

Sessão Clínica

- Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca -

Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose

Joana Rosa Martins

(Assistente Hospitalar de Medicina Interna)

Ryan Costa Silva

(IFE Medicina Interna)


24/10/2019


Grupo de Drepanocitose


CHULN – Hospital de Santa Maria

Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose

Hidroxiureia

- 
- Começou a ser testada na drepanocitose em 1984
 - Aprovada pela FDA em 1998
 - Reduz a morbimortalidade → actual *Gold Standard*

- 
- Mecanismo de acção desconhecido... mas:
 - Aumenta a produção de HbF
 - Reduz hemólise e modula activação endotelial

- 
- Até à última década, era a única terapêutica com eficácia comprovada na redução de crises dolorosas

Não aumenta a HbF em todos os doentes, requer monitorização regular e tem efeitos secundários significativos em alguns doentes



Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose

Fisiopatologia

Mutação → Perda de cargas negativas → Instabilidade e polimerização

Hemólise

1/3 intravascular
2/3 extravascular

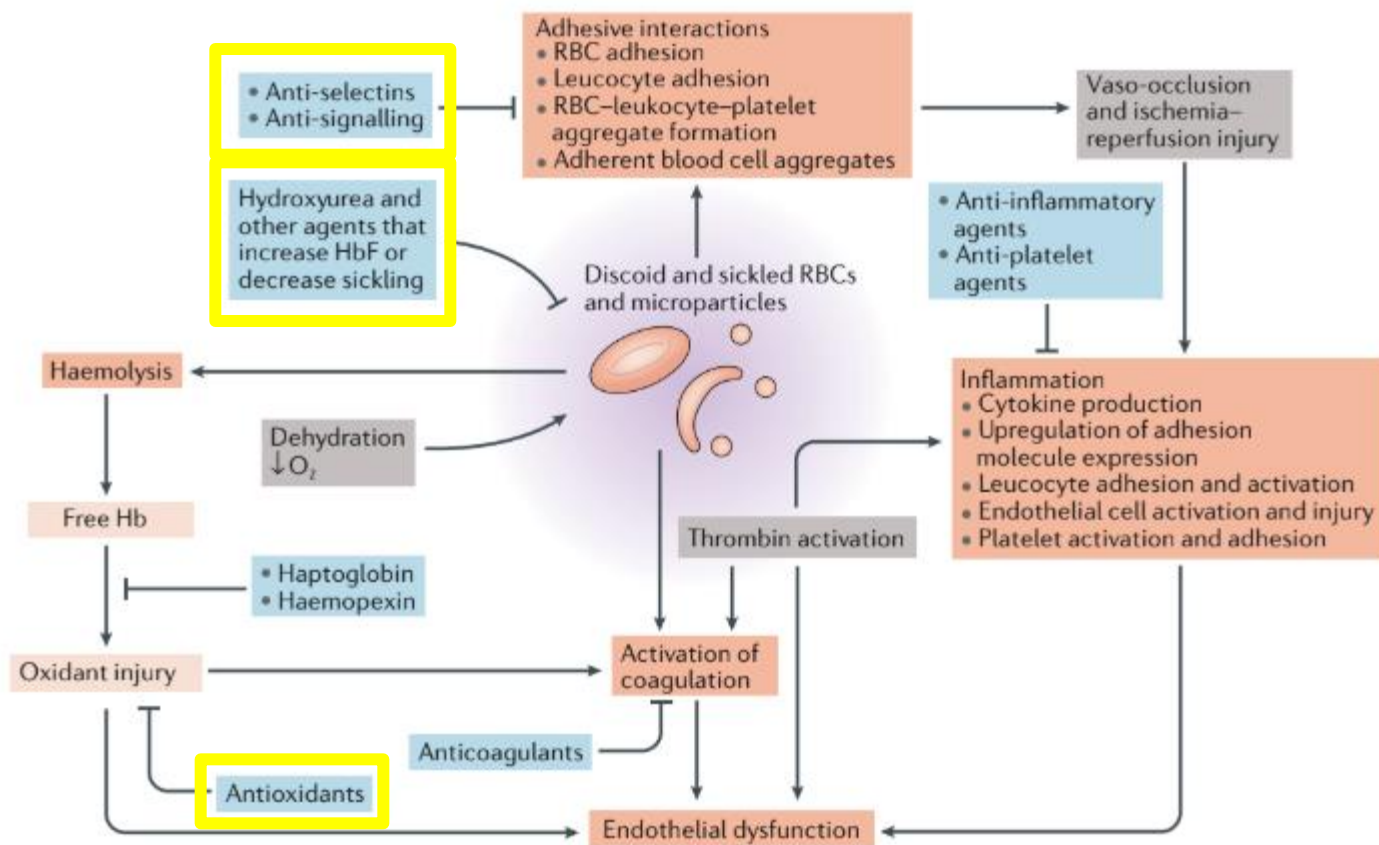
Vaso-oclusão

Adesão de GV, GB e
plaquetas
(hipóxia e lesão)

Disfunção orgânica

Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose

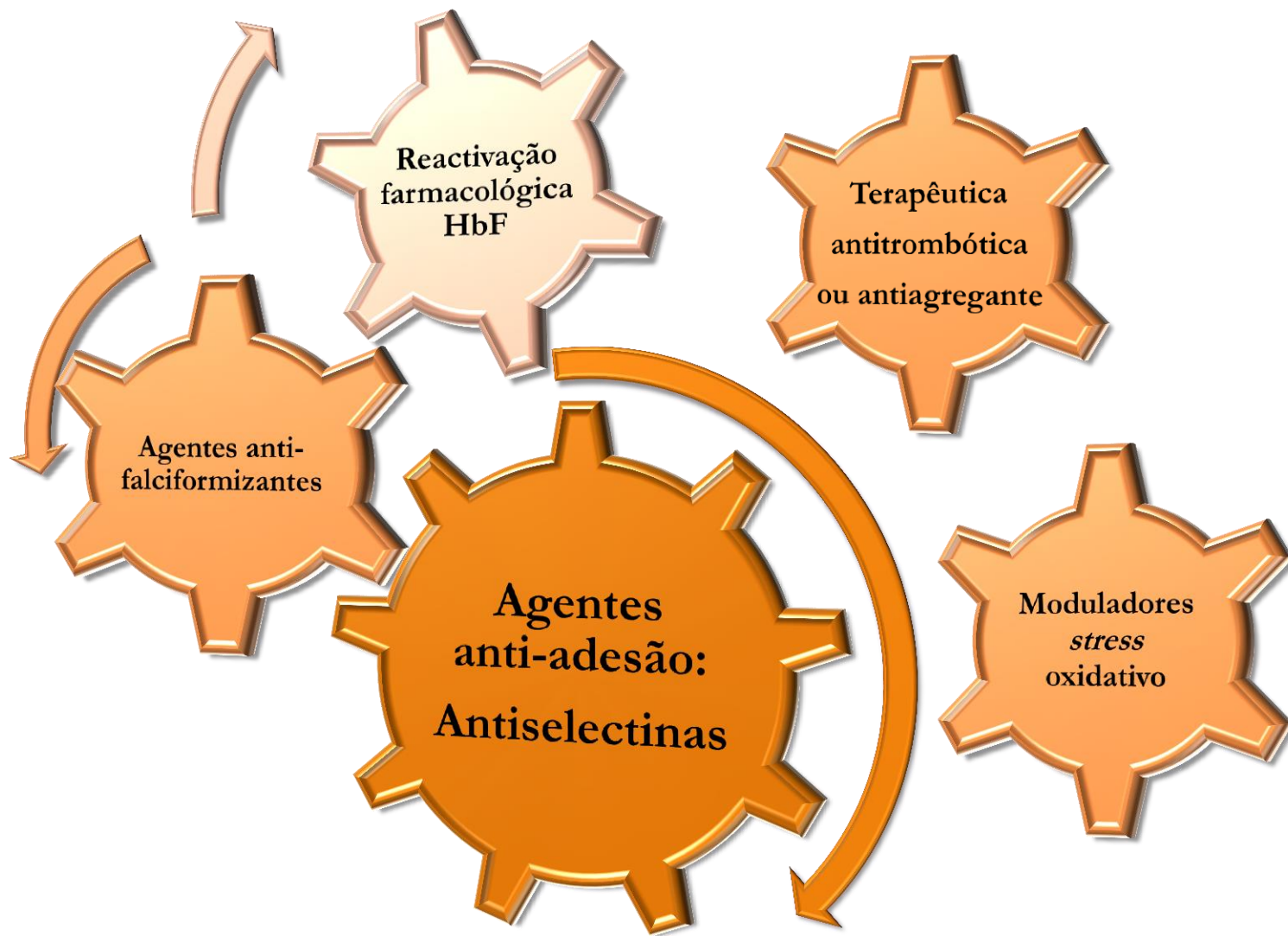
Fisiopatologia



Vias fisiopatológicas na Drepanocitose e oportunidades para terapêuticas dirigidas

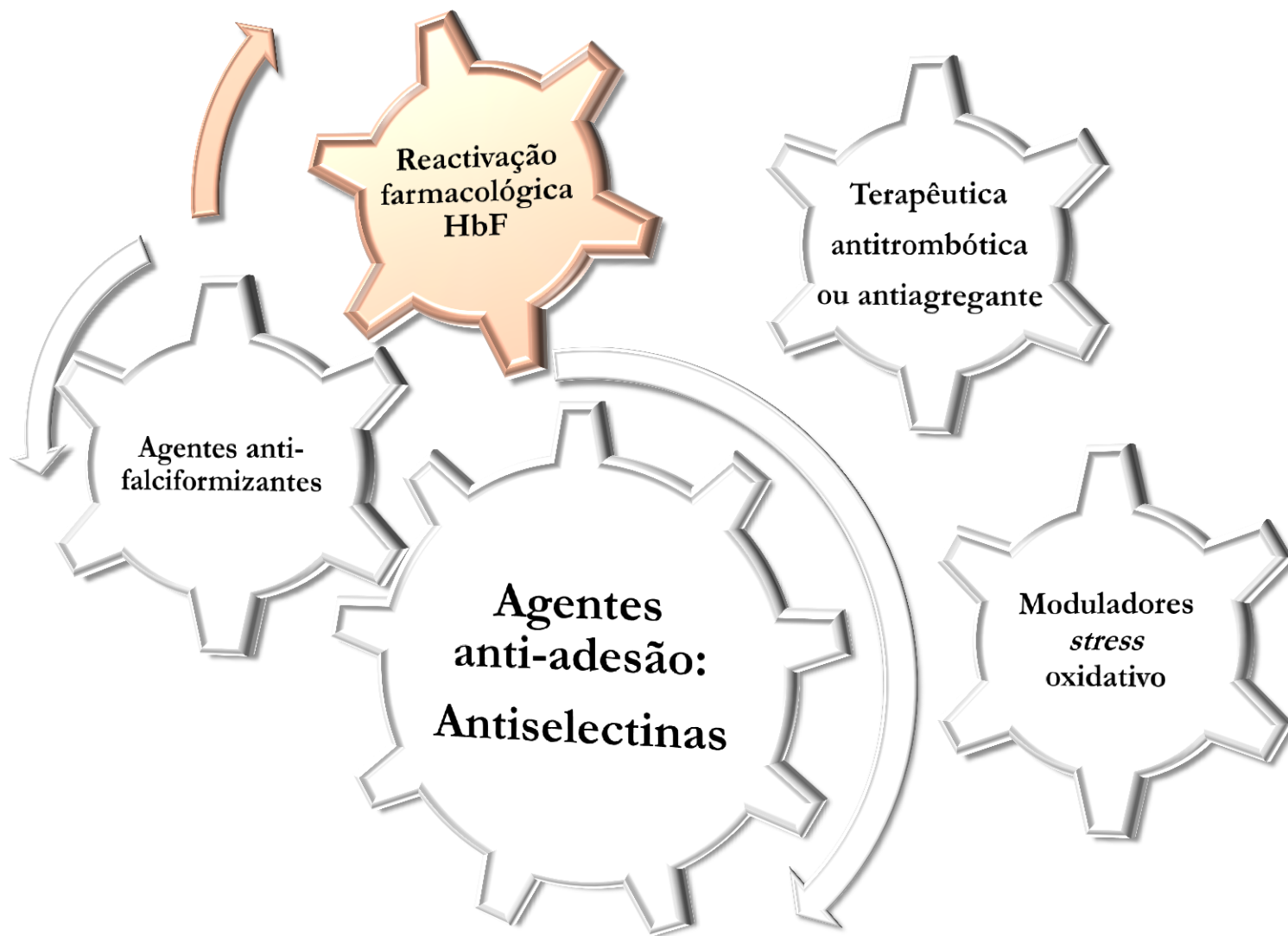
Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose

Estratégias Terapêuticas



Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose

Estratégias Terapêuticas



Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose

Reativação farmacológica da HbF

Diminui a polimerização da HbS

HbF 10% → reduz a disfunção orgânica *major*

HbF 20% → reduz as crises vasooclusivas e as complicações pulmonares

Hidroxiureia

5-Azacitidina

Toxicidade e
carcinogenese

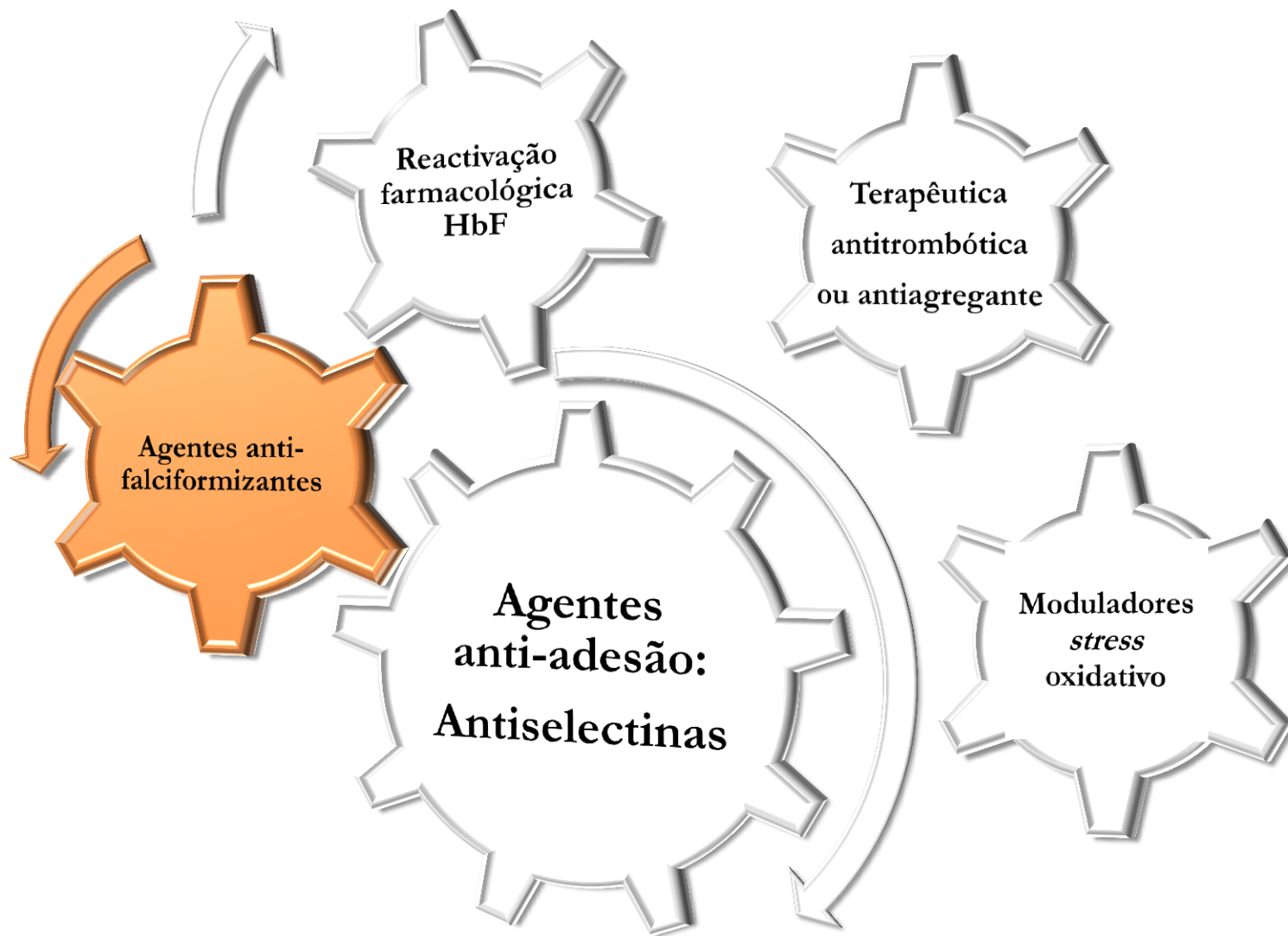
Decitabina

**Inib. das histonas
deacetilases**

Toxicidade

Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose


Estratégias Terapêuticas




Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose

Anti-Falciformizante


Voxelotor




- Estabiliza a HbS na conformação oxiHb → Maior afinidade = menor falciformação



- Aumento da Hb e redução da bilirrubina (55% dos doentes tem melhoria dos parâmetros hematológicos)



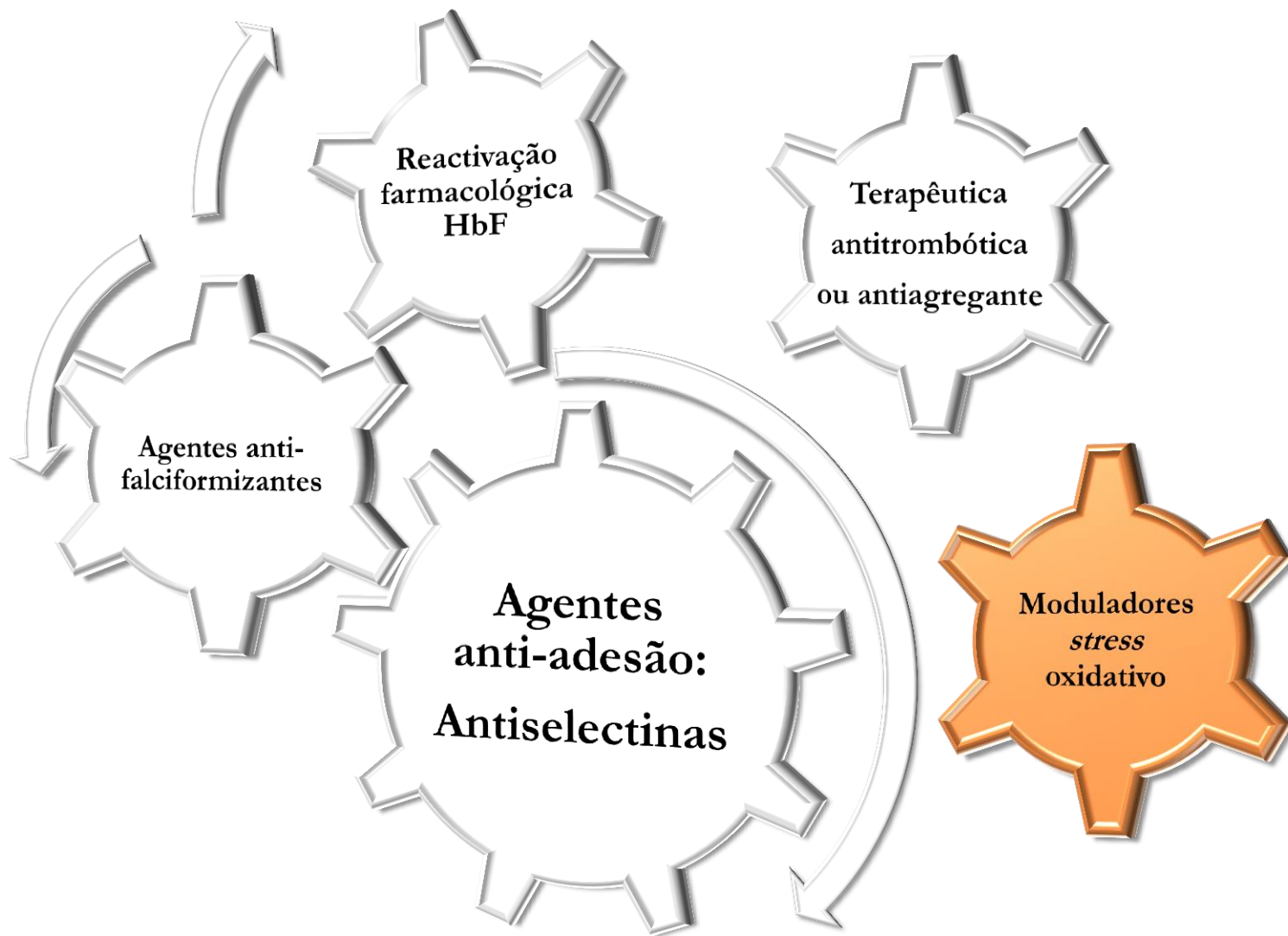
- ↓ 60% das admissões por crise vaso-oclusiva (publicação com 7 doentes)



- *Per os*. Aparentemente bem tolerado.
- Ensaio fase III multicêntrico nos EUA

Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose


Estratégias Terapêuticas




Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose

Moduladores do *stress* oxidativo

L-Glutamina




- Défice de glutamina foi associado a hemólise e *stress* oxidativo. Os drepanócitos são mais suscetíveis aos *stress* oxidativo.



- ↓ das crises dolorosas (↓ 25%), dos internamentos e da incidência de síndrome torácico agudo (↓ 50%).



- Aprovado pela FDA em 2017



- Mas... elevadas taxas de abandono nos estudos com ↓ do significado estatístico
- REDOXs: documentados eventos fatais por disfunção multiorgânica no braço da L glutamina
- Não aprovado pela EMA


Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose

Moduladores do *stress* oxidativo


N-acetilcisteína



- Utilizado nos estados inflamatórios pró-oxidativos



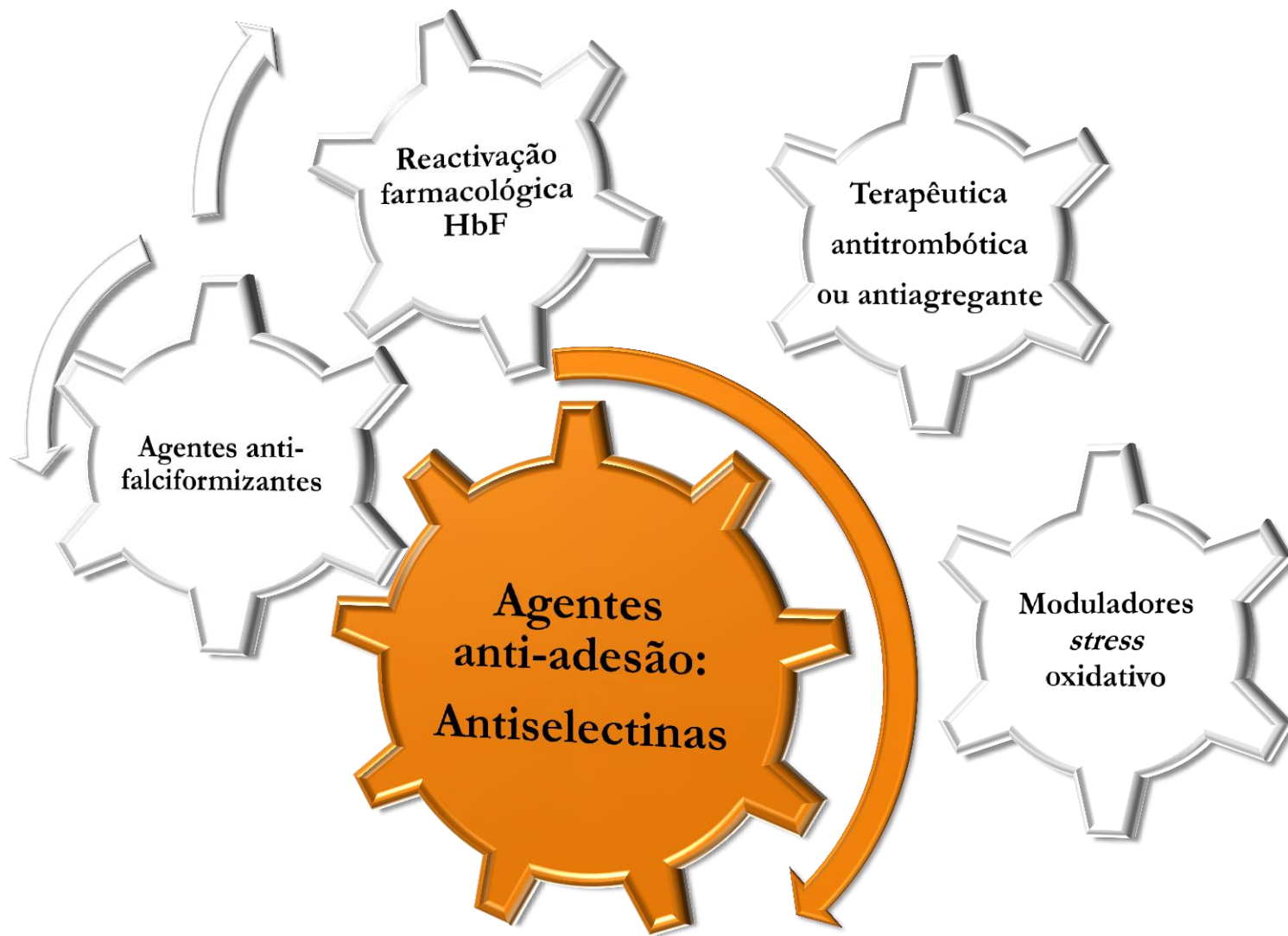
- Num estudo foi documentado que a utilização durante 6 semanas se acompanhava de diminuição da Hb livre no plasma



- Estudo de fase III não mostrou benefícios → Ausência de *compliance*?

Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose

Estratégias Terapêuticas

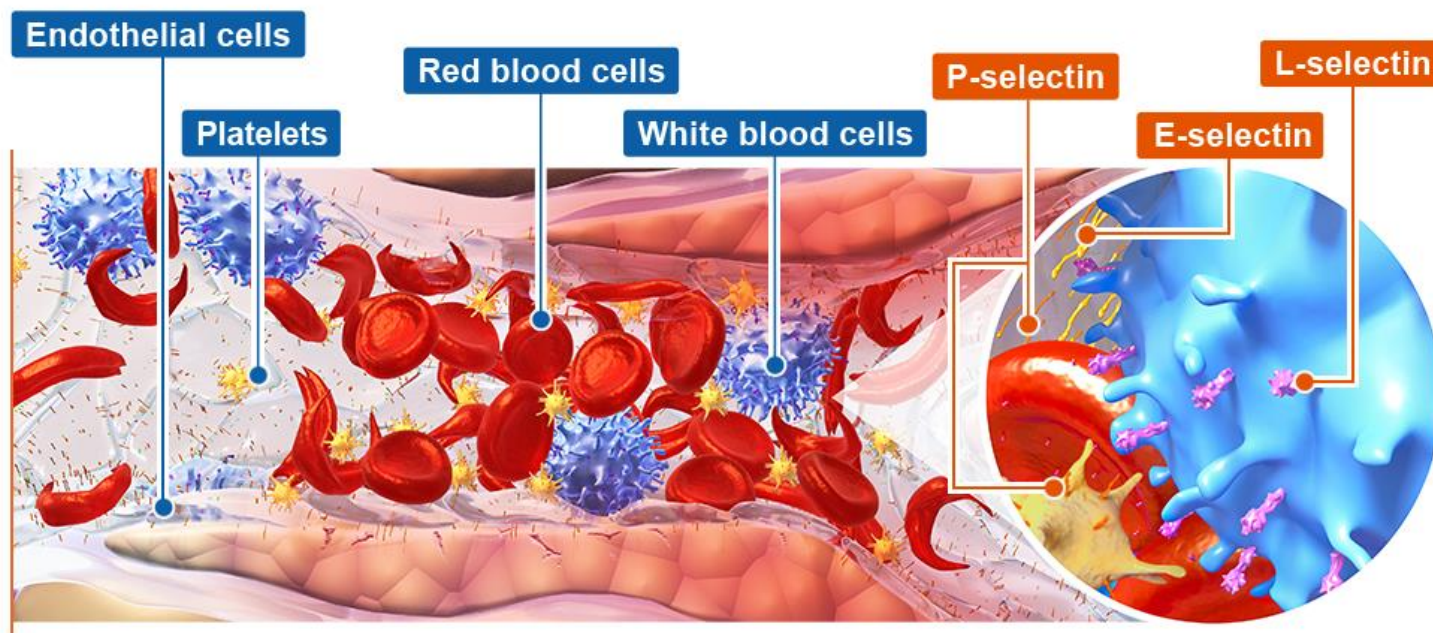


Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose

Agentes anti-adesão

Os episódios de crise vaso-oclusiva acompanham-se de aumento da expressão das moléculas pro-adesão → ICAM, VCAM e Selectinas


As moléculas de adesão são fundamentais no recrutamento e adesão de neutrófilos e drepanócitos




Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose

Agentes anti-adesão


Rivipansel



- Pequena molécula inibidora pan-selectina, com maior actividade contra a selectina-E



- Redução da necessidade de opioides durante as crises vaso-oclusivas (fase II)




- Intravenoso
- A decorrer ensaio de fase III


Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose

Agentes anti-adesão


Crizanlizumab



- Anticorpo monoclonal anti-selectina-P humanizado, que inibe interação da selectina-P com os seus ligandos



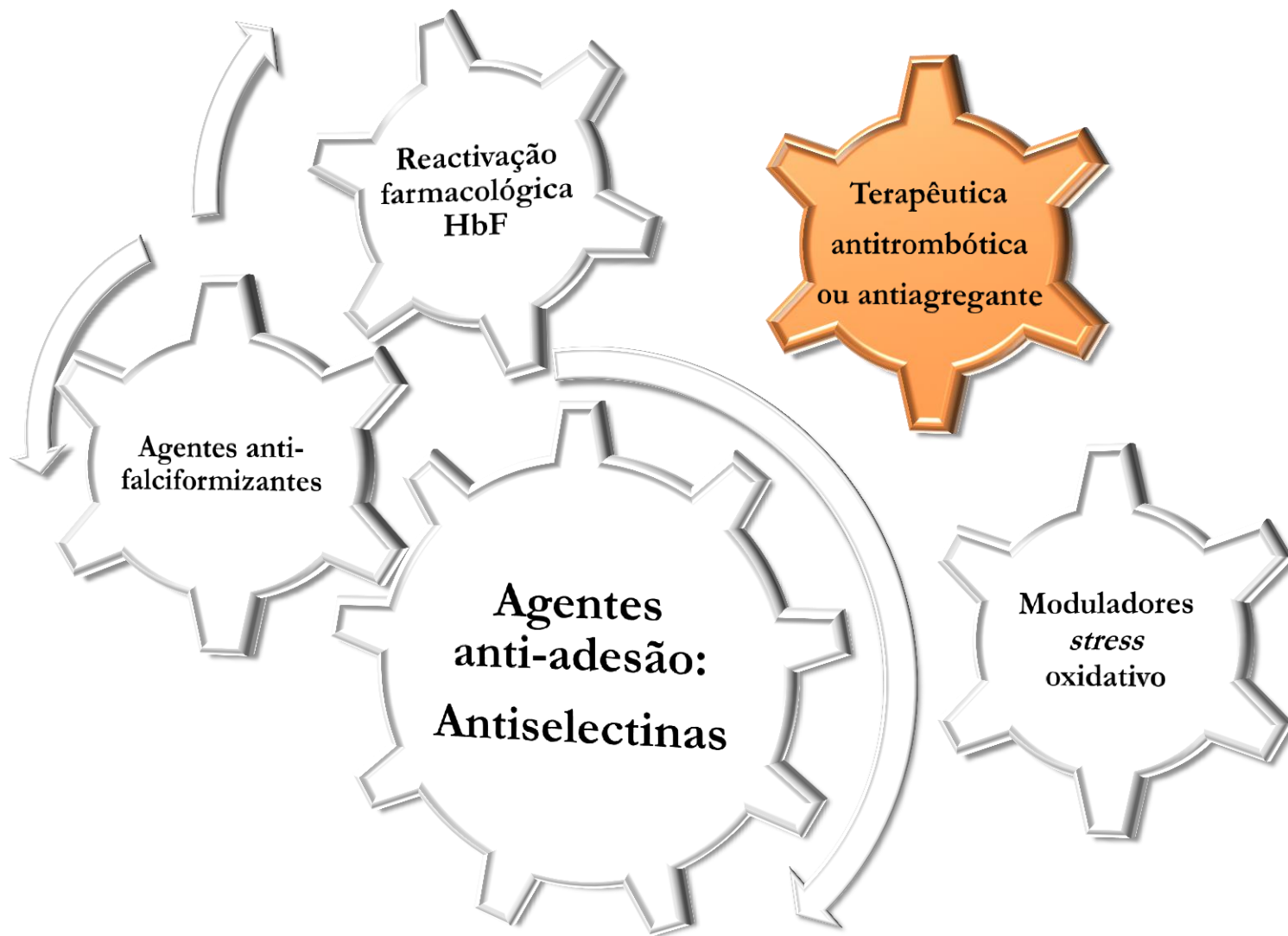
- Redução significativa das crises vaso-oclusivas (↓ 45.3% vs placebo) = Ensaio SUSTAIN (Fase II) → Revisão prioritária pela FDA



- Intravenoso. Semivida de 30 dias
- Baixa frequência de efeitos adversos

Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose


Estratégias Terapêuticas



Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose

Agentes antitrombóticos e antiplaquetares


Antagonistas P2Y12



- Na drepanocitose há activação plaquetária crónica → O bloqueio da activação e agregação plaquetária pode ser benéfico?



- Ensaios com **clopidogrel** e **prasugrel** não mostram diminuição das crises vaso-oclusivas




- Encontra-se a decorrer um ensaio de fase III com **ticagrelor**


Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose

Agentes antitrombóticos e antiplaquetares

DOACs



- A diminuição da trombina poderá ter potencial para melhorar a lesão crónica de órgão?

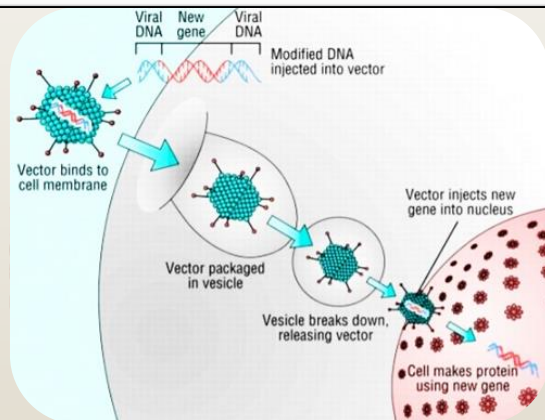


- Ensaios em fase inicial e ainda sem resultados publicados

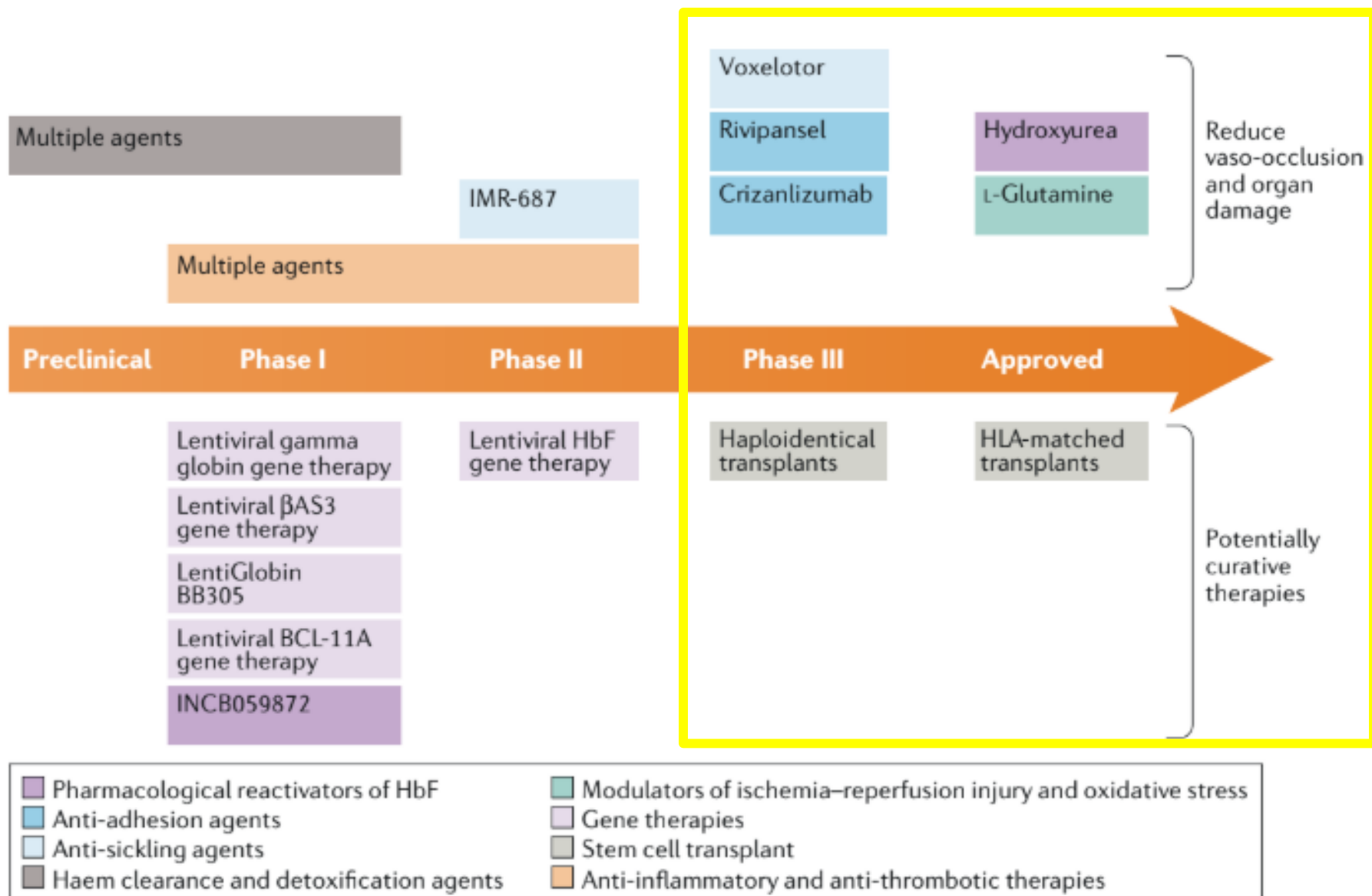
Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose

Terapêutica génica

- Vector lentiviral que introduz um gene anti-falciformizante em células estaminais hematopoiéticas quiescentes
- Genotoxicidade por desregulação inadvertida do gene? Uma década de ensaios clínicos → sem genotoxicidade
- Mantém produção de HbS → não está geneticamente curado
- Publicada uma cura fenotípica com o uso de vector lentiviral $\beta^{A(T87Q)}$



Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose



Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose

Referências Bibliográficas

- Kutlar A, Kanter J, Liles DK, Alvarez OA, Cançado RD, Friedrisch JR, Knight-Madden JM, Bruederle A, Shi M, Zhu Z, Ataga KI. Effect of crizanlizumab on pain crises in subgroups of patients with sickle cell disease: A SUSTAIN study analysis. *Am J Hematol*. 2019. Jan;94(1):55-61.
- Telen MJ, Malik P, Vercellotti GM. Therapeutic strategies for sickle cell disease: towards a multi-agent approach. *Nat Rev Drug Discov*. 2019 Feb;18(2):139-158.
- Gardner RV. Sickle Cell Disease: Advances in Treatment. *Ochsner J*. 2018 Winter; 18(4): 377–389.
- Matte A, Zorzi F, Filippo M, Federti E, Olivieri O, Franceschi L et al. New Therapeutic Options for the Treatment of Sickle Cell Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019; 11(1): e2019002.

Sessão Clínica

- Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca -

Terapêuticas Inovadoras na Drepanocitose

Joana Rosa Martins

(Assistente Hospitalar de Medicina Interna)

Ryan Costa Silva

(IFE Medicina Interna)

Obrigada

24/10/2019

Grupo de Drepanocitose

CHULN – Hospital de Santa Maria