



Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Biociências

MARIA IZABEL SALVADOR DE LIMA

**O USO DE CRIZANLIZUMABE PARA PREVENÇÃO DE  
CRISES VASO OCLUSIVAS EM PACIENTES COM ANEMIA  
FALCIFORME: UMA REVISÃO**

Recife  
2022

MARIA IZABEL SALVADOR DE LIMA

**O USO DE CRIZANLIZUMABE PARA PREVENÇÃO DE  
CRISES VASO OCLUSIVAS EM PACIENTES COM ANEMIA  
FALCIFORME: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação em  
Biomedicina da Universidade Federal de  
Pernambuco, como pré-requisito à obtenção  
do título de Bacharel em Biomedicina

Orientador(a): Msc. Gabriela da Silva Arcanjo  
Co-orientador: Prof. Dr. Marcos André  
Cavalcanti Bezerra

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Lima , Maria Izabel Salvador de.

O uso de Crizanlizumabe para prevenção de crises vaso oclusivas em  
pacientes com anemia falciforme: uma revisão / Maria Izabel Salvador de Lima  
. - Recife, 2022.

41 : il., tab.

Orientador(a): Gabriela da Silva Arcanjo

Cooorientador(a): Marcos André Cavalcanti Bezerra

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de  
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2022.

1. Hemoglobina S. 2. Vaso-oclusão. 3. P-selectina. 4. Crizanlizumabe. 5.  
Tratamento. I. Arcanjo , Gabriela da Silva. (Orientação). II. Bezerra , Marcos  
André Cavalcanti . (Coorientação). III. Título.

610 CDD (22.ed.)

MARIA IZABEL SALVADOR DE LIMA

## O USO DE CRIZANLIZUMABE PARA PREVENÇÃO DE CRISES VASO OCLUSIVAS EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 25/11/2022

### BANCA EXAMINADORA



Documento assinado digitalmente  
GABRIELA DA SILVA ARCANJO  
Data: 15/12/2022 10:22:35-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Orientador (a): Mestre Gabriela da Silva Arcanjo  
UFPE/ Departamento de Genética



Documento assinado digitalmente  
PEDRO LUIZ DE FRANCA NETO  
Data: 16/12/2022 16:54:18-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Prof. Dr. Pedro Luiz de França Neto  
UFPE/ Núcleo de Hematologia Clínica e  
Laboratorial



Documento assinado digitalmente  
MADI VEIGA DINIZ  
Data: 15/12/2022 23:00:18-0300  
Verifique em <https://verificador.iti.br>

---

Mestre Madi Veiga Diniz  
UFPE/ Hospital das Clínicas

Dedico este trabalho à minha família e  
pessoas que estiveram comigo durante  
este processo, por sempre acreditarem  
em meu potencial.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus por ter me sustentado até aqui, me dando força e coragem para vencer e ultrapassar todas as dificuldades impostas.

Agradeço a minha orientadora, Gabriela Arcanjo, por ter aceitado este desafio, e por toda paciência, dedicação e apoio. Gabi, minha eterna gratidão, você foi peça fundamental para a conclusão deste trabalho.

Agradeço ao meu co-orientador e professor Marcos André, pelo apoio e pelos ensinamentos, durante esse processo e em todos os momentos da monitoria de Exames Hematológicos, o senhor é verdadeiramente um mestre.

A todos que fazem parte do Núcleo de Hematologia Clínica e Laboratorial, do LABCEN-UFPE, meus sinceros agradecimentos.

Agradeço a minha família por sempre acreditarem em minha capacidade e ser meu refúgio em momentos difíceis. Em especial ao meu pai, Marçal José de Lima, por sempre me incentivar nos estudos e não medir esforços para que eu pudesse chegar aonde cheguei. Papai, essa conquista também é sua.

Agradeço aos meus colegas monitores da disciplina de Exames Hematológicos, que de maneira direta ou indireta me davam ânimo e renovavam minhas energias para continuar.

Por fim, agradeço a todos os meus amigos por toda a torcida e por sempre me dirigir palavras de ânimo e encorajamento, me fazendo esquecer por momentos, o período estressante e difícil que estava passando.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.  
Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”  
Madre Teresa de Calcutá

LIMA, Maria Izabel Salvador de. **O uso de Crizanlizumabe para prevenção de crises vaso oclusivas em pacientes com anemia falciforme: uma revisão.** 2022. 41. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

## RESUMO

A anemia falciforme (AF) é uma doença genética que acomete cerca de 300.000 pessoas no mundo por ano. Ela é caracterizada pela mutação do códon 6 do gene da globina beta, onde há a substituição de uma adenina por uma timina, havendo a troca de um ácido glutâmico por uma valina. Essa alteração interfere na solubilidade da hemoglobina, chamada de HbS, a qual ao ser desoxigenada polimeriza mudando a conformação da hemácia, que passa a ter formato de foice. Esta modificação aumenta o risco de hemólise e resulta em complicações clínicas como as crises vaso-oclusivas (CVO), que além de dor, causam hipóxia nos tecidos e podem gerar falência de múltiplos órgãos. Esta revisão bibliográfica tem como objetivo fazer a análise da literatura sobre o uso de um novo medicamento, o Crizanlizumabe que é um inibidor P-selectina, a qual influencia diretamente no processo de vaso-oclusão, diminuindo assim episódios destas crises em pacientes com anemia falciforme. Comprovando sua eficácia, bem como a melhoria da qualidade de vida dos pacientes que o utilizam. Para a coleta de dados foi feita uma pesquisa utilizando como base artigos, revistas, dissertações publicadas em plataformas como PUBMED, Medicaal Literature Analysis and Retrieval System On-line (Medline), Scientific Electronic Library On-line (SCIELO) utilizando como critérios de inclusão, teses/monografias publicados a partir de 2016 em inglês ou português que continham pesquisas realizadas sobre o uso do Crizanlizumabe em pacientes falciformes com mais de 16 anos e que eram aptos à fazer uso do medicamento. Foi observado que o Crizanlizumabe tanto na dose de 5mg/kg quanto de 7,5mg/kg levou a diminuição da taxa média anual das crises vaso-oclusivas, em comparação a antes do início do tratamento. Os efeitos adversos mais comuns foram artralgia, prurido, vômito, diarreia e dor torácica, ocorrendo em 10% dos pacientes, em média. Apesar de já estar em uso, ainda são necessários mais estudos para que o uso do medicamento seja aceito para uma quantidade maior de pacientes com anemia falciforme. Conclui-se que o medicamento em questão trouxe os benefícios esperados para os pacientes com anemia falciforme, havendo diminuição de episódios de crise de dor, morbidade, e prevenção de complicações.

**Palavras-chave:** Hemoglobina S. Vaso-oclusão. P-selectina. Crizanlizumabe. Tratamento.

LIMA, Maria Izabel Salvador de. **The use of crizanlizumab for the prevention of vaso-occlusive crises in patients with sickle cell anemia: a review.** 2022. 41. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

## **ABSTRACT**

Sickle cell anemia (SCA) is a genetic disease that affects about 300.000 people worldwide yearly. It is characterized by the mutation of codon 6 of the beta-globin gene, where an adenine is substituted for a thymine, exchanging a glutamic acid for a valine. This change interferes with the solubility of hemoglobin, called HbS, which, when deoxygenated, polymerizes, changing the conformation of the red blood cell, which takes on a sickle shape. This modification increases the risk of hemolysis and results in clinical complications such as vaso-occlusive crises (VOC), which in addition to pain, cause tissue hypoxia and can lead to multiple organ failure. This literature review aims to analyze the literature on the use of a new drug, Crizanlizumab, a P-selectin inhibitor, which directly influences the vaso-occlusion process, thus reducing episodes of these crises in patients with sickle cell anemia. Proving its effectiveness, as well as improving the quality of life of patients who use it. For data collection, a research was carried out using as basis articles, journals, and dissertations published on platforms such as PUBMED, Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line (Medline), Scientific Electronic Library On-line (SCIELO) using as inclusion criteria, theses/monographs published from 2016 in English or Portuguese that contained research carried out on the use of Crizanlizumab in sickle cell patients over 16 years old and who were able to use the drug. It was observed that Crizanlizumab at both 5mg/kg and 7.5mg/kg doses decreased the mean annual rate of vaso-occlusive crises compared to before the initiation of treatment. The most common adverse effects were arthralgia, pruritus, vomiting, diarrhea, and chest pain, occurring in an average of 10% of patients. Although it is in use, more studies are still needed so that the use of the drug is accepted for a greater number of patients with sickle cell anemia. It is concluded that the drug brought the expected benefits to patients with sickle cell anemia, reducing episodes of pain crisis, morbidity, and prevention of complications.

**Key words:** Hemoglobin S. Vaso-occlusion. P-selectin. Crizanlizumab. Treatment.

## LISTA DE FIGURAS

|                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Figura 1 – Fisiopatologia da anemia falciforme .....</b> | <b>16</b> |
| <b>Figura 2 – Interações celulares da P-selectina .....</b> | <b>17</b> |

## LISTA DE TABELAS

|                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabela 1 – Artigos sobre o uso do Crizanlizumabe .....</b> | <b>28</b> |
|---------------------------------------------------------------|-----------|

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|         |                                                          |
|---------|----------------------------------------------------------|
| AF      | Anemia Falciforme                                        |
| CVO     | Crises Vaso-Oclusivas                                    |
| HU      | Hidroxiureia                                             |
| HB      | Hemoglobina                                              |
| VCAM-1  | Molécula de Adesão Vascular 1                            |
| ICAM -1 | Molécula de Adesão Intracelular 1                        |
| PSGL-1  | Ligante-1 da Glicoproteína P-selectina                   |
| Lu/BCAM | Luther/Molécula de Adesão Celular Basal                  |
| ICAM4   | Molécula de Adesão Intercelular 4                        |
| LFA-3   | Antígeno 3 Associado à Função Linfocitária               |
| PKA     | Proteína Quinase A                                       |
| VCAM1   | Proteína de Adesão Celular Vascular 1                    |
| ICAM1   | Molécula de Adesão Intercelular 1                        |
| TNF     | Fator de Necrose Tumoral                                 |
| IL      | Interleucina                                             |
| BCAM    | Molécula de Adesão Celular Basal                         |
| AVC     | Acidente Vascular Cerebral                               |
| FDA     | Food and Drug Administration                             |
| DNA     | Ácido Dexoribonucleico                                   |
| MEDLINE | Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line |
| SCIELO  | Scientific Eletronic Library On-line                     |
| DRC     | Doença Renal Crônica                                     |

## SUMÁRIO

|          |                                    |           |
|----------|------------------------------------|-----------|
|          | <b>INTRODUÇÃO .....</b>            | <b>12</b> |
| <b>1</b> | <b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>  | <b>13</b> |
| 1.1      | Etiologia e Epidemiologia .....    | 13        |
| 1.2      | Fisiopatologia .....               | 14        |
| 1.3      | P-selectina .....                  | 16        |
| 1.4      | Crises vaso-oclusivas (CVO) .....  | 17        |
| 1.5      | Complicações clínicas .....        | 19        |
| 1.6      | Tratamento.....                    | 21        |
| 1.7      | Crizanlizumabe .....               | 24        |
| <b>2</b> | <b>OBJETIVOS.....</b>              | <b>26</b> |
| 2.1      | Objetivo Geral .....               | 26        |
| 2.2      | Objetivos específicos .....        | 26        |
| <b>3</b> | <b>METODOLOGIA .....</b>           | <b>27</b> |
| <b>4</b> | <b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b> | <b>28</b> |
| <b>5</b> | <b>CONCLUSÃO .....</b>             | <b>36</b> |
|          | <b>REFERÊNCIAS.....</b>            | <b>37</b> |

## Introdução

A anemia falciforme (AF) foi descrita primeiramente por Herrick em 1910, o qual viu “eritrócitos alongados e em forma de foice” em um paciente afrodescendente. No Brasil, o primeiro caso relatado foi em 1933 por Castro, dando início assim ao estudo das “moléstias moleculares”. A AF se dá pela mutação do códon 6 do gene da beta globina, onde há a troca de uma adenina por uma timina, logo há a substituição de um ácido glutâmico por uma valina (KATO *et al.*, 2018). Esta alteração faz com que a hemácia mude sua conformação quando desoxigenada, por meio da polimerização intracelular da desoxi-HB S, adquirindo a forma de foice. Esta mudança de formato é reversível após a oxigenação, porém com repetidos episódios de desoxigenação e oxigenação a hemácia sofre lesões fazendo com que a rigidez e conformação de foice se tornem permanentes. Nesse tipo de anemia as células epiteliais dos vasos estão ativadas e tem maior expressão de moléculas de adesão, facilitando assim o processo de vaso-oclusão, uma das maiores complicações da doença. Ela geralmente acontece na microcirculação, mas pode ocorrer em grandes artérias, que irrigam o cérebro e o coração, por exemplo. A liberação de hemoglobina no vaso, advinda das hemácias fragilizadas rompidas, juntamente com as vaso-oclusões recorrentes, processos de isquemia e reperfusão, geram danos e ativação das células epiteliais dos vasos. Isso vai ocasionar uma resposta inflamatória vascular, recrutando leucócitos e eritócitos a se aderirem na parede do vaso. Além disso, existe uma redução da disponibilidade de óxido nítrico e um estresse oxidativo, que pode gerar uma diminuição do fluxo sanguíneo e consequentemente, a vaso-oclusão. (ZAGO, 2014).

Atualmente, a única cura disponível para AF é o transplante de medula óssea, entretanto seu uso é limitado por critérios de elegibilidade específicos e problemas associados como disponibilidade de doador compatível e rejeição da medula do doador (KATO *et al.*, 2018). Apesar disto, existem medicamentos que trazem uma melhora ao paciente sendo a hidroxiureia (HU) um dos mais conhecidos e utilizados para a prevenção de crises vaso-oclusivas e outras complicações graves da doença. A HU, primeira droga aprovada para tratamento

da AF pela Food and Drug Administration (FDA), em 1998, se trata de um ribonucleotídeo inibidor da redutase. Dessa forma ela aumenta a hemoglobina fetal e reduz o número de leucócitos e plaquetas, e diminui a expressão de moléculas de adesão no endotélio vascular (PHAN *et al.*, 2022). A L-glutamina é outro medicamento usado para o tratamento da AF, que aumenta o potencial redox e diminui o estresse oxidativo das hemácias falcizadas, reduzindo assim a taxa de crises de vaso-oclusão. (HAN; SARAF; GORDEUK, 2020).

A maior dificuldade associada ao uso destes medicamentos é que nem todo indivíduo com AF pode utilizá-los, sem contar que com o passar do tempo é quase inevitável o aumento da dose, elevando o risco de toxicidade. (SOUZA, 2022).

A P-selectina é uma molécula que desempenha um papel crítico na formação de trombos que contribuem para a vaso-oclusão em indivíduos com AF, sendo portanto um alvo terapêutico relevante (PANICKER *et al.*, 2017). O Crizanlizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-P-selectina que recentemente vem sendo utilizado para o tratamento da AF, e tem mostrado resultados promissores quanto à diminuição do número de crises vaso-oclusivas. (ATAGA *et al.*, 2017).

## **1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **1.1 Etiologia e Epidemiologia**

A anemia falciforme (AF) é uma doença genética autossômica recessiva de caráter hereditário, onde há uma mutação na posição 6 do gene da beta globina. Essa mutação faz com que haja uma troca de aminoácidos, onde um ácido glutâmico é substituído por uma valina. (BALLAS *et al.*, 2009).

A hemoglobina (Hb) é uma proteína tetramérica composta por 4 subunidades de globinas, cada uma responsável pelo transporte de uma molécula de oxigênio. Existem vários tipos de Hb, que são produzidas pela combinação de diferentes cadeias globínicas. A mais abundante na fase adulta é a Hb A, a qual é formada por duas subunidades de alfa-globina e duas de beta-globina. Na anemia falciforme, a mutação dita anteriormente afeta genes envolvidos na síntese da hemoglobina A, onde ela deixa de ser produzida ou só é produzida parcialmente, dando lugar a Hb S. Esta hemoglobina por sua vez, em situações de

desoxigenação, polimeriza e confere à hemácia a forma de foice, que dá o nome à doença. (KATO *et al.*, 2018).

A AF se dá quando o genótipo do paciente é SS, ou seja, homozigoto, porém há a possibilidade da interação da Hb S com outros genes formando outros genótipos, caracterizando assim as doenças falciformes. Como exemplo temos a interação com a talassemia beta, tendo como genótipo Hb S/beta- tal, e a interação com a Hb C, formando o genótipo SC. Os chamados “traço falciformes” são pacientes que possuem o genótipo Hb A. Neste caso não são categorizados como doença falciforme e sim síndrome falciforme. (ZAGO, 2014).

No mundo estima-se que 300.000 crianças nasçam com doença falciforme anualmente, no Brasil ela acomete 1 em cada 1.200 nascidos vivos (MATO GROSSO DO SUL, 2021). Em Pernambuco o número é 1 em cada 1.400 nascidos vivos (SOARES *et al.* 2014). A maior incidência se dá na população negra, principalmente em regiões da África Subsaariana, Oriente Médio, Índia, Caribe, América do Sul e Central, alguns países ao longo do Mar Mediterrâneo, e também nos Estados Unidos e na Europa. (GARDNER, 2018).

## 1.2 Fisiopatologia

As hemácias de pacientes com AF ao passar pelo processo de desoxigenação adquirem o formato de foice, e isso ocorre devido à condição da hemoglobina S se polimerizar. Esta mudança de formato traz bastantes complicações clínicas aos pacientes, uma delas a vaso-oclusão, sendo uma das mais sérias da doença. A falcização das hemácias confere a doença uma anemia hemolítica, pois altera as propriedades dos eritrócitos, e também resulta numa menor afinidade pelo oxigênio, que de forma direta contribui para a falcização. Este processo vai interferir na deformabilidade da hemácia, de tal forma que com repetidos episódios de oxigenação e desoxigenação, ela fique permanentemente com essa conformação. (KATO *et al.*, 2018).

As hemácias falcizadas são caracterizadas pela ativação anormal das vias de sinalização intracelular, com diminuição do óxido nítrico (NO) e da adenosina trifosfato, condicionando assim a alguns componentes celulares sofrerem dano

oxidativo. Este dano oxidativo interfere diretamente em mudanças intracelulares na superfície dos eritrócitos, de tal modo que aumenta a exposição de moléculas como fosfatidilserina e a produção de micro moléculas que possuem atividade pró-coagulante. O óxido nítrico é diminuído por conta da hemólise, já que a hemoglobina liberada pela hemácia rompida funciona como um “sequestrador” de NO, o qual não consegue ser produzido facilmente em condições de hemólise. A hemólise também contribui para a formação de espécies reativas de oxigênio pela presença de hemoglobina livre. (GARDNER, 2018).

A liberação de hemoglobina no vaso, advinda das hemácias fragilizadas rompidas, geram danos e ativação das células epiteliais dos vasos. Isso vai ocasionar uma resposta inflamatória vascular, recrutando leucócitos e eritrócitos a se aderirem na parede do vaso. A ativação das células epiteliais vasculares promove a expressão de algumas moléculas específicas, como o VCAM-1 (MOLECULA DE ADESÃO VASCULAR 1) e o ICAM -1 (MOLECULA DE ADESÃO INTRACELULAR 1), E-SELECTINA e P-SELECTINA na superfície das células, além da produção de diversas interleucinas e quimiocinas. O epitélio lesado ainda libera uma série de fatores procoagulantes e vasoconstritores. (ZAGO, 2014).

Todos estes fatores culminam na formação de trombos, que podem acontecer em quaisquer vasos, tanto capilares quanto em grandes artérias que irrigam órgãos importantes como o coração e o cérebro, é o que chamamos de processo de vaso-oclusão. Este processo impede a continuidade do fluxo sanguíneo, dificultando assim a chegada de oxigênio até os órgãos, causando uma isquemia tecidual e consequentemente a falência do órgão. (Figura 1)

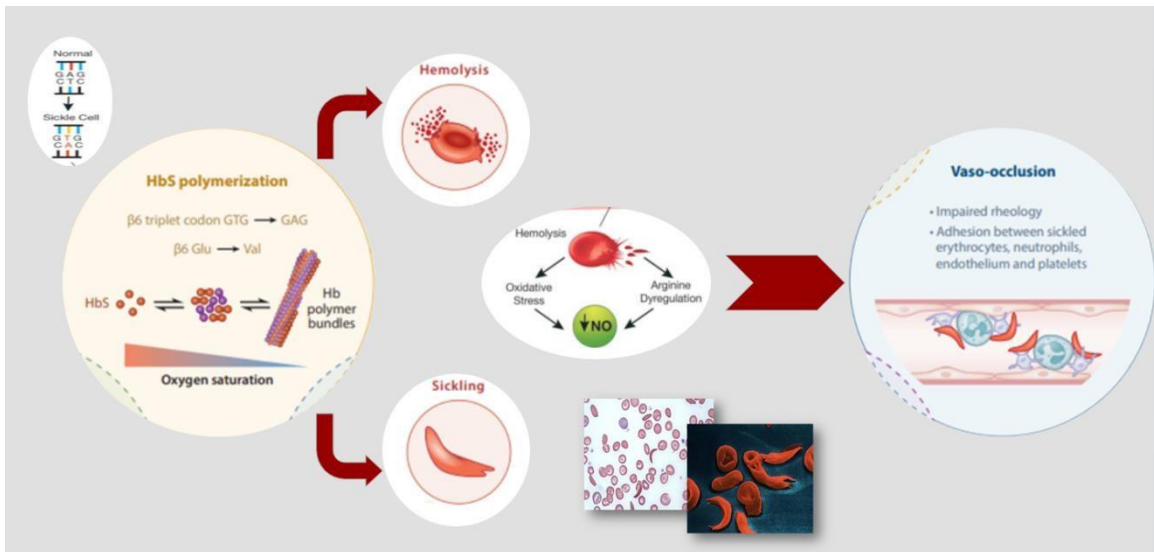


Figura 1: Fisiopatologia da anemia falciforme. Fatores que ocorrem na anemia falciforme que levam à vaso-oclusão. Fonte: Adaptado de (KATO et al., 2018; SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

### 1.3 P-selectina

As selectinas são proteínas responsáveis pela adesão de leucócitos no endotélio vascular mediante um processo inflamatório. Existem três principais selectinas, a E-selectina, a P-selectina e a L-selectina. (KARKI; KUTLAR, 2021) A E-selectina é sintetizada no endotélio vascular por breves períodos, sendo mediada pela ação de citocinas. A P-selectina é armazenada em alfa-grânulos das plaquetas e nos corpos de Weibel-Palade das células endoteliais, sendo liberada em estimulações específicas. Já a L-selectina é encontrada nos leucócitos e são responsáveis pelo endereçamento dos linfócitos para os linfonodos. (SCHUTZMAN *et al.*, 2019).

A expressão de P-selectina em plaquetas é um marcador de ativação plaquetária que pode ser ativada mediante hipóxia, hipóxia-reoxigenação, trombina, presença de espécies reativas de oxigênio, componentes do sistema complemento e do grupo heme. (KUTLAR; EMBURY, 2014)

O ligante-1 da glicoproteína P-selectina (PSGL-1) está presente nos leucócitos e também são expressos nos eritrócitos. O pareamento de P-selectina e PSGL-1 resulta em uma interação entre células endoteliais e hemácias

falciformes, células endoteliais e plaquetas, plaquetas e leucócitos, e plaquetas e hemácias falciformes (Figura 2). A P-selectina medeia a ativação plaquetária, coagulação e inflamação, e é considerada a mais importante de todas as selectinas para inicialização e manutenção dos eventos que medeiam a aderência dos leucócitos ao endotélio vascular, contribuindo diretamente no processo de vaso-oclusão. (KARKI; KUTLAR, 2021) (MATSUI *et al.*, 2001)

## P-selectin

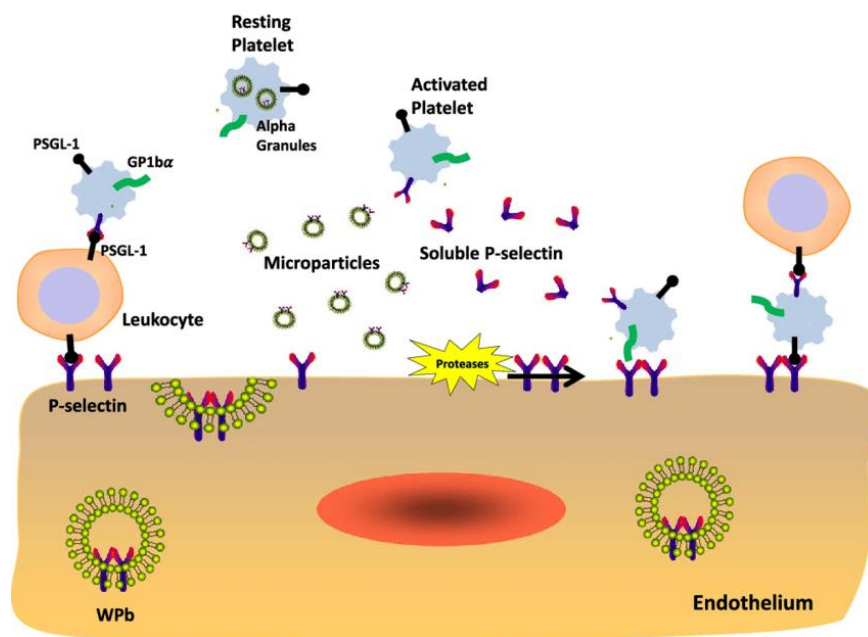


Figura 2: Interações celulares da P-selectina. Interações da P-selectina com leucócitos e plaquetas, por meio do seu ligante PSGL1 na superfície endotelial do vaso. Fonte: (SCHUTZMAN *et al.*, 2019).

### 1.4 Crises vaso-oclusivas (CVO)

Os episódios agudos de dor também chamados de crises de dor ou crise vaso-oclusivas (CVO) são a morbidade primária de pacientes falciformes e também a principal causa de internações destes pacientes. Recorrentes episódios de crises vaso-oclusivas interferem diretamente em suas qualidades de vida, sendo o preditor de morte mais comum (DARBARI; SHEEHAN; BALLAS, 2020).

A oclusão vascular é um processo multifatorial que envolve não apenas a oclusão de pequenos vasos por hemácias falciformes e células sanguíneas aderentes, mas também hiperplasia íntima de grandes vasos, trombose e embolia

gordurosa da medula óssea, levando à hipóxia, isquemia, lesão tecidual e inflamação. É essa combinação de lesão por hipóxia-reperfusão, dano tecidual isquêmico e inflamação que torna a dor da CVO única (DARBARI; SHEEHAN; BALLAS, 2020).

Vários fatores estão por trás da alta adesão das hemácias falciformes. Uma questão importante é que os pacientes com doença falciforme possuem uma alta contagem de reticulócitos. Estes são eritrócitos imaturos que deixam a medula óssea sem passar pelos estágios finais de maturidade. Nesta fase final, eles são sujeitos a importantes alterações como remodelação e remoção de organelas e subconjuntos de proteínas na membrana, incluindo proteínas de adesão, através da autofagia. Na doença falciforme, os reticulócitos circulantes exibem uma gama de proteínas de superfície anormais, com altos níveis de moléculas de adesão, como grupo sanguíneo Luther/molécula de adesão celular basal (Lu/BCAM), Molécula de Adesão Intercelular 4 (ICAM4) e Antígeno 3 associado à função linfocitária (LFA-3) (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

Isso é consequência da retirada prematura de reticulócitos da medula óssea, comparado a um indivíduo saudável, devido à anemia grave. Portanto, pacientes com AF possuem um grande número de eritrócitos aderentes circulantes (5% a 10%), que é um número de hemácias com alto potencial de adesão para iniciar a oclusão vascular. Vários estudos mostraram que eventos como a sinalização da ativação das moléculas de adesão, que foram fosforiladas por proteínas quinases, como proteína quinase A (PKA); um grande número de reticulócitos circulantes e alterações na maturidade de reticulócitos advindos da eritropoese acelerada, são elementos importantes para iniciar o processo de adesão (HOSS; NEMER; REES, 2022).

A vaso-oclusão é um fenômeno complexo que envolve os eritrócitos falciformes, células endoteliais, leucócitos e plaquetas. As células endoteliais são ativadas através do contato direto com células falciformes, heme livre e hemoglobina, e espécies reativas de oxigênio induzidos por hipóxia. A produção de endotelina juntamente com o aumento das células de adesão é ativada devido à biodisponibilidade reduzida de óxido nítrico. A expressão molecular aumentada de proteínas de adesão endotelial, como proteína de adesão de célula vascular 1 (VCAM1), molécula de adesão intercelular 1 (ICAM1), P-selectina, E-selectina, antígeno de superfície de leucócitos CD47 e integrina  $\alpha V\beta 3$ , proteoglicanos de

sulfato de heparina expostos e fosfatidilserina são responsáveis pela adesão eritrocitária aos leucócitos. (STUART; NAGEL, 2004) Além disso, as células endoteliais ativadas produzem mediadores inflamatórios como IL-1 $\beta$ , IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF), levando a um estado inflamatório crônico. Muitas moléculas de adesão como a integrina  $\alpha 4\beta 1$ , a glicoproteína plaquetária 4, e a molécula de adesão celular basal (BCAM) são superexpressas pelas hemácias falciformes e mediam a adesão ao endotélio (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

Muitos estudos mostraram que os neutrófilos são os leucócitos fundamentais para que ocorra o processo de oclusão vascular, estes estão mais ativados em pacientes falciformes e expressam mais a integrina  $\alpha M\beta 2$  que possui uma adesão mais aprimorada do que as células endoteliais e subendoteliais. As selectinas produzidas pelas células endoteliais ativadas possuem importante papel de mediar a ligação inicial dos neutrófilos à parede vascular. Na anemia falciforme as plaquetas estão bem ativadas e com altos níveis de P-selectina e integrina  $\alpha IIb\beta 3$  expressas. Vários marcadores biológicos estão aumentados também como micropartículas plaquetárias, trombospondina e fator plaquetário 4. Elas são encontradas nos agregados heterocelulares circulantes de neutrófilos e glóbulos vermelhos, e sua adesão a esses agregados é mediada em parte pela P-selectina. Também podem atuar como mediadoras do sistema imune inato, liberando citocinas (KATO *et al.*, 2018).

A oclusão da microcirculação ocorre predominantemente em áreas próximas à medula, levando à necrose. A dor é advinda dos mediadores inflamatórios que ativam as fibras nervosas aferentes nociceptivas. Entre as áreas afetadas estão os ossos longos, costelas, esterno, coluna e pelve, podendo haver envolvimento de vários locais. O processo de vaso-oclusão do córtex e periósteo pode se assemelhar à osteomielite. Nos vasos mesentéricos este processo vai prejudicar a mobilidade intestinal, causando crises de dor abdominais (STUART; NAGEL, 2004).

### 1.5 Complicações clínicas

A anemia falciforme traz outras complicações clínicas tão graves quanto as

crises vaso-oclusivas, elas associadas com a hemólise, compõem um conjunto de eventos fisiopatológicos determinantes da grande maioria dos sinais e sintomas presentes nos pacientes falciformes. Estes eventos são muito variados e podem ser divididos em agudos e crônicos. Entre eles podemos citar:

- Anemia “aguda”: os níveis de hemoglobina estão mais baixos em pacientes com anemia falciforme. A diminuição aguda da hemoglobina de significado clínico ocorre episodicamente, e estes episódios podem ser causados por uma hiperhemólise, sequestro esplênico agudo e crises aplásticas (BALLAS *et al.*, 2009).
- Sequestro Esplênico: é caracterizado por um aumento do baço devido ao recrutamento de hemácias e outros componentes do sangue. Pode levar ao choque hipovolêmico devido à perda de volume circulante. É uma das principais causas de morte na anemia falciforme (BALLAS *et al.*, 2009).
- Dactilite Falcêmica: é uma inflamação aguda dos tecidos que revestem os ossos dos tornozelos, mãos e pés. Costuma acometer mais crianças em seu primeiro ano de vida, geralmente depois do 4º mês. Caracteriza-se por dor intensa, podendo estar acompanhada de febre alta e dificuldade de mobilidade nas regiões acometidas (ANVISA, 2006).
- Síndrome Torácica Aguda: é frequente em crianças, porém seu curso é benigno. Em adultos a incidência é menor, mas seu curso tende a ser mais grave. Caracteriza-se por febre, dor no peito, sibilos, tosse, hipóxia e novo infiltrado pulmonar, todos estes sintomas culminam para esta complicação ser letal, acometendo cerca de mais da metade de pacientes com anemia falciforme. (STEINBERG, 2008)
- Vasculopatia Cerebral: umas das complicações mais severas em crianças na anemia falciforme é o acidente vascular cerebral (AVC) causado por oclusão e estenose de grandes vasos. A anemia vai causar aumento da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, e as hemácias falcizadas juntamente com a pouca disponibilidade de óxido nítrico vão lesar o endotélio vascular, causando dano vascular cerebral. (FASANO; MEIER; HULBERT, 2015). Adultos com anemia falciforme são propensos a contínuos e novos infartos cerebrais, os quais levam à diminuição do desempenho intelectual, podendo se tornar progressivos, levando a um AVC clinicamente dito (ONIMOE;

ROTZ, 2020).

- Priapismo: é um distúrbio clínico caracterizado por uma ereção peniana constante e dolorosa, e sua forma sistêmica está associada a pacientes com anemia falciforme, onde há a oclusão dos vasos que irrigam o órgão. (SHAKERI; VAN ASSELDONK; ELTERMAN, 2015). É mais frequente em adolescentes e adultos, episódios recorrentes podem levar à disfunção erétil. Acomete cerca de 40% dos homens com anemia falciforme (STEINBERG, 2008).
- Infecções recorrentes: pacientes falciformes são mais propensos a adquirir infecções, principalmente os menores de 5 anos. As crianças falcêmicas possuem um baço hipofuncionante devido aos inúmeros infartos já sofridos, sendo importante o uso de penicilina profilática e vacinas específicas como Anti hemophilus e antipneumocócica (ANVISA, 2006).
- Úlceras de perna: acometem cerca de 8% a 10% de pacientes falciformes. A patogênese inclui obstrução do fluxo por hemácias falcizadas densas, incompetência venosa e infecções bacterianas. (ONIMOE; ROTZ, 2020). Estão ligadas a comorbidades crônicas como a falência de múltiplos órgãos, dor e déficits neurocognitivos, causando comprometimento na cicatrização destas feridas (ALAVI; KIRSNER, 2015).
- Osteonecrose: acomete principalmente as articulações do ombro e do quadril, afetando quase metade dos pacientes com anemia falciforme e com doença de HbSC. (ADESINA; NEUMAYR, 2019) Seu início é silencioso, porém é progressivo e a maioria dos pacientes falciformes evoluem para colapso da cabeça femoral em 2 anos. Normalmente se caracteriza por processos dolorosos dentro e ao redor da região afetada (STEINBERG, 2008).

## 1.6 Tratamento

O entendimento sobre a fisiopatologia da anemia falciforme, abordando seus aspectos celulares, moleculares e biofísicos, fez com que vários tipos de tratamento surgissem para prevenir ou diminuir as morbidades da doença. Essas terapias diminuem a gravidade da doença atuando de forma específica em cada patobiologia da anemia falciforme. (SUNDD; GLADWIN; NOVELLI, 2019).

- Imunizações

Dentro das vacinas é conhecido o uso da penicilina em crianças diagnosticadas com anemia falciforme. Desta forma a triagem neonatal que é feita para descobrir recém-nascidos com doença falciforme e assim iniciar o programa com a penicilina profilática, mostrou prevenir mortes causadas por infecção com *Streptococcus pneumoniae*. Crianças mais velhas não precisam ficar fazendo a medida profilática contínua. (STEINBERG, 2008; SUS, 2013). As vacinas recomendadas em pacientes na anemia falciforme são as *Haemophilus influenzae*, meningocócica, pneumocócica, hepatite B, reforço do tétano. (ONIMOE; ROTZ, 2020)

- Transfusões sanguíneas

As transfusões de sangue na anemia falciforme às vezes podem salvar a vida do paciente e são úteis para diversas complicações, como por exemplo, nas crises vaso-oclusivas, aplasia de eritrócitos, sequestro esplênico e como prevenção de complicações cerebrovasculares. (ALI *et al.*, 2020) A transfusão é considerada uma prática satisfatória, tendo como objetivo transfundir eritrócitos suficientes para aumentar a capacidade do transporte de oxigênio, elevando a hemoglobina para 10g/dL e reduzindo a hemoglobina S para menos de 30%. (ALAVI; KIRSNER, 2015) Porém, trazem adversidades como a sobrecarga de ferro, aloimunização, perda de acesso venoso e infecções. (STEINBERG, 2008)

- Transplante de medula óssea

A única cura considerada para anemia falciforme é o transplante de medula óssea, porém a seleção de pacientes aptos para tal alternativa é bastante controversa. Na maioria das vezes o transplante é realizado em pacientes que já sofreram um AVC, tiveram vários episódios de síndrome torácica aguda ou episódios recorrentes de crises vaso-oclusivas, ou seja, pacientes que tiveram as complicações mais graves da doença. Questões como a idade do receptor, origem das células doadoras e tipo de condicionamento do regime foram pautas que também entram em discussão. A principal complicação deste método é justamente a toxicidade que o receptor pode adquirir a medula do doador, complicações como doença veno-oclusiva do fígado e neurotoxicidades (convulsões, acidente vascular cerebral e hemorragia cerebral) foram descritas. Já os efeitos tardios relacionados ao transplante foram falha de crescimento, hipogonadismo, esterilidade e malignidades secundárias. (GARDNER, 2018)

- Hidroxiureia

Atualmente, a hidroxiureia (HU) é o medicamento mais utilizado para o tratamento da anemia falciforme, sendo seu principal mecanismo de ação promover a síntese de hemoglobina fetal, que reduz a polimerização da hemoglobina S e consequentemente a falcização (GARDNER, 2018). É recomendado que seja iniciado a terapia com este medicamento ainda na primeira infância. Os pacientes que respondem melhor à HU são aqueles que já possuem um nível de hemoglobina fetal mais alto, mesmo sem ter iniciado o tratamento e também os que possuem menos inflamação, sugerindo que há um possível sinergismo da HU com medicamentos anti-inflamatórios. (HOSS; NEMER; REES, 2022). Ela é recomendada a pacientes com 3 ou mais episódios de dor de moderada à intensa num período de 12 meses; doença renal crônica em pacientes que já fazem uso da eritropoietina para melhora da anemia; dor crônica associada à anemia falciforme que implicam no cotidiano e na qualidade de vida; anemia crônica sintomática grave, e síndrome torácica aguda grave ou recorrente. (ONIMOE; ROTZ, 2020). A toxicidade gastrointestinal e a anorexia são alguns dos efeitos adversos do uso de HU, porém o mais significativo é a mielossupressão. (ALI *et al.*, 2020)

- Novas opções terapêuticas

Algumas opções para o tratamento da anemia falciforme estão sendo consideradas e estudadas, como por exemplo a terapia gênica, que vem sendo estudada como forma de alcançar mais pacientes, já que o transplante de células-tronco restringe esta possibilidade devido à fonte dos doadores, perda de enxerto e doença de enxerto versus hospedeiro. Ela oferece a capacidade de reparar o rearranjo gênico anormal da beta globina. (ONIMOE; ROTZ, 2020). Alguns estudos recentes usam de técnicas CRISPR, onde há a substituição de uma região específica do DNA. É considerada uma abordagem promissora de terapia gênica para pacientes falciformes, porém é testada apenas em camundongos e células humanas cultivadas. Questões éticas precisam ser desenvolvidas para que estas técnicas comecem a ser usadas em humanos. Embora as técnicas de terapia gênica tenham potencial curativo, melhorar a gravidade da doença ainda é o foco. (KATO *et al.*, 2018)

Outras drogas que estão surgindo e trazendo efeitos positivos são o Voxoletor e o Crizanlizumabe, os quais foram aprovados pela Food and Drug

Administration (FDA) em novembro de 2019. O Voxoletor é um modulador de hemoglobina, que liga-se a ela e aumenta sua afinidade pelo oxigênio, desta forma previne que haja a polimerização da hemoglobina, e evita que a hemácia adquira a forma de foice. Ele tem sido usado em pacientes maiores de 12 anos, que são refratários à terapia com Hidroxiureia, ou a não toleram, sendo usado também como terapia adicional em pacientes com piora da anemia. (ALI *et al.*, 2020)

Já o Crizanlizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-P-selectina, que atua se ligando à P-selectina, inativando-a, evitando assim o processo de vaso-oclusão, visto que esta molécula é a principal mediadora deste processo. Este medicamento pode ser usado por pacientes com idade igual ou acima de 16 anos. (ALI *et al.*, 2020) Sendo utilizado atualmente como terapia auxiliar à Hidroxicarbamida ou como monoterapia em pacientes onde a Hidroxiureia é inadequada ou não funciona. (HOSS; NEMER; REES, 2022).

### 1.7 Crizanlizumabe

Como já vimos, os episódios de crises de dor causada pelo processo vaso-oclusivo é uma das complicações mais severas da anemia falciforme. O Crizanlizumabe é uma nova droga que vem sendo utilizada justamente para prevenir estes episódios de dor.

Este medicamento é um inibidor da P-selectina, desenvolvido pela Novartis Pharmaceuticals com o intuito de auxiliar na prevenção de crises vaso-oclusivas em pacientes com anemia falciforme. Ele recebeu a designação de medicamento órfão pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA em julho de 2008, em janeiro de 2019 recebeu a designação de terapia inovadora, e em julho do mesmo ano recebeu a licença biológica. Baseado nos resultados do estudo de fase II SUSTAIN , o Crizanlizumabe recebeu a primeira aprovação global em 15 de novembro de 2019, sendo indicado então para diminuir a frequência de crises vaso-oclusivas em pacientes com idade igual ou acima de 16 anos que possuam anemia falciforme. (BLAIR, 2020)

O crizanlizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado da imunoglobulina G2k, que se liga à P-selectina inativando-a e impedindo que ela se ligue ao PSGL-1 (ligante da glicoproteína da P-selectina 1), evitando assim que

haja a adesão de plaquetas, leucócitos e hemácias falcizadas ao endotélio vascular ativado e consequentemente o processo de vaso-oclusão. (KARKI; KUTLAR, 2021) Ele é produzido usando a tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamsters chineses. Em voluntários saudáveis foi observado o bloqueio total da P-selectina com um mês de administração da droga, sendo administrada a dose de 5mg/kg. (BLAIR, 2020)

Em voluntários saudáveis o Crizanlizumabe apresentou farmacocinética desproporcional na faixa de dose de 0,2 a 8 mg, com volume médio de distribuição de 4,26L, depuração média de 11,7 mL/h e com meia vida de eliminação de 10,6 dias. Nos pacientes com doença falciforme a farmacocinética foi proporcional à dose, as concentrações de estado estacionário foram alcançadas após doses de carga e mantidas durante 52 semanas de tratamento. Tempo de meia vida de eliminação foi de 7,6 dias. O efeito da insuficiência renal ou hepática na farmacocinética deste medicamento é desconhecido. (BLAIR, 2020). Dessa forma, considerando seu mecanismo de ação e recente aprovação, são relevantes estudos que avaliem o uso deste medicamento no contexto da redução de complicações clínicas na AF e seus efeitos adversos.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso do Crizanlizumabe para a diminuição das crises vaso-oclusivas em pacientes com anemia falciforme, e seus efeitos positivos e negativos.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o mecanismo de ação do Crizanlizumabe;
- Avaliar os critérios de elegibilidade para o uso do Crizanlizumabe em pacientes com anemia falciforme;
- Avaliar o impacto do uso do crizanlizumabe no número de crises vaso oclusivas de pacientes com anemia falciforme;
- Descrever os possíveis efeitos colaterais do uso do crizanlizumabe em pacientes com anemia falciforme.

### 3 METODOLOGIA

Por se tratar de uma revisão bibliográfica foram utilizados dados obtidos através de plataformas científicas como: PUBMED, Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line (Medline), Scientific Eletronic Library On-line (SCIELO).

Foram utilizados os seguintes descritores combinados bem como seus correspondentes em inglês nas bases de dados: “anemia falciforme”, “crises vaso-oclusivas” e “Crizanlizumabe”, os critérios de inclusão foram artigos, teses/monografias e sites especializados publicados a partir de 2016 em inglês ou português que continham pesquisas realizadas sobre o uso do Crizanlizumabe em pacientes falciformes com mais de 16 anos e que eram aptos à fazer uso do medicamento. Como critério de exclusão não foram utilizados artigos que não contemplem pesquisas ligadas aos efeitos do Crizanlizumabe em pacientes com anemia falciforme.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O uso do crizanlizumabe na AF foi avaliado por alguns estudos controlados e muitos outros ainda estão em curso (Tabela 1).

Tabela 1. Artigos sobre o uso do Crizanlizumabe. Resumo dos artigos utilizados que avaliaram o uso do Crizanlizumabe em pacientes com anemia falciforme. Fonte: Autora, 2022.

| AUTOR (ES)                    | TÍTULO ORIGINAL DA OBRA                                                                                                                           | DESCRIÇÃO DO ESTUDO:                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ATAGA <i>et al.</i> , 2017.   | Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease.                                                                           | Estudo feito com 198 pacientes para avaliar o efeito do Crizanlizumabe na redução de CVOs.                                                                                                                                                                                                                         |
| HAN; SARAF; GORDEUK, 2020     | Systematic Review of Crizanlizumab: a new parenteral option to reduce vaso :occlusive pain crises in patients with sickle cell disease.           | Avaliou a ocorrência subsequente de CVOs em pacientes que completaram o estudo SUSTAIN.                                                                                                                                                                                                                            |
| VORA <i>et al.</i> , 2022     | Expanded eligibility for emerging therapies in sickle cell disease in the UK – crizanlizumab and voxelotor.                                       | Avaliou os critérios de elegibilidade do Crizanlizumabe e Voxelotor em pacientes falciformes dos hospitais Universitários Bristol e Weston NHS Foundation Trust (UHBristol) e Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust (OxfordUH). E posteriormente, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust (Guy'sSTT). |
| KANTER <i>et al.</i> , 2022   | Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of crizanlizumab in patients with sickle cell disease                                     | Estudo feito com 57 pacientes falciformes para avaliar a farmacocinética e farmacodinâmica do Crizanlizumabe e sua segurança e eficácia nos pacientes falciformes que já tinham sofrido CVOs.                                                                                                                      |
| DELGADO <i>et al.</i> , 2021  | The European Medicines Agency Review of Crizanlizumab for the Prevention of Recurrent Vaso-Occlusive Crises in Patients With Sickle Cell Disease. | Foram destacados os principais efeitos adversos que o uso do Crizanlizumabe trouxe aos pacientes falciformes do estudo SUSTAIN.                                                                                                                                                                                    |
| KARKOSKA <i>et al.</i> , 2020 | Severe infusion-related reaction to crizanlizumab in an adolescent with sickle cell disease.                                                      | Caso clínico onde relata reação negativa do uso do Crizanlizumabe em um jovem paciente falciforme de 17 anos.                                                                                                                                                                                                      |

Um estudo de fase 2 duplo-cego, multicêntrico, randomizado em uma proporção de 1:1:1, supervisionado por placebo de crizanlizumabe com ou sem hidroxiureia (estudo SUSTAIN) demonstrou que os pacientes em tratamento tiveram uma taxa significativamente menor de episódios vaso-oclusivos em comparação com placebo. (ATAGA *et al.*, 2017) Com relação aos efeitos colaterais 10 % dos pacientes apresentaram efeitos colaterais leves, enquanto um paciente apresentou sangramento intracraniano durante o tratamento com este medicamento, que também pode afetar a função plaquetária por meio de seus efeitos na P-selectina. (CISNEROS; THEIN, 2020)

Nesse estudo SUSTAIN foi usado como critério de inclusão pacientes falciformes com idades entre 16 e 65 anos de qualquer genótipo (HbSS, HbSC, HbS $\beta$ 0 ou HbS $\beta$ +) e que tenham sofrido entre 2-10 crises vaso-oclusivas nos 12 meses antecedentes. As CVOs foram definidas como episódios agudos de dor que resultaram em uma visita a qualquer unidade médica e tratamento com opioides, parenterais orais, ou parenterais anti-inflamatórios não esteroides. Para os pacientes que fazem uso de HU, foram incluídos aqueles que estavam recebendo tratamento por 6 meses ou mais, com dose estável por pelo menos 3 meses. Pacientes homens, mulheres sem potencial para engravidar ou mulheres em uso de métodos contraceptivos, também foram incluídos. Como critérios de exclusão usou-se pacientes que estivessem em terapia de transfusão de hemácias a longo prazo, que estivessem com Hb <40 g/L, HbA > 20%, e com comorbidades como distúrbios cardiovasculares, neurológicos, endócrinos, distúrbios hepáticos ou renais claramente não relacionados com a anemia falciforme e com malignidade dentro de 5 anos. (ATAGA *et al.*, 2017)

Os pacientes receberam placebo ou doses de 2,5mg/kg ou 5mg/kg de Crizanlizumabe por via intravenosa 14 vezes durante 52 semanas. O total de pacientes dentro destes critérios foi de 198, sendo 67 designados para receber a dose de 5mg/kg, 66 receberam a dose de 2,5mg/kg e 65 receberam o placebo. (ATAGA *et al.*, 2017)

Para os resultados não foram considerados os pacientes que receberam a dose baixa do Crizanlizumabe, pois o objetivo do estudo foi alcançado com pacientes que receberam a dosagem maior. Desta forma foi observado que 24

dos 67 pacientes (35,8%) que foram administrados o Crizanlizumabe com dose de 5mg/kg não apresentaram CVOs, em comparação aos pacientes que receberam o placebo, onde somente 11 dos 65 (16,9%) não apresentaram as crises. Em quase todos os subgrupos avaliados, o uso do Crizanlizumabe aumentou o tempo para a ocorrência da primeira crise vaso-oclusiva em comparação com o placebo. Foi destacado que pacientes com o genótipo HbSS tiveram o maior aumento, sendo 4,07 meses com o uso do medicamento versus 1,12 com o uso do placebo; pacientes que não faziam uso de HU concomitante também obtiveram resultados satisfatórios, tendo um aumento de 5,68 meses com o Crizanlizumabe versus 2,86 com placebo. Em relação a complicações após a ocorrência das CVOs, a taxa foi menor nos pacientes que fizeram uso do medicamento em questão. Destacando que não foram observadas hepatopatias e nem sequestro esplênico em pacientes que fizeram uso do Crizanlizumabe e nem nos que fizeram uso de placebo. Somente um evento de priapismo foi relatado em quem estava fazendo uso do placebo e nenhum foi relatado em quem fazia uso do Crizanlizumabe. (KUTLAR *et al.*, 2019)

Os eventos adversos mais comuns notados foram artralgia, prurido, vômito, diarreia e dor torácica, que ocorreu em  $\geq 10\%$  dos pacientes que faziam uso do Crizanlizumabe. Os efeitos colaterais mais graves foram gripe, pirexia e pneumonia. Porém o medicamento não mostrou aumento de risco de complicações infecciosas em comparação com o placebo. Sequestro hepático/esplênico, priapismo e síndrome torácica aguda foram raros, com taxa mediana de 0,00 em todos os grupos. Nenhum paciente desenvolveu resposta de anticorpos contra o Crizanlizumabe. (KARKI; KUTLAR, 2021)

Os dados deste estudo SUSTAIN foram usados justamente para a aprovação do Crizanlizumabe pela FDA, em novembro de 2019.

Um estudo chamado de SUCCESSOR avaliou a ocorrência subsequente de crises vaso-oclusivas em pacientes que completaram o estudo SUSTAIN. Foi observado que pacientes tratados previamente com o Crizanlizumabe (5mg/kg) mantiveram um tempo semelhante para a primeira CVO em comparação com os que estavam em tratamento no SUSTAIN, sugerindo assim um efeito prolongado do medicamento. (HAN; SARAF; GORDEUK, 2020)

Outro estudo realizado este ano (2022) no Reino Unido visou avaliar os critérios de elegibilidade do Crizanlizumabe e do Voxelotor em pacientes com

anemia falciforme. Foram avaliados pacientes falciformes dos Hospitais Universitários Bristol e Weston NHS Foundation Trust (UHBristol) e Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust (OxfordUH). Posteriormente, foram validados os achados em uma população maior de pacientes falciformes na Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust (Guy'sSTT). (VORA *et al.*, 2022). Os critérios de inclusão e exclusão foram os mesmos utilizados pelos estudos base, o SUSTAIN do Crizanlizumabe e o HOPE do Voxelotor.

Como resultado desse estudo, foi observado que na coorte de UHBristol e OxfordUH, dos 158 pacientes falciformes elegíveis, apenas em 17 (10,8%) as terapias com Crizanlizumabe e Voxelotor estariam disponíveis se fossem usados os critérios do estudo. Apenas 7 pacientes (4,4%) seriam elegíveis para ambas, 8 (5,1%) apenas para o Voxelotor e 2 (1,3%) apenas para o Crizanlizumabe. Na coorte de pacientes do Guy'sSTT, foram obtidos números semelhantes, onde de 817 pacientes apenas 97 (11,9%) sendo elegíveis de acordo com os critérios de estudo para qualquer uma das drogas, 5,4% eram elegíveis para ambos, 4,8% para Voxelotor e 1,7% elegíveis para Crizanlizumabe. (VORA *et al.*, 2022)

O motivo de inelegibilidade mais comum de acordo com os critérios de elegibilidade do estudo foi uma taxa anual insuficiente de CVOs. Pacientes falciforme que não apresentaram nenhuma CVO no período de 12 meses, não eram elegíveis para nenhuma das terapias. A terapia das transfusões regulares seria o segundo critério de exclusão mais comum. Foi concluído então que uma pequena porcentagem de pacientes falciformes é elegível para o tratamento por meio destes medicamentos se forem seguidos os critérios de elegibilidade estabelecidos pelos estudos. Dessa forma, visando o benefício dos pacientes, ainda são necessários estudos com essas drogas para reavaliação e ampliação desses critérios. (VORA *et al.*, 2022)

O estudo de Kanter e colaboradores (2022), teve como objetivo avaliar a farmacocinética e farmacodinâmica do Crizanlizumabe e sua segurança e eficácia em pacientes falciformes que tinham histórico de CVOs, foi chamado de SOLACE-adultos. É um estudo de fase 2, aberto, multicêntrico que utilizou pacientes com doença falciforme com idades entre 16-70 anos que apresentaram uma ou mais CVOs num período de 12 meses anteriores ao início do estudo. Foi administrado uma dose de 5 mg/kg (N = 45, 56% mulheres, com idade média de 32 anos) ou 7,5mg/kg (N = 12, 50% mulheres com idade média de 27 anos) da droga por via

intravenosa durante 30 minutos por um período de 104,7 e 85,7 semanas respectivamente. (KANTER *et al.*, 2022; LILES *et al.*, 2020)

Como resultados foram observados que ambas as doses as concentrações séricas do Crizanlizumabe aumentaram consideravelmente no final da infusão de 30 minutos e assim permaneceu por 6 horas pós-infusão. As concentrações máximas para cada dose nas semanas 1 e 15 foram semelhantes, indicando assim ausência de acúmulo. Houve sucesso também na inibição da P-selectina a ligação do seu receptor em todo o intervalo de dosagem de ambas as doses. E a farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento foram consistentes e estáveis no decorrer do estudo. (KANTER *et al.*, 2022; LILES *et al.*, 2020)

Sobre as crises vaso oclusivas a taxa anual mediana foi de 4,0 antes do estudo e 2,25 no tratamento, com a dose de 5mg/kg. Já na dose de 7,5mg/kg a taxa foi de 2,0 antes do estudo e 1,16 no tratamento. Nove pacientes que fizeram uso da dose mais baixa e cinco pacientes que fizeram uso da dose mais alta ficaram isentos de CVOs durante o período de tratamento. (KANTER *et al.*, 2022; LILES *et al.*, 2020).

Os efeitos adversos mais comuns foram dor de cabeça, pirexia e hipocalcemia. Efeitos adversos graves foram relatados em 17 (37,8%) pacientes que foram administrados com a dose de 5mg/kg e 3 pacientes (25%), com a dose de 7,5mg/kg, mas não foram considerados que tiveram relação com a droga. Infecções, reações relacionadas à infusão, eventos hemorrágicos e imunogenicidade foram os efeitos adversos de interesse. Infecções foram relatadas em 57,8% dos pacientes com a dose mais baixa e 41,7% com a dose mais alta, porém sem estar relacionado ao uso da droga. As reações graves relacionadas a infusão ocorreram em 2,2% dos que fizeram uso de 5mg/kg e 8,3% dos que fizeram uso de 7,5mg/kg do Crizanlizumabe. Os eventos hemorrágicos não foram considerados graves e foram raros. Nenhum paciente desenvolveu anticorpos contra a droga (KANTER *et al.*, 2022; LILES *et al.*, 2020). Por fim, este estudo reforça a eficácia e a segurança a longo prazo do crizanlizumabe em pacientes com AF para tratamento de CVOs.

Em revisão sobre o uso do Crizanlizumabe para a prevenção das crises vaso oclusivas realizada pela Agencia Europeia de Medicamentos (EMA), foram destacados os principais efeitos adversos que este medicamento trouxe no estudo pioneiro. A incidência de eventos adversos (EAs) neste estudo foi de 86,4% em

pacientes que utilizaram a dosagem de 5mg/kg, 87,5% em quem utilizou a dosagem de 2,5mg/kg e 88,7% para os que fizeram uso do placebo. Efeitos colaterais graves foram vistos em 25,8%, 31,3% e 27,4% dos pacientes que receberam as doses de 5mg/kg, 2,5mg/kg e placebo, respectivamente. (DELGADO *et al.*, 2021)

Os eventos adversos que a incidência foi  $\geq 5\%$  maior na dosagem 5mg/kg do medicamento em relação ao placebo foram artralgia (18,2% versus 8,1%), náusea (18,2% versus 11,3%) e diarreia (10,6% versus 3,2%). Sobre os EAs de interesse especial, 53% dos pacientes que apresentaram todos os níveis de sinais e sintomas e 7,5% dos pacientes que apresentaram sinais e sintomas do nível 3 e fizeram uso da dosagem maior do medicamento apresentaram infecções, em comparação com 52,2% (todos os níveis de sinais e sintomas) e 4,8% (sinais e sintomas do nível 3) dos pacientes que receberam o placebo. Sinais e sintomas de possíveis reações à infusão foram observados em 34,8% dos pacientes de alta dosagem, comparando com os 21% dos pacientes do placebo. Complicações relacionadas a hemostasia ou hemorragia ocorreram em 16,7% dos pacientes com a dosagem de 5mg/kg de Crizanlizumabe e 12,9% com os que receberam placebo. Lesão hepática ocasionada por drogas não foi observada em nenhum paciente. (DELGADO *et al.*, 2021). Foi concluído então que o risco-benefício do uso do Crizanlizumabe era favorável para a prevenção das CVOs em pacientes falciformes.

Ainda dentro dos efeitos adversos do Crizanlizumabe, Karkoska e colaboradores (2020) descreveram um relato de um adolescente de 17 anos que não obteve sucesso com a administração de Crizanlizumabe, havendo uma piora considerável em seu quadro clínico. O paciente em questão possuía todos os critérios elegíveis para começar o tratamento com a droga, foi administrada uma dose de 300mg (5mg/kg) durante 30 minutos por via intravenosa periférica. Com 10 minutos de infusão ele sentiu dor súbita e intensa nas costas, pernas e cabeça. Foi diminuído o fluxo da infusão e posteriormente interrompido por 15 minutos com aproximadamente 30% da droga pretendida administrada. Ele recebeu medicamentos para alívio das dores. Foi estabilizado e recebeu alta após 6 horas do início da infusão. Porém poucas horas após voltar para casa, sua dor piorou novamente e ele deu entrada na emergência (KARKOSKA *et al.*, 2020)

Ao longo de 7 dias no hospital a dor do paciente foi difícil de controlar, e o

mesmo relatou que esta foi a dor mais severa de toda sua vida, acompanhado de febre persistente. As culturas de sangue e urina foram negativas, assim como o teste para COVID-19. A radiografia torácica mostrou uma opacidade basilar esquerda, compatível com síndrome torácica aguda. Os exames laboratoriais mostraram uma piora na anemia, com uma queda de  $>1\text{g/dL}$  da HB indo para  $6,7\text{g/dL}$  com evidência de estresse da medula óssea, sendo necessária uma transfusão de concentrado de hemácias, a primeira em mais de dois anos. Após a alta a família decidiu parar as infusões com o Crizanlizumabe e ficaram hesitantes a novas opções de tratamento. (KARKOSKA *et al.*, 2020)

Este evento trouxe surpresa principalmente à indústria farmacêutica responsável pela fabricação do medicamento, visto que não havia expectativas que um episódio tão grave como este ocorresse. A reação à infusão é consistente com a pseudoalergia relacionada à ativação do complemento descrita no uso de outros anticorpos monoclonais, onde resultou num processo de vaso-oclusão doloroso e longo. Desta forma é importante continuar a coletar e relatar casos como este para compreender como a droga vai se comportar no organismo e ir aperfeiçoando-a. (KARKOSKA *et al.*, 2020)

Como se trata de uma droga recentemente descoberta e aceita para o tratamento das CVOs em pacientes falciformes, há alguns estudos em aberto, como por exemplo, o SOLACE ensaio infantil, que é um estudo multicêntrico, de fase 2, com o objetivo de caracterizar a farmacocinética e farmacodinâmica e avaliar a segurança e eficácia do Crizanlizumabe em pacientes pediátricos dos 6 meses aos 17 anos. Os objetivos são avaliar a farmacocinética e farmacodinâmica e a frequência de CVOs e os dias de hospitalização. (HAN; SARAF; GORDEUK, 2020)

Outro estudo que está em aberto iniciou sua inscrição em julho de 2019, se trata de um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico de fase 3, chamado de STAND . Ele tem como objetivo comparar a eficácia e segurança de duas doses do Crizanlizumabe ( $5\text{mg/kg}$  e  $7,5\text{ mg/kg}$ ) versus o placebo, em pacientes falciformes que tenham 12 anos ou mais. Os objetivos finais são semelhantes aos estudos SUSTAIN originais. (HAN; SARAF; GORDEUK, 2020)

Está em aberto também um estudo multicêntrico, de linha única e de fase 2, chamado SPARTAN, iniciado em outubro de 2019 que tem o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do Crizanlizumabe em pacientes falciformes do sexo

masculino com priapismo. Os objetivos são avaliação da porcentagem de mudanças de ocorrência do priapismo e a ocorrência de CVOs com complicações/sem complicações. (HAN; SARAF; GORDEUK, 2020)

Um estudo aberto de fase 3, multicêntrico, randomizado, de duas linhas, chamado STEADFAST, foi iniciado em dezembro de 2019 e tem o objetivo de avaliar os efeitos do Crizanlizumabe sobre a função renal de pacientes com anemia falciforme com idade igual ou superior a 16 anos, que tenham doença renal crônica (DRC) causada por nefropatia falciforme. Será avaliada primeiramente a porcentagem de pacientes que mostrarem diminuição de 30% ou mais da albumina, e outras medidas de progressão da DRC, serão os desfechos secundários. (HAN; SARAF; GORDEUK, 2020)

É importante falar que outros medicamentos inibidores das selectinas também estão sendo desenvolvidos e estudados para o tratamento das crises vaso-oclusivas. Rivipansel, um inibidor pan-selectina, apresentou tendência de redução de CVOs em comparação a um placebo, e uma diminuição da acumulação de uso de opióides intravenosos em 83% num estudo de fase 2. Porém este medicamento não conseguiu atingir os objetivos primários e secundários em um estudo de fase 3. A Sevuparina é um inibidor P-selectina e L-selectina, que preveniu a vaso-oclusão e normalizou o fluxo sanguíneo em um estudo animal, porém não mostrou resultados satisfatórios em um estudo de fase 3. Em ambos estudos os inibidores foram utilizados para tentar diminuir a duração das CVOs agudas e avaliar o tempo até a melhora da crise ou o tempo de até a alta como resultado primário. (HAN; SARAF; GORDEUK, 2020)

## 5 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que o anticorpo monoclonal Crizanlizumabe é eficiente na prevenção das CVOs em pacientes com anemia falciforme (Hb SS). Os efeitos adversos trazidos por ele até então, em sua grande maioria, não foram alarmantes, de tal forma que o medicamento foi bem aceito pela população estudada até então. Os estudos feitos mostraram que ainda é uma pequena parcela dos pacientes falciformes que podem fazer uso desta droga. Muitos testes ainda precisam ser feitos afim de expandir o uso do Crizanlizumabe para um número maior de pacientes com anemia falciforme. Por fim, seria viável estudar como o Crizanlizumabe se comportaria mediante associação com outros medicamentos já utilizados para AF, por exemplo.

## REFERÊNCIAS

ADESINA, Oyebimpe O; NEUMAYR, Lynne D. Osteonecrosis in sickle cell disease: an update on risk factors, diagnosis, and management. **Hematology**, vol. Dec, no. 1, p. 351-358, 2019

ALAVI, Afsaneh; KIRSNER, Robert S.. Hemoglobinopathies and Leg Ulcers. **The International Journal Of Lower Extremity Wounds**, [S.L.], v. 14, n. 3, p. 213-216, 20 ago. 2015. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1534734615600069>.

ALI, Muhammad Ashar *et al.* Efficacy and safety of recently approved drugs for sickle cell disease: a review of clinical trials. **Experimental Hematology**, [S.L.], v. 92, p. 11-18, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exphem.2020.08.008>.

ANVISA (org.). Guia sobre doenças falciformes: manual do agente. Ministério da Saúde. Brasil, p. 1-10. jan. 2006.

ATAGA, Kenneth I.; KUTLAR, Abdullah; KANTER, Julie; LILES, Darla; CANCADO, Rodolfo; FRIEDRISCH, João; GUTHRIE, Troy H.; KNIGHT-MADDEN, Jennifer; ALVAREZ, Ofelia A.; GORDEUK, Victor R.; GUALANDRO, Sandra; COLELLA, Marina P.; SMITH, Wally R.; ROLLINS, Scott A.; STOCKER, Jonathan W.; ROTHER, Russell P. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, vol. 376, no. 5, p. 429-439, 2017. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611770>

BALLAS, Samir K. *et al.* Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. **American Journal Of Hematology**, [S.L.], p. 6-13, 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21550>.

BLAIR, Hannah A.. Crizanlizumab: first approval. **Drugs**, [S.L.], v. 80, n. 1, p. 79-84, jan. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-019-01254-2>.

CISNEROS, Gabriel Salinas; THEIN, Swee L.. Recent Advances in the Treatment of Sickle Cell Disease. **Frontiers In Physiology**, [S.L.], v. 11, p. 1-15, 20 maio 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2020.00435>.

DARBARI, Deepika S.; SHEEHAN, Vivien A.; BALLAS, Samir K.. The vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: definition, pathophysiology, and management. **European Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 105, n. 3, p. 237-246, 19 maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.13430>.

DELGADO, Julio *et al.* The European Medicines Agency Review of Crizanlizumab for the Prevention of Recurrent Vaso-Occlusive Crises in Patients With Sickle Cell Disease. **Hemasphere**, [S.L.], v. 5, n. 7, p. 1-4, 28 jun. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/hs9.0000000000000604>

FASANO, Ross M.; MEIER, Emily R.; HULBERT, Monica L.. Cerebral vasculopathy in children with sickle cell anemia. **Blood Cells, Molecules, And Diseases**, [S.L.], v. 54, n. 1, p. 17-25, jan. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2014.08.007>.

GARDNER, Renée V.. Sickle Cell Disease: advances in treatment. **Ochsner Journal**, [S.L.], v. 18, n. 4, p. 377-389, 2018. Ochsner Journal. <http://dx.doi.org/10.31486/toj.18.0076>.

HAN, Jin; SARAF, Santosh L.; GORDEUK, Victor R.. Systematic Review of Crizanlizumab: a new parenteral option to reduce vaso :occlusive pain crises in patients with sickle cell disease. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, [S.L.], v. 40, n. 6, p. 535-543, 20 maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/phar.2409>.

HOSS, Sara El; NEMER, Wassim El; REES, David C.. Precision Medicine and Sickle Cell Disease. **Hemasphere**, [S.L.], v. 6, n. 9, p. 1-7, 18 ago. 2022. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/hs9.0000000000000762>.

KANTER J; BROWN C; NORRIS C; NAIR SM; KUTLAR A; MANWANI D; SHAH N; TANAKA C; BODLA S; SANCHEZ-OLLE G; ALBERS U; LILES DK. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and efficacy of crizanlizumab in patients with sickle cell disease. **Blood Adv.** , vol. Nov, 2022. DOI 10.1182/bloodadvances.2022008209/1929513/bloodadvances.2022008209.pdf. Available at: <http://ashpublications.org/bloodadvances/article-pdf/doi/10.1182/bloodadvances.2022008209/1929513/bloodadvances.2022008209.pdf>.

KARKI, Nabin Raj; KUTLAR, Abdullah. P-Selectin Blockade in the Treatment of Painful Vaso-Occlusive Crises in Sickle Cell Disease: a spotlight on crizanlizumab. **Journal Of Pain Research**, [S.L.], v. 14, p. 849-856, mar. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/jpr.s278285>.

KARKOSKA KRISTINE; QUINN CHARLES; CLAPP KELLY; MCGANN PATRICK. Severe infusion-related reaction to crizanlizumab in an adolescent with sickle cell disease. **Am J Hematol**, vol. 95, no. 12, p. E338-E339, 1 Apr. 2020. <https://doi.org/10.1111/cge.12688>.

KATO, Gregory J. *et al.* Sickle cell disease. **Nature Reviews Disease Primers**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 1-22, 15 mar. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.10>.

KUTLAR, Abdullah; EMBURY, Stephen H.. Cellular Adhesion and the Endothelium. **Hematology/Oncology Clinics Of North America**, [S.L.], v. 28, n. 2, p. 323-339, abr. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2013.11.007>. KUTLAR, Abdullah; KANTER, Julie; LILES, Darla K.; ALVAREZ, Ofelia A.; CANÇADO, Rodolfo D.; FRIEDRISCH, João R.; KNIGHT-MADDEN, Jennifer M.; BRUEDERLE, Andreas; SHI, Michael; ZHU, Zewen; ATAGA, Kenneth I. Effect of

crizanlizumab on pain crises in subgroups of patients with sickle cell disease: A SUSTAIN study analysis. **American Journal of Hematology**, vol. 94, no. 1, p. 55-61, 2019. <https://doi.org/10.1002/ajh.25308>.

LILES, Darla *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. **Blood**, [S.L.], v. 136, n. 1, p. 17-19, 5 nov. 2020. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2020-137434>.

MATO GROSSO DO SUL. Rodson Lima. Secretaria Estadual de Saúde (org.). Anemia falciforme: desconhecimento sobre a doença tem evitado diagnóstico precoce em MS. 2021. Disponível em: <https://www.saude.ms.gov.br/anemia-falciforme-desconhecimento-sobre-a-doenca-tem-evitado-diagnostico-precoce-em-ms/#:~:text=No%20Brasil%2C%20ela%20ocorre%20em,%2C%20ind%C3%ADgena%2C%20amarela%20ou%20parda>. Acesso em: 01 nov. 2022.

MATSUI, Neil M. *et al.* P-selectin mediates the adhesion of sickle erythrocytes to the endothelium. **Blood**, [S.L.], v. 98, n. 6, p. 1955-1962, 15 set. 2001. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v98.6.1955>.

ONIMOE, Grace; ROTZ, Seth. Sickle cell disease: a primary care update. **Cleveland Clinic Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 87, n. 1, p. 19-27, jan. 2020. Cleveland Clinic Journal of Medicine. <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.87a.18051>

SCHUTZMAN, Linda M. *et al.* P-Selectin Is Critical for De Novo Pulmonary Arterial Thrombosis Following Blunt Thoracic Trauma. **Journal Of Trauma And Acute Care Surgery**, [S.L.], v. 86, n. 4, p. 583-591, abr. 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/ta.0000000000002166>.

SHAKERI, Aria; VAN ASSELDONK, Brandon; ELTERMAN, Dean S.. Prevention of Ischemic Priapism in Sickle Cell Disease: sildenafil. **Urology**, [S.L.], v. 86, n. 6, p. 1055-1056, dez. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2015.07.003>.

SOARES, A. C., I. C. SAMICO, A. S. ARAUJO, M. A. BEZERRA, and B. L. HATZLHOFFER, 2014. Follow-up of children with hemoglobinopathies diagnosed by the Brazilian Neonatal Screening Program in the State of Pernambuco. *Rev.Bras.Hematol.Hemoter.* 36: 250-255.

STEINBERG, Martin H.. Sickle Cell Anemia, the First Molecular Disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. **The Scientific World Journal**, [S.L.], v. 8, p. 1295-1324, 2008. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1100/tsw.2008.157>.

STUART, Marie J; NAGEL, R. L. Sickle-cell disease. **Nature**, vol. 364, no. 9442, p. 1343-60, 2004. <https://doi.org/10.1038/515S1a>.

SUNDD, Prithu; GLADWIN, Mark T.; NOVELLI, Enrico M.. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. **Annual Review Of Pathology: Mechanisms of Disease**, [S.L.], v. 14,

n. 1, p. 263-292, 24 jan. 2019. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838>.

SUS, Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no. **Penicilina oral para profilaxia em doença falciforme / Oral**

**penicillin for prophylaxis in sickle cell disease**. Disponível em:

[https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-](https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-837006#:~:text=O%20uso%20de%20penicilina%20profil%C3%A1tica,um%20calend%C3%A1rio%20vacinal%20mais%20alargado..)

837006#:~:text=O%20uso%20de%20penicilina%20profil%C3%A1tica,um%20calend%C3%A1rio%20vacinal%20mais%20alargado.. Acesso em: 14 dez. 2022.

VORA, Sona M.; BOYD, Stephen; DENNY, Nicholas; JACKSON, Elizabeth; ROY, Noemi B.A.; HOWARD, Jo; LUGTHART, Sanne. Expanded eligibility for emerging therapies in sickle cell disease in the UK – crizanlizumab and voxelotor. **British Journal of Haematology**, vol. 197, no. 4, p. 502-504, 1 May 2022.

<https://doi.org/10.1111/bjh.18059>.

ZAGO, Marco A.; FALCÃO, Roberto P.; PASQUINI, Ricardo. Anemia Falciforme. COSTA, Fernando F; CONRAN, Nicola; FERTRIN, Kleber Y. Tratado de Hematologia. EDITORA ATHENEU São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, pág. 205-223, 2014.

