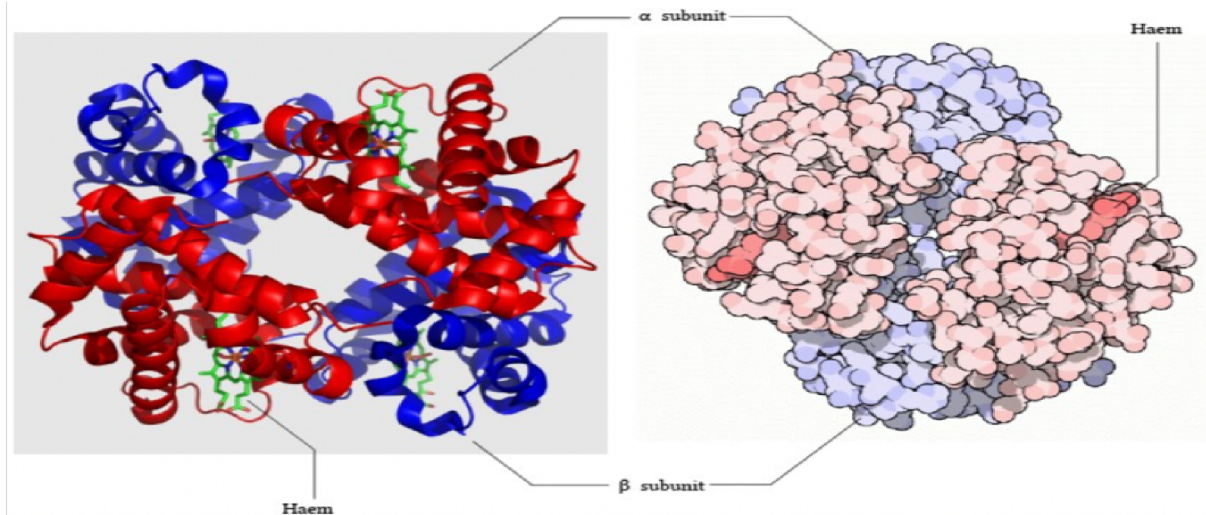
Os eritrócitos maduros apresentam características evolutivas extremamente adaptadas para a otimização de sua função, como a perda do núcleo picnótico por meio da extrusão nuclear para a otimização de espaço intracelular pela Hb, elevada presença de enzimas em sua membrana plasmática para a realização do metabolismo celular, manutenção da sua estrutura e proteção contra a ação de radicais livres, e formato bicôncavo discoide flexível que, além de facilitar a difusão dos gases pela membrana, permite o transporte pelos menores vasos da circulação. Nota-se que o eritrócito segue uma relação de equilíbrio extremamente delicada entre sua estrutura e função, e alterações na sua membrana, no desempenho de enzimas e na hemoglobina comprometem sua função (Kaushansky *et al.*, 2018).

A sobrevida dos eritrócitos é de aproximadamente 120 dias em decorrência das adaptações evolutivas que impossibilitam a ação do reparo celular, ocasionando o envelhecimento das células que serão denominadas senescentes. A destruição em condições fisiológicas ocorre por meio da hemólise extravascular pelo sistema fagocitário mononuclear, que envolve o baço, fígado e os macrófagos da medula óssea. A destruição precoce dos eritrócitos é denominada síndrome hemolítica e pode ocasionar prejuízos como anemia que consiste na redução dos valores de hemoglobina. (Zago; Falcão; Pasquini, 2013).

A molécula de hemoglobina consiste em uma proteína globular de estrutura quaternária, responsável pelo transporte de oxigênio para os tecidos. Sua estrutura é composta por 4 cadeias globínicas com conformação helicoidal (alfa-hélice), que transforma a sequência linear de aminoácidos em espiral, resultando na configuração globular. As cadeias globínicas são divididas em um par de cadeias α -símile e um par de cadeias β -símiles. Além das cadeias globínicas, encontra-se no interior da configuração globular um espaço de caráter hidrofóbico onde localiza-se a molécula Heme. A mesma é formada pela condensação de 4

anéis pirróticos onde está presente o átomo de ferro ferroso, que será o local de ligação da molécula de oxigênio, assim como indicado na figura 2 (INUSA *et al.*, 2019).

Figura 2- Representação da estrutura quaternária da molécula de hemoglobina.

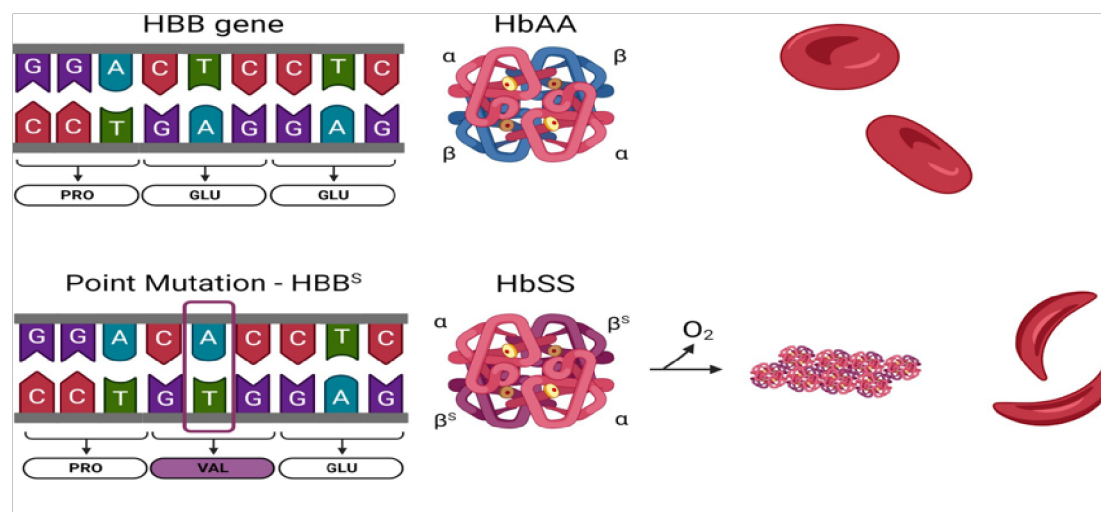


Fonte: BIOLOGY NOTES, 2024.

3.1 Fisiopatologia

A anemia falciforme, descrita por Henrick em 1910, é causada por uma mutação (E6V) missense autossômica recessiva no cromossomo 11, que codifica as cadeias globínicas β símiles. A substituição pontual de adenina por timina na sexta posição da cadeia beta globínica (GAG-GTG) resulta na troca do aminoácido ácido glutâmico (hidrofílico) por valina (hidrofóbica) na sexta posição da cadeia β -globínica, originando a hemoglobina S (HbS). Essa alteração estrutural confere pleiotropia ao gene falciforme, causando manifestações fenotípicas heterogêneas, moduladas por fatores genéticos e ambientais. Em condições de baixa oxigenação, a HbS desoxigenada (estado-T) expõe regiões hidrofóbicas, iniciando a polimerização que altera o formato do eritrócito para "foice", fenômeno denominado falcização, como indicado na figura 3 (Piel *et al.*, 2017; Gupta *et al.*, 2024; Obeagu, 2024).

Figura 3 - Representação da mutação genética na hemoglobina-S e suas consequências



Fonte: Ramadas, 2023

A falcização compromete a reologia dos eritrócitos e a interação celular com o endotélio vascular, promovendo inflamação, estresse oxidativo e hipercoagulabilidade. Esses processos resultam em crises vaso-oclusivas, dor intensa, hemólise e disfunções multissistêmicas. Inicialmente reversível, com a reoxigenação, a falcização pode se tornar irreversível, levando à formação de eritrócitos rígidos e disfuncionais que comprometem o transporte de gases. O processo é influenciado por fatores como saturação de oxigênio, pH e a presença de hemoglobinas alternativas como HbF, que inibem a polimerização (Kaushansky *et al.*, 2016; Piel *et al.*, 2017).

A hemólise intravascular, característica da patologia, agrava a condição ao liberar hemoglobina no plasma, desencadear resposta inflamatória e prejudicar a produção de óxido nítrico (NO), fundamental para a homeostase vascular. As alterações reológicas e inflamatórias contribuem para a expressão de moléculas de adesão no endotélio, favorecendo a interação com leucócitos, plaquetas e eritrócitos, intensificando a predisposição para vaso oclusão durante crises falcêmicas. Assim, a anemia falciforme extrapola um quadro anêmico simples, configurando-se como uma doença sistêmica de alta complexidade (Silva, 2010; Elendu *et al.*, 2023, Martins).

3.2 Quadro clínico e laboratorial

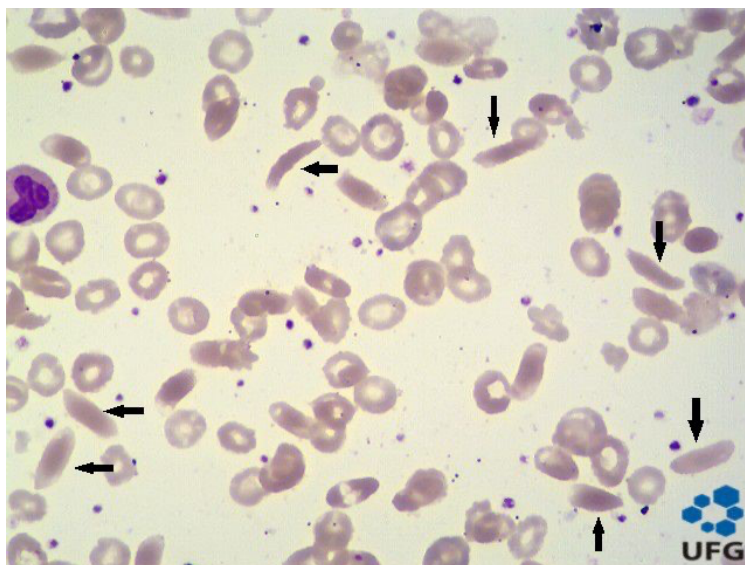
As manifestações clínicas da anemia falciforme (AF) resultam predominantemente de complicações sistêmicas, como inflamação crônica, obstrução vascular e crises falcêmicas, em vez da própria anemia. Essas alterações incluem episódios vaso-oclusivos (VOS), crises aplásicas, sequestro esplênico e hemólise, variando entre períodos assintomáticos e episódios agudos (Brandow; Liem, 2022).

As VOS ocorrem devido à vaso-oclusão, causando hipóxia, isquemia e dor intensa, frequentemente associadas a necrose tecidual e falência de órgãos. Crises de sequestro esplênico envolvem polimerização da HbS no baço, resultando em esplenomegalia, choque hipovolêmico e risco de óbito em casos não tratados. A suscetibilidade a infecções,

especialmente bacterianas, relaciona-se à disfunção do sistema imune, incluindo redução da fixação do complemento e comprometimento da resposta dos neutrófilos. Crises aplásicas, por sua vez, decorrem da infecção pelo parvovírus B19, que destrói progenitores eritroides, levando a quedas acentuadas nos níveis de hemoglobina e necessidade de transfusões (Kaushansky *et al.*, 2018; Inusa *et al.*, 2019).

Laboratorialmente, a AF é caracterizada por anemia normocítica normocrômica com aumento da Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM), reticulocitose, elevação da bilirrubina indireta e Lactato Desidrogenase (LDH), além de anisocitose e poiquilocitose refletidas no RDW (*Red Cell Distribution Width*). Drepanócitos são detectados no sangue periférico, como destacado na figura 4, e confirmados por eletroforese de proteínas. O teste do pezinho, obrigatório no Brasil desde 2001, possibilita o diagnóstico precoce e intervenção rápida, reduzindo complicações associadas à patologia (Brandow; Liem, 2022).

Figura 4 - Presença de drepanócitos (indicados pelas setas) no sangue periférico.



Fonte: Universidade Federal de Goiás.

3.3 Tratamentos

As abordagens terapêuticas para a anemia falciforme visam a melhora da perfusão sanguínea e controle das principais complicações associadas ao quadro como as VOS, dores e infecções, entretanto, apesar de consistir em uma patologia que afeta diversos pacientes, a maioria das medicações utilizadas são indicadas de forma *of label*, tornando-se necessário o desenvolvimento de tratamentos específicos para anemia falciforme (Pace *et al.*, 2021; Brasil, 2022; Dick *et al.*, 2022).

3.3.1 Hidroxiuréia

A Hidroxiuréia (HU) é o tratamento mais adotado e com maior eficácia até o momento. Seu mecanismo de ação baseia-se no aumento da hemoglobina-fetal (HbF), reduzindo as concentrações de hemoglobina-S e sua consequente polimerização. Estudos revelam que os benefícios esperados da terapia com HU consistem na redução da frequência entre os episódios de dor, aumento nos valores de HbF, redução de episódios de síndrome torácica aguda e na necessidade de transfusões sanguíneas (Cardoso *et al.*, 2021; Pace *et al.*, 2021; Barak *et al.*, 2024).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de 2018 recomenda iniciar a hidroxiureia com 15 mg/kg/dia, escalonando até 35 mg/kg/dia ou até a ocorrência de toxicidade. Além disso, orienta o uso de antibióticos profiláticos, como fenoximetilpenicilina, benzilpenicilina benzatina ou eritromicina, para prevenir infecções graves em pacientes com função esplênica prejudicada. Para manejo da dor, a diretriz da Sociedade Americana de Hematologia sugere opioides, Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINEs) e, em casos específicos, cetamina, gabapentinóides ou inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina. Apesar de sua eficácia comprovada, os impactos da utilização a longo prazo da HU não foram bem estabelecidos, fato que está sendo abordado em estudos observacionais (Brasil, 2022).

3.3.2 Terapia com Células Tronco Hematopoiéticas

O transplante de células-tronco hematopoiéticas, oferecido pelo SUS, destaca-se como uma terapia curativa para doenças benignas e malignas, sendo a principal opção para o tratamento de hemoglobinopatias. No entanto, seu acesso é limitado devido à complexidade do protocolo, o alto custo do procedimento e a dificuldade em encontrar doadores compatíveis. Além disso, o Ministério da Saúde aponta desafios como o risco elevado de doença enxerto-versus-hospedeiro (DECH) e a longa fila de espera para realização do transplante, o que dificulta sua viabilidade para muitos pacientes (Azevedo, 2018; Barak *et al.*, 2024).

3.3.3 L-glutamina

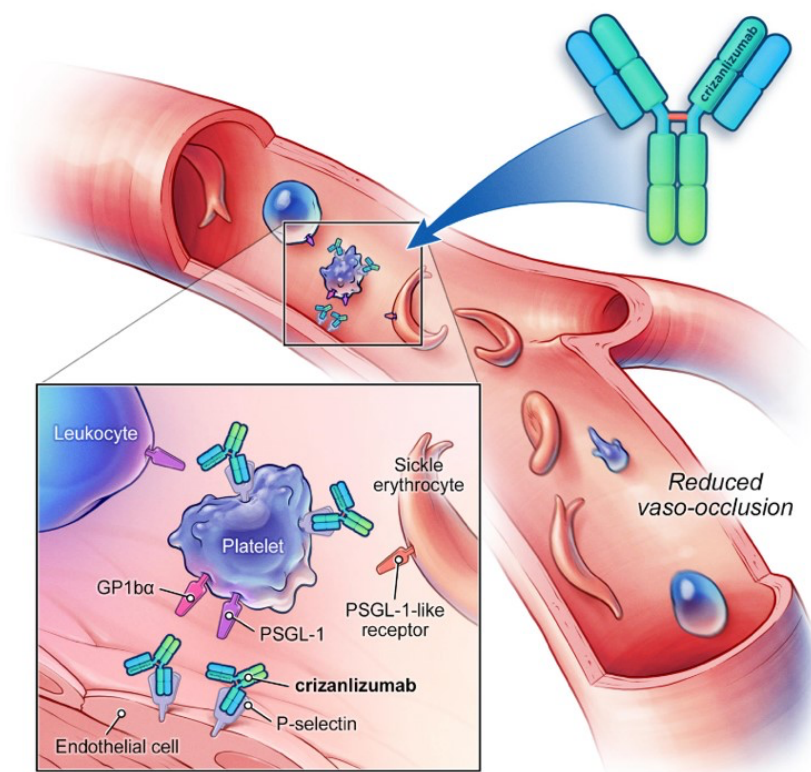
A L-glutamina atua como precursora na produção de glutatona, NAD (nicotinamida adenina dinucleotídeo) e arginina, compostos essenciais para proteger os glóbulos vermelhos contra danos oxidativos. No organismo, o NAD existe em duas formas: oxidada (NAD⁺) e reduzida (NADH), sendo um cofator fundamental para reações de oxidorredução (redox) nas hemácias, desempenhando um papel crucial no equilíbrio redox. O estresse oxidativo é amplamente reconhecido como um fator importante na fisiopatologia da doença falciforme. O efeito da L-glutamina na anemia falciforme está associado à melhora do equilíbrio redox, já que as

hemácias falciformes apresentam uma razão redox mais baixa em comparação às normais. Embora estudada desde os anos 1970, a L-glutamina foi aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) apenas em 2017. Contudo, a EMA (*European Medicines Agency*), negou seu registro na União Europeia, citando falta de comprovação significativa de eficácia na redução de crises e internações, além do alto índice de abandono entre os participantes dos estudos (BRASIL, 2022).

3.4 Crizanlizumabe

O Crizanlizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado do tipo IgG2 kappa que apresenta alta afinidade pela selectina-P, inibindo sua interação com o ligante PSGL-1 (Pselectin glycoprotein ligand-1). Ao bloquear essa interação, o Crizanlizumabe reduz a aderência entre células endoteliais ativadas, plaquetas, eritrócitos falcizados e leucócitos, favorecendo uma melhora no fluxo sanguíneo, como indicado na figura 5 (BRASIL, 2020). Esse mecanismo impede a adesão celular excessiva, prevenindo o desencadeamento de síndromes vaso-oclusivas (VOS), uma das manifestações clínicas mais relevantes da doença falciforme. Além disso, o Crizanlizumabe pode mitigar episódios vaso-oclusivos (VOE) já em curso, ao competir pelos sítios de ligação nos receptores PSGL-1, revertendo parcialmente as interações adesivas patológicas estabelecidas (Migotsky *et al.*, 2022).

Figura 5 – Interação dos anticorpos com a selectina-P



Fonte: NOVARTIS, 2020.

3.4.1 Farmacodinâmica e farmacocinética

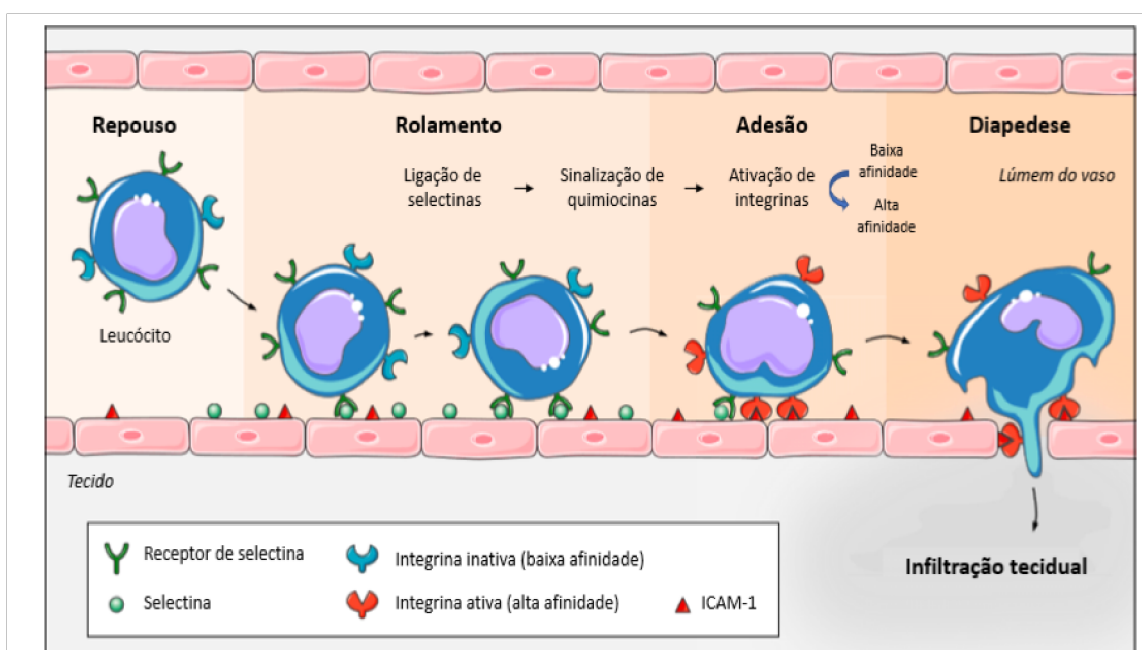
A meia-vida do Crizanlizumabe é de 7,6 dias, sendo metabolizado em peptídeos por catabolismo. Não há dados específicos sobre o impacto de disfunções renais ou hepáticas em sua farmacocinética. A administração concomitante de hidroxauréia não parece interferir significativamente nos efeitos do Crizanlizumabe. Em estudos *in vitro*, o medicamento demonstrou prevenir VOES ao bloquear a adesão de leucócitos, embora possa aumentar o risco de infecções devido à redução dessas adesões. Importante destacar que o Crizanlizumabe não impacta a hemólise (Thom *et al.*, 2020; Kanter *et al.*, 2024).

O medicamento após administrado atingiu sua concentração máxima plasmática em 30 minutos e permaneceu constante por 6 horas, sem acúmulo significativo. Observou-se que em ambas as dosagens do composto, a inibição da selectina-P ocorreu quase completamente. O estudo demonstrou que os efeitos adversos mais comuns foram cefaleia e pirexia. Entre os efeitos mais sérios, 18 pacientes foram descartados com relação ao medicamento. Os de maior destaque e observação foram infecções, reações relacionadas à infusão, sangramentos e imunogenicidade. Infecções foram observadas em 23 pacientes e sua relação com o medicamento foi descartada, reações infusionais ocorreram em 17 pacientes e em nenhum dos casos foi severa ou foi necessária a interrupção da administração. Sangramentos foram considerados raros e a severidade também foi descartada. Não constatou-se o desenvolvimento de imunogenicidade (Liles *et al.*, 2020).

3.4.2 Selectina-P e a vaso-oclusão

A selectina-P é uma molécula de adesão expressa em plaquetas e armazenada nos grânulos das células endoteliais em repouso, denominados corpos de Weibel-Palade. Após ativação, as moléculas de selectina-P são translocadas para a superfície celular. A ativação é desencadeada por diversos estímulos, sendo os mais potentes a trombina, as espécies reativas de oxigênio, a hipóxia, a reoxigenação pós-hipóxia, componentes do sistema complemento e o grupo heme. O receptor ligante da selectina-P, conhecido como PSGL-1, está presente em leucócitos e eritrócitos. A interação entre selectina-P e PSGL-1 inicia uma cascata de eventos que culmina na ativação plaquetária, na coagulação e em processos inflamatórios, como indicado na figura 4 (Karki; Kutlar, 2021).

Figura 4 – Interação entre os leucócitos com a selectina-P nas células endoteliais



Fonte: Lagarigue et al., 2016.

Dentre as selectinas, a selectina-P é a mais relevante para o início e manutenção dos eventos patológicos associados à adesão de leucócitos ao endotélio vascular, particularmente durante os episódios de oclusão vascular (VOEs). Na AF o fluxo sanguíneo anômalo na microvasculatura é uma característica distintiva da doença. Embora a viscosidade sanguínea tenha maior impacto no fluxo em vasos de grande calibre, a deformabilidade das hemácias é um fator determinante no fluxo microcirculatório. Durante a passagem das hemácias falcizadas pelas microestruturas vasculares, estas entram em contato direto com as moléculas de adesão presentes na superfície endotelial (Bernardo *et al.*, 2020).

Nas células endoteliais de pacientes com SCD, observa-se uma expressão crônica de selectina-P. A interação entre drepanócitos e selectina-P endotelial é fundamental para o início da cascata vaso-oclusiva, uma vez que ativa uma série de pares receptor/ligante. Este processo eleva os níveis de espécies reativas de oxigênio nas células endoteliais, intensificando a expressão de selectina-P e gerando um ciclo de retroalimentação. Esse ciclo contribui para o fluxo microcirculatório mais lento dos eritrócitos falcizados, agravando a oclusão vascular. Embora a adesão mediada pela selectina-P seja essencial para o início dos VOEs, outros mecanismos patológicos também desempenham papéis subsequentes na progressão do quadro clínico (Karki; Kutlar, 2021).

3.4.3 Estudo SUSTAIN, estudos adicionais e aprovação regulatória

O estudo SUSTAIN (NCT01895361) integra um programa de ensaios clínicos SENTRY desenvolvido para o acompanhamento do desempenho da utilização do Crizanlizumabe no tratamento de anemia falciforme. Entre os principais ensaios clínicos atualmente em

andamento no programa, destacam-se os estudos SOLACE-*adults* (NCT03264989), que investigou farmacocinética e farmacodinâmica, e o SOLACE-*kids* (BRASIL, 2022).

O estudo SOLACE-*adults* avaliou a farmacodinâmica, e farmacocinética, eficácia e segurança do medicamento em 57 pacientes na faixa etária entre 16 e 70 anos de idade, com e sem a utilização da hidroxiuréia e que apresentassem número igual ou superior a 1 crise vaso-oclusiva nos últimos 12 meses. Foram administrados aos pacientes entre 5,0 e 7,5 mg/Kg do medicamento na formulação intravenosa em um período com intervalo de 4 semanas. Os pacientes receberam o tratamento por um período variado de 170 a 206 semanas (Novartis, 2023).

A eficácia do Crizanlizumabe foi corroborada pelos estudos SUCCESSOR e SOLACE, resultando na aprovação pela FDA para a prevenção de VOEs em pacientes com SCD, independentemente do genótipo. Contudo, variações na eficácia foram observadas com o uso concomitante de hidroxiuréia e outros fatores, como a gravidade da doença. Em janeiro de 2023, o estudo STAND, com 252 pacientes, não demonstrou diferenças significativas na redução de episódios vaso-oclusivos, o que levou a EMA a recomendar a revogação da autorização de comercialização do Crizanlizumabe na Europa, decisão que foi endossada pela Comissão Europeia em agosto de 2023 e subsequentemente pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Nos Estados Unidos, o medicamento permanece aprovado pela FDA (BRASIL, 2022; Kanter *et al.*, 2024).

3.5 Voxelotor

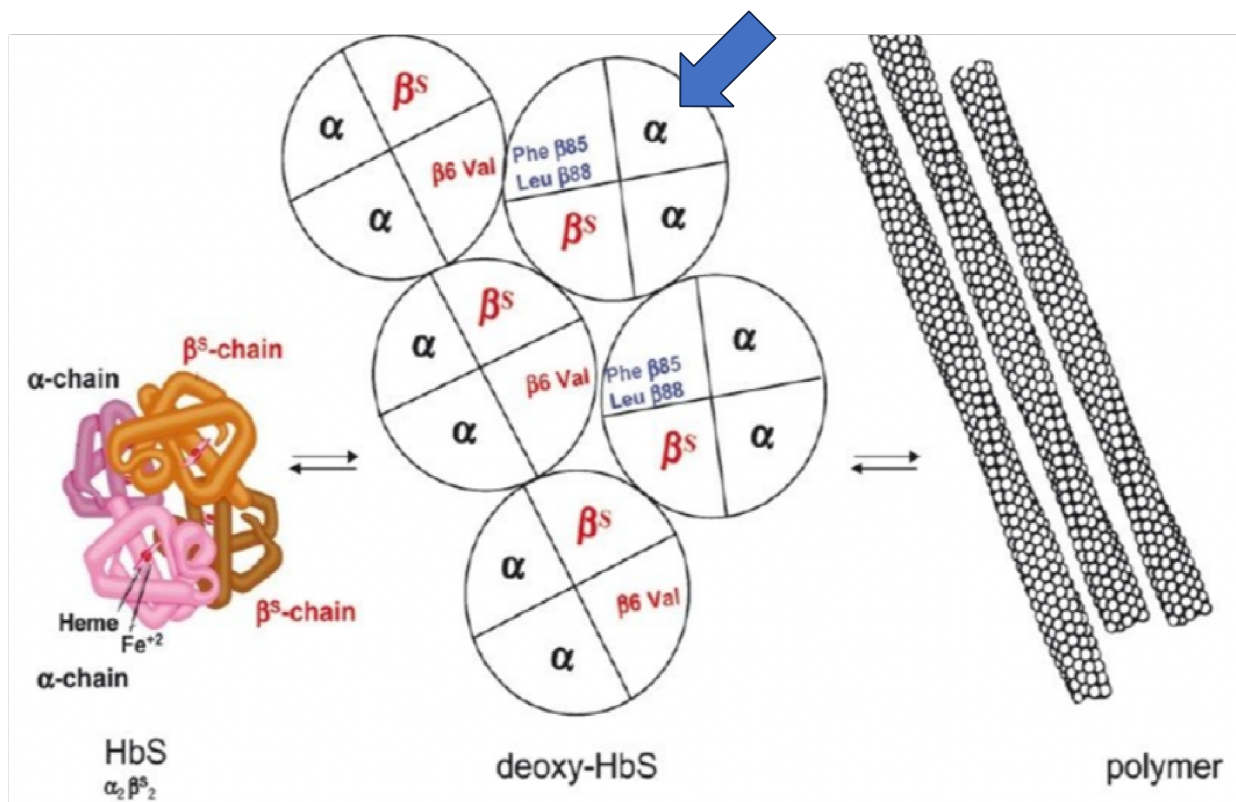
O Voxelotor consiste em um modulador da afinidade entre a molécula de hemoglobina e o oxigênio, ligando-se de forma reversível à Hb, estabilizando a oxi-HbS e prevenindo a polimerização da HbS, ao aumentar a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. Estudos pré-clínicos demonstraram que o Voxelotor aumenta a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio e reduz a polimerização da HbS de forma dependente da dosagem (Barak *et al.*, 2024).

3.5.1 Farmacodinâmica e farmacocinética

O Voxelotor, após a administração oral, é rapidamente absorvido no plasma e distribuído para os eritrócitos onde exerce sua farmacodinâmica e influencia sua farmacocinética. Um modelo populacional de farmacocinética foi desenvolvido para descrever seus perfis de concentração no plasma e no sangue total, além de estimar o aumento da afinidade da hemoglobina (Hb) por oxigênio, com um aumento médio de 1 g/dL nos níveis de Hb definido como parâmetro para a dose eficaz em uma população ampla. Como inibidor da polimerização da HbS, o Voxelotor forma adutos de base de Schiff com as aminas N-terminais da α Val1, estabilizando a HbS oxigenada ao reduzir a tensão torsional nas ligações peptídicas, promover novas pontes salinas e aumentar sua estabilidade. Esse mecanismo de ação, que tem como alvo principal as cadeias alfa da HbS, como indicado na figura 7, inclui ligação reversível à valina N-terminal, elevação da afinidade da HbS por oxigênio por modificação

alostérica e bloqueio da falcização dos eritrócitos, com ocupação de 20–30% da HbS para alcançar o efeito terapêutico (Yenamandra *et al.*, 2020; Suhail, 2024).

Figura 7- Local de ação do Voxelotor na estrutura da cadeia alfa, como indicado pela seta,



Fonte: NATURE, 2024.

3.5.2 Estudo HOPE e aprovação

A aprovação do Voxelotor baseou-se no estudo de fase III HOPE (NCT03036813), um ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, que avaliou sua eficácia e segurança no tratamento da AF. O objetivo principal foi determinar a proporção de pacientes com aumento de hemoglobina superior a 1,0 g/dL após 24 semanas, enquanto os desfechos secundários incluíram marcadores laboratoriais de hemólise, como bilirrubina indireta, reticulócitos e lactato desidrogenase (Chatuverdi ; Shah *et al.*, 2021).

Ensaio clínico prévios também comprovaram a eficácia e tolerabilidade do Voxelotor. Em um estudo de fase I/II, doses de até 1.000 mg por 28 dias e 900 mg por 90 dias resultaram em aumento sustentado da hemoglobina (≥ 1 g/dL) e redução de marcadores de

hemólise, com boa tolerabilidade. A extensão do estudo por seis meses com 900 mg/dia confirmou esses benefícios, sugerindo um perfil risco-benefício positivo (Howard *et al.*, 2024).

Na fase IIa HOPE-KIDS 1, a farmacocinética do Voxelotor em adolescentes (12-18 anos) mostrou-se similar à de adultos, com 16,55% dos participantes apresentando aumento de hemoglobina superior a 1 g/dL após 24 semanas, além de reduções nos marcadores de hemólise (BRASIL, 2022).

O estudo de fase III HOPE avaliou 274 pacientes (12-65 anos) e revelou que 55% dos tratados com 1.500 mg/dia apresentaram aumento de hemoglobina superior a 1 g/dL, comparado a 7% no grupo placebo. Houve também reduções significativas nos marcadores de hemólise ($p < 0,001$) e uma menor taxa anualizada de crises vaso-oclusivas nos grupos tratados. Esses resultados destacam o voxelotor como uma terapia promissora e potencialmente modificadora da AF (Vichinsky *et al.*, 2019).

Os resultados apresentados no estudo foram fundamentais para sua aprovação como terapia para anemia falciforme em 2019 pelo FDA para pacientes a partir de 12 anos de idade e em 2021 para pacientes a partir de 4 anos de idade. No Brasil, no ano de 2023 a Anvisa aprovou as pesquisas utilizando o Voxelotor e sua aprovação ainda está sob análise (Chatuverdi; Shah, 2024).

4 CONCLUSÃO

A anemia falciforme é uma doença complexa que exige uma abordagem multidisciplinar para seu manejo, abrangendo intervenções terapêuticas inovadoras e estratégias de suporte. As terapias analisadas, como a hidroxiuréia, o Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas, a L-glutamina, o Crizanlizumabe e o Voxelotor, representam avanços significativos no tratamento dessa condição. No entanto, cada uma dessas opções apresenta limitações que demandam estudos adicionais para otimizar a eficácia, ampliar o acesso e mitigar os riscos associados.

A Hidroxiuréia, embora amplamente utilizada, ainda carece de informações robustas sobre seus efeitos a longo prazo. O transplante de células-tronco oferece uma solução curativa, mas enfrenta desafios logísticos e clínicos que restringem sua viabilidade. A Lglutamina, aprovada recentemente, ainda é alvo de debates quanto à sua eficácia clínica, especialmente em contextos regulatórios rigorosos. O Crizanlizumabe e o Voxelotor, por sua vez, emergem como tratamentos promissores, mas enfrentam barreiras regulatórias e a necessidade de consolidar suas posições nos protocolos terapêuticos.

A continuidade dos estudos sobre essas medicações é essencial para refinar os conhecimentos acerca de seus mecanismos de ação, segurança e impacto na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, o desenvolvimento de terapias combinadas e personalizadas pode contribuir para abordar a diversidade de manifestações clínicas da anemia falciforme. Investir em pesquisas que explorem novas abordagens e aperfeiçoem as já existentes é crucial para reduzir a carga da doença e garantir um cuidado mais eficaz e acessível.

Portanto, este trabalho reforça a necessidade de um compromisso contínuo com o avanço científico e a implementação de políticas públicas que garantam a equidade no acesso

às terapias mais eficazes, contribuindo para a melhoria dos desfechos clínicos e da qualidade de vida dos pacientes com anemia falciforme.

REFERÊNCIAS

ANDEMARIAM, B. *et al.* Padrões de uso de Voxelotor em um estudo multicêntrico do mundo real de pacientes com doença falciforme. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**. Vol. 45. N S4. Out 2023. Disponível em: <https://www.htct.com.br/pt-padroes-de-uso-de-voxelotorarticulo-resumen-S2531137923003243>

AZEVEDO, J. T. C. Perfis imunológico e hematológico de pacientes com doença falciforme tratados com transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. **Biblioteca Digitais de Teses e Dissertações da USP**. 2018. Disponível em: https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/USP_d2c830b4ffa491c84ba4496dede73eeb

BARAK, M. *et al.* Current and Future Therapeutics for Treating Patients with Sickle Cell Disease. **Cells**. Vol. 13. Mar 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/13/10/848#>

BERNARDO, R. N. *et al.* INFLUÊNCIA DA P-SELECTINA NAS CRISES VASO-OCCLUSIVAS EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME: REVISÃO DE LITERATURA. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**. Vol. 42. N. S2. Nov 2020. Disponível em: <https://www.htct.com.br/eninfluencia-da-p-selectina-nas-crisis-articulo-S2531137920303011>

BIOLOGY NOTES. **Hemoglobin – Definition, Structure and Function**. Jun 2024. Disponível em: https://biologynotesonline.com/hemoglobin-definition-structure-and-function/#google_vignette.

BRANDOW, A. M.; LIEM, R. I. Advances in the diagnoses and treatment of sickle cell disease. **Journal of Hematology & Oncology**. Mar 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35241123/>

BRASIL, Ministério da Saúde. Adakveo® (Crizanlizumabe): novo registro. **ANVISA**. Mar 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novosmedicamentos-e-indicacoes/adakveo-r-crizanlizumabe-novo-registro#:~:text=O%20crizanlizumabe%20é%20um%20anticorpo,essencial%20na%20patogênese%20das%20CVOs>.

BRASIL, Ministério da Saúde. Medicamentos para o tratamento de anemia falciforme. **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**. Set 2022. Disponível em:

https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/20221011_mht_doencafalciforme.pdf

CANCADO, R. D. *et al.* REAL-WORLD DATA ON THE TREATMENT OF SICKLE CELL DISEASE WITH VOXELOTOR: RESULTS FROM A BRAZIL'S EARLY ACCESS PROGRAM. **Hematology, Tranfusion and Cell Therapy**. Vol. 45. S. 4. P. S65-S66. Oct 2023.

CHATUVERDI, P.; SHAN, S. Assessing the Clinical Outcomes of Voxelotor Treatment in Patients with Sickle Cell Disease. **International Journals of Applied Sciences and Biotechnology**. Mar 2024. Disponível em:

https://www.researchgate.net/profile/PurnimaChaturvedi/publication/379527727_Assessing_the_Clinical_Outcomes_of_Voxelotor_Treatment_in_Patients_with_Sickle_Cell_Disease/links/6620f02443f8df018d165cbf/Assessingthe-Clinical-Outcomes-of-Voxelotor-Treatment-in-Patients-with-Sickle-Cell-Disease.pdf

DICK, M. H. *et al.* Comparing the Safety and Efficacy of L-Glutamine, Voxelotor, and Crizanlizumab for Reducing the Frequency of Vaso-Occlusive Crisis in Sickle Cell Disease: A Systematic Review. **National Library of Medicine**. E. 24920. Maio 2022. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9187358/>

ELENDU, C. *et al.* Understanding Sickle Cell Disease: Causes, Symptoms and Treatment options. **National Library of Medicine**. E. 35237. Set 2023. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10519513/>

GREEN, M. L. *et al.* Model-informed drug development of voxelotor in sickle cell disease: Exposure-response analysis to support dosing and confirm mechanism of action. **Pharmacometrics & Systems Pharmacology**. Vol. 11. I. 6. P. 698-710. Abr 2022. Disponível em:

<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/psp4.12780>

GUPTA, C. L. *et al.* Microbiome in sickle cell disease: pathophysiology and therapeutic insights. **British Journal of Haematology**. Vol. 205. I. 4. P. 1279-1287. Ago 2024. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.19736>

HOWARD, J.; TELFER, P. Sickle Cell Disease in Clinical Practice. P. 3-28. Jan 2024. Disponível em:

https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4471-2473-3_1

INUSA, B. P. D. *et al.* Sickle Cell Disease: Genetics, pathophysiology, clinical presentation and treatment. **International Journal of Neonatal Screening**. Maio 219. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7510211/>

JACOBS, J. W.; ADKINS, B.D.; STEPHENS, L. Crizanlizumab and Sickle Cell Disease: When Should Medications Have Their Approval Status Revoked? **American Journal of Hematology**. P. 1-3.

Fev 2024. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Jeremy-Jacobs8/publication/378496715_Crizanlizumab_and_sickle_cell_disease_When_should_medicationns_have_their_approval_status_revoked/links/65de1970adf2362b635a6871/Crizanlizumaband-sickle-cell-disease-When-should-medications-have-their-approval-status-revoked.pdf

KANTER, J. *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and efficacy of crizanlizumab in patients with sickle cell disease: final results from the phase II SOLACE-adults study. **Sage Journals: Therapeutic Advances in Hematology**. Nov 2024. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/20406207241292508>

KARKI, N. R.; KUTLAR, A. P-Selectin Blockade in the Treatment of Painful Vaso-Occlusive Crises in Sickle Cell Disease: A Spotlight on Crizanlizumab. 2021. **Journal of Pain Research**, Dove press, p. 849-856. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.2147/JPR.S278285?needAccess=true>

KAUSHANSKY, K. *et al.* **Williams Hematology**. Sexta edição. 2016. McGraw-Hill Education. ISBN: 978-0-07-183301-1.

LAGARRIGUE, F. *et al.* The RAP1-RIAM-talin axis of integrin activation and blood cell function. **American Society of Hematology**. Vol. 128, Issue 4, Jul 2016. P. 479-487. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120343019#cesec130>.

LILES, D. *et al.* Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, Safety and Efficacy of Crizanlizumab in Patients with Sickle Cell Disease and a History of Vaso-Occlusive Crises: Results from the Phase II, Multicenter, Open-Label Solace-Adults Study. **American Society of Hematology: Blood**. Vol 136. P. 17-19. Nov 2020. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000649711870921X?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=8e37c82a6e91628f

LILES, D. K. *et al.* Long-term biological effects in sickle cell disease: insights from a post-crizanlizumab study. **British Journal of Haematology**. N. 195. P. e150- e153. 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.17739>

SILVA, J. A. M. **Reologia do Sangue – Importância da Deformabilidade Eritrocitária**. 2005. Repositório Universidade de Lisboa. Disponível em: https://repositorio.ulisboa.pt/bitstream/10451/1123/6/17183_Reologia_sangue-1982.pdf

MIGOTSKY, M.; BEESTRUM, M.; BADAWY, S.M. Recent Advances in Sickle-Cell Disease Therapies: A Review of Voxelotor, Crizanlizumab, and L-glutamine. 2022. **Pharmacy**, 10, 123. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmacy10050123>

MARTINS, M.S.D.; LIMAVERDE, B.V.L. **Abordagem a Pessoas Com Anemia Na Atenção**

Primária à Saúde. Secad Artmed. 2019. Disponível em:

<https://portal.secad.artmed.com.br/artigo/abordagem-a-pessoas-com-anemia-na-atencao-primaria-a-saude>.

NOVARTIS AG. Novartis Provides update on Phase III STAND trial assessing Crizanlizumab.

NOVARTIS. Jan 2023. Disponível em: <https://www.novartis.com/news/novartis-providesupdate-phase-iii-stand-trial-assessing-crizanlizumab>

OBEAGU, A. E. I. Redox Imbalance and Immune Dysregulation in Sickle Cell Anemia: A Review.

Journal of General Medicine and Clinical Practice. Set 2024. Disponível em:

https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/118775605/Redox_Imbalance_and_Immune_Dysregulation_in_Sickle_Cell_Anemia_A_Review-libre.pdf?1728486909=&response-contentdisposition=inline%3B+filename%3DRedox_Imbalance_and_Immune_Dysregulation.pdf&Expires=1732645724&Signature=a7aJgaYmj6nA-eAGxOhagK~9E-NTf12fz3~Or53KenlUcgcV1~CnnWxZIDVimq1hBRQMrpQKy8I~IYwNA8ck0Xb5odFC5ktgQ6CyhY2Qj~WB9RR55R2u4FAMq5Xy7fF15YwfXD2tBU~9aAu0mtlsSZQ8JRkLe8JGSQQCeAASnp25Lkfg1HEjbb52urN~bpCJEdkAFUuDpW~pGnF1uTn59ux9~OSXdVBljLKz3yNiQ47lyfWkWlmmwynq6cORC-PP-QrJANsiw3SQsis21NY74z5b0Fv9eLqo8m7ic0sKZlGvDfXJl75pQhc~0~-UPdGS5b-R6GFqc9m7ISWhKvA__&Key-PairId=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA

PACE, B.S. *et al.* Sickle cell disease: progress towards combination drug therapy. **National**

Library of Medicine. 194. P. 240-251. Jan 2020. Disponível

em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8282668/>

PIEL, F. B. *et al.* Sickle Cell Disease. **The New England Journal of Medicine.** Vol. 376. N. 16. Abr

2017. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1510865>

RAMADAS, N. **The APC- EPCR- PAR1 axis in sickle cell disease.** Jul 2023. Frontiers in Medicine.

Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/372483644_The_APC-EPCR-PAR1_axis_in_sickle_cell_disease.

SMITH, W. R. *et al.* The Effect of Crizanlizumab on the Number of Days Requiring Opioid Use for Management of Pain Associated with Vaso-Occlusive Crises in Patients with Sickle Cell Disease: Results from the Sustain Trial. **American Society of Hematology: Blood.** Vol. 136. P

32-33. Nov 2020. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118700487?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=8e37c8011b7b628f

SUHAIL, M. Biophysical chemistry behind sickle cell anemia and the mechanism of voxelotor action. **Scientific Reports**. N. 1861. 2024. Disponível em:
<https://www.nature.com/articles/s41598-024-52476-8>

SUNDD, P. *et al.* Pathophysiology of Sickle Cell Disease. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**. Vol. 14. P. 263-292. Out 2019. Disponível em:
<https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-pathmechdis-012418012838>

SUHAIL, M. Biophysical chemistry behind sickle cell anemia and the mechanism of voxelotor action. **Scientific Reports**. N. 1861. 2024. Disponível em:
<https://www.nature.com/articles/s41598-024-52476-8>

SHAH, N. *et al.* Real-world effectiveness of voxelotor for treating sickle cell disease in the US: a large claims data analysis. **Taylor&Francis: Expert Review of Hematology**. Vol. 15. Fev 2022. Disponível em:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474086.2022.2031967#abstract>

THOM, H. *et al.* Crizanlizumab and comparators for adults with sickle cell disease: a systematic review and network meta- analysis. **BMJ Open**. E. 034247. P. 1-11. Set 2020. Disponível em:
<https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/10/9/e034147.full.pdf>

VICHINSKY, E. *et al.* A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. **The New England Journal of Medicine**. Vol. 381. N.6. P.509-519. Jun 2019. Disponível em:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1903212?logout=true>

YENAMANDRA, A. *et al.* Voxelotor: A Hemoglobin S Polymerization Inhibitor for the Treatment of Sickle Cell Disease. **Advanced Practitioner**. Vol. 11. N.8. Nov/Dec 2020. Disponível em:
https://www.researchgate.net/publication/347066585_Voxelotor_A_Hemoglobin_S_Polymerization_Inhibitor_for_the_Treatment_of_Sickle_Cell_Disease/fulltext/60181037a6fdcc071ba99fdd/Voxelotor-A-Hemoglobin-S-Polymerization-Inhibitor-for-the-Treatment-of-SickleCell-Disease.pdf?origin=publication_detail&_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6Il9kaXJlY3QiLCJwYXNpdjIjoicHVibGljYXRpb25Eb3dubG9hZCIsInByZXZpb3VzUGFnZSI6InB1Ym91bn19&__cf_chl_tk=UxtCE5wjyNzvdQp1OMa5SN50BKno9v8ob.nsPw6Z1Tg-1731933077-1.0.1.1-72KMtrDVqJ1KowoC7rZrQ4.ow1ZT.2w3RmsofH4xnC8

ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P., PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**. São Paulo. Editora Antheneu. 2014 ISBN: 978-85-388-0454-3.

