ANEMIA FALCIFORME

HIDROXIUREIA E PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE AVC

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR – ABHH

Loggetto SR, Braga JAP, Veríssimo MPA, Cançado RD, Saad STO, Simões RS, Bernardo WM.

Elaboração: 02 de janeiro de 2018.

AMB
Associação Médica Brasileira

A Doença Falciforme (DF) engloba grupo de hemoglobinopatias crônicas hereditárias, nas quais as principais manifestações da doença estão relacionadas com fenômenos de vaso-oclusão sendo que uma das complicações mais graves da DF é o acidente vascular cerebral. O objetivo desta diretriz é orientar estudantes, médicos e estabelecimentos de saúde sobre o papel exercido pela hidroxiureia na prevenção primária de acidente vascular cerebral em pacientes com doença falciforme. Como desfecho foi avaliada a prevenção primária de episódios de AVC. Foi realizada a partir da revisão sistemática da literatura, feita sem restrição de período, na base de dados MEDLINE, recuperando 169 trabalhos, sendo que destes 11 foram selecionados para responder à dúvida clínica: Há evidencias de que a hidroxiureia pode ser usada como tratamento para prevenção de episódio de AVC em pacientes com doença falciforme? A hidroxiureia pode ser considerada alternativa à transfusão de concentrado de hemácias possibilitando a manutenção da velocidade média do fluxo sanguíneo cerebral. Os detalhes da metodologia e dos resultados dessa diretriz estão expostos no Anexo I.

INTRODUÇÃO

Doença Falciforme (DF) engloba grupo de hemoglobinopatias crônicas hereditárias, autossômica recessiva, associadas a substituição de uma única base nitrogenada na região codificante β^A da hemoglobina que leva a substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia β^A (β6 Glu → Val) originando a hemoglobina variante S (HbS → $\alpha_2\beta_2^s$). As DFs mais frequentes são a anemia falciforme (homozigose da HbS - HbSS), a S β talassemia e as duplas heterozigoses, doença SC (HbSC) e doença SD (HbSD). As principais manifestações clínicas da doença estão relacionadas a anemia e com fenômenos de vaso-oclusão causados pela polimerização da HbS, processo dependente da concentração intracelular de HbS, temperatura, associação com outras hemoglobinas e tensão de oxigênio. Uma das complicações mais graves da DF é o acidente vascular cerebral que ocorre principalmente por dois mecanismos: vasculopatia oclusiva pela proliferação da íntima e das células musculares lisas na parede das artérias e agregação das células falciformes, que ocluem o lúmen dos pequenos vasos.

Os **acidentes vasculares cerebrais** (AVCs) são causa significativa de morbimortalidade em indivíduos portadores da doença falciforme[1]. A base fisiopatológica para ocorrência do AVC ainda não se encontra completamente elucidada, estando provavelmente implicados múltiplos fatores. A vasculopatia com estenose dos grandes vasos cerebrais, do polígono de Willis, parte distal da artéria carótida interna e regiões proximais das artérias cerebrais médias e anteriores, é responsável pela maioria dos eventos agudos.

Nos últimos anos, muitos avanços vêm ocorrendo no tratamento da doença falciforme, como emprego de transfusões seriadas, uso de medicamentos que induzem ao aumento da hemoglobina fetal (HbF) e transplante de medula óssea. A hidroxiureia (HU) é agente citostático e mielossupressor que atua diretamente no mecanismo fisiopatológico da doença falciforme, elevando os níveis de HbF e reduzindo a hemólise, aumentando, por conseguinte, o valor da hemoglobina total. Atua também na diminuição da expressão das moléculas de adesão na superfície eritrocitária e plaquetária, reduz proteínas receptoras localizadas nas células endoteliais, além de aumentar a produção intravascular e intraeritrocitária de óxido nítrico, o que facilita a vasodilatação[2]. Desta forma, contribui para a redução da incidência de episódios vaso-oclusivos.

RESULTADOS

Estudos analisando o desempenho da hidroxiureia na prevenção primária de AVC são escassos, restritos em sua grande maioria a estudos observacionais, muitos dos quais, de caráter retrospectivos[3-6](**B**).

Estudos têm sido conduzidos para identificação dos fatores de risco concorrentes para a doença cerebrovascular, sendo que a detecção de velocidade elevada do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) em segmentos arteriais do polígono de Willis pelo Doppler transcraniano (DTC) tem se confirmado como o maior fator de risco para o desenvolvimento de AVC isquêmico[7](**D**)[8](**B**). O estudo STOP - *Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia* comprovou que a prevenção primária do AVC com transfusões regulares é a conduta mais adequada para os pacientes com risco elevado de AVC[9](**B**). Contudo, outros estudos mostraram a possibilidade do uso da hidroxiureia após o período transfusional para alguns casos em que ocorrera a reversão da velocidade do FSC para níveis não críticos principalmente em virtude da falta de adesão ao regime transfusional, aloimunização e situações de falta de sangue fenotipado.

Estudo observacional retrospectivo analisou 127 pacientes com doença falciforme severa que foram tratados com hidroxiureia. Durante período de acompanhamento, que analisou em média 426 pacientes ao ano, 3,3 episódios de síndromes torácicas agudas, 1,3 eventos cerebrovasculares e 1,1 casos de osteonecrose para cada 100 pacientes/ano foram observados. Em 72 pacientes avaliados por estudo de Doppler transcraniano (DTC), 34 encontravam-se em risco para ocorrência de AVC primário (apresentavam velocidade de fluxo sanguíneo cerebral – VSFC com média superior a 200 cm/s) sendo que apenas um apresentou evento cerebrovascular durante seguimento de 96 pacientes/ano[3](**B**).

Estudo coorte que incluiu 24 crianças (média etária de 9,9 anos) com diagnóstico de doença falciforme verificou que o emprego da hidroxiureia pelo período de pelo menos seis meses possibilitou redução na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral identificado pelo Doppler transcraniano com alteração média na velocidade de -13,0 cm/s (IC95%: -20,19 a -5,92) no grupo tratado com HU[4](**B**).

Em 2005, Gulbis et al. publicaram os resultados da experiência do registro belga com o uso da hidroxiureia em indivíduos com risco elevado detectado pelo estudo Doppler transcraniano. De 34 crianças com DTC anormal, verificou-se redução das velocidades do FSC em 11 crianças sendo que apenas uma desenvolveu o AVC, após seguimento de 96 pacientes ao ano[3](**B**).

Em outro estudo, cinquenta e nove crianças com diagnóstico de doença falciforme que iniciaram a terapia com hidroxiureia foram submetidas a avaliação do fluxo sanguíneo cerebral pelo DTC. Foi possível verificar que indivíduos que apresentavam velocidades de FSC aumentadas (superior ou igual a 140 cm/s) e que foram mantidos sob tratamento com HU pelo período médio de oito meses, reduções significantes nas velocidades do fluxo sanguíneo das artérias cerebrais média direita e esquerda foram observadas. Nos indivíduos mantidos sob tratamento com hidroxiureia pelo período médio de oito meses (10 ±5 meses), foram observadas reduções significantes nas velocidades do fluxo sanguíneo das artérias cerebrais média direita (166 ±27 cm/s para 135 ±27 cm/s) e esquerda (168 ±26 cm/s para 142 ±27 cm/s)[5](**B**).

Ensaio clínico randomizado conhecido como MSH - *Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia* foi desenhado com o intuito de estabelecer a eficácia e segurança do uso da hidroxiureia em pacientes com anemia falciforme (n=299). Para examinar os riscos e benefícios deste tratamento em longo prazo, os pacientes foram seguidos por período médio de 17,5 anos durante os quais eles poderiam iniciar ou interromper o medicamento. Embora a taxa de mortalidade global tenha sido elevada (43,1%), a mortalidade foi reduzida em indivíduos com exposição prolongada à hidroxiureia. Vinte e quatro por cento das mortes foram decorrentes de complicações pulmonares; 87,1% ocorreram em pacientes que nunca tomaram hidroxiureia ou a utilizaram por período inferior a cinco anos. Com relação ao acidente vascular cerebral, foi verificado ao longo do seguimento, total acumulado de 18 episódios, com taxa de 0,6 eventos por 100 pacientes/ano[6](**B**).

O TWiTCH *trial - TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea* procurou estabelecer a eficácia que o emprego da hidroxiureia exerceria na prevenção primária de AVC em crianças com anemia falciforme e velocidade de fluxo sanguíneo cerebral alterado identificado ao estudo Doppler transcraniano[10](**B**). Trata-se de estudo multicêntrico *open-label* no qual 121 crianças com idade entre 4 a 16 anos e DTC anormal foram randomizadas para terapia padrão com transfusão de concentrado de hemácias (n=61) ou terapia alternativa com hidroxiureia (n=60). Na primeira análise interina, o estudo foi interrompido uma vez que a não-inferioridade da hidroxiureia foi demonstrada (velocidade média máxima [VMM] do fluxo sanguíneo cerebral de 143 cm/s com IC95%: 140 a 146 e 138 cm/s com IC95%: 135 a 142 naqueles que receberam transfusão de concentrado de hemácias e hidroxiureia, respectivamente)[10](**B**). No entanto, importante informação que deve ser levada em considerado refere-se que todas as crianças incluídas no estudo receberam transfusão de concentrado de hemácias por tempo médio de 4,6 anos antes de serem submetidos ao tratamento com hidroxiureia, além de terem sido cuidadosamente rastreadas e excluídas da avaliação caso qualquer vasculopatia cerebral tivesse sido identificada à ressonância magnética.

RECOMENDAÇÃO:

O AVC é uma das mais graves complicações da doença falciforme. O melhor fator preditivo é a detecção do aumento da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, por meio da velocidade média máxima da artéria cerebral média obtida pelo DTC. A recomendação é que o DTC seja utilizado (a velocidade do DTC maior ou igual a 200 cm/s) na indicação da transfusão crônica de hemácias para prevenção primária de AVC em pacientes com diagnóstico de doença falciforme (HbSS ou HbSβ⁰) e idade entre dois e 16 anos.

REFERÊNCIAS

1. Powars D, Wilson B, Imbus C, Pegelow C, Allen J. The natural history of stroke in sickle cell disease. Am J Med. 1978;65(3):461-71. PubMed PMID: 717414.
2. Ferster A, Tahriri P, Vermylen C, Sturbois G, Corazza F, Fondu P, Devalck C, Dresse MF, Feremans W, Hunninck K, Toppet M, Philippet P, Van Geet C, Sariban E. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. Blood. 2001;97(11):3628-32. PubMed PMID: 11369660.
3. Gulbis B, Haberman D, Dufour D, Christophe C, Vermylen C, Kagambega F, Corazza F, Devalck C, Dresse MF, Hunninck K, Klein A, Le PQ, Loop M, Maes P, Philippet P, Sariban E, Van Geet C, Ferster A. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. Blood. 2005;105(7):2685-90. PubMed PMID: 15604217.
4. Kratovil T, Bulas D, Driscoll MC, Speller-Brown B, McCarter R, Minniti CP. Hydroxyurea therapy lowers TCD velocities in children with sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer. 2006;47(7):894-900. PubMed PMID: 16526051.
5. Zimmerman SA, Schultz WH, Burgett S, Mortier NA, Ware RE. Hydroxyurea therapy lowers transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anemia. Blood. 2007;110(3):1043-7. PubMed PMID: 17429008.
6. Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, Ballas SK, Armstrong FD, Smith W, Ataga K, Swerdlow P, Kutlar A, DeCastro L, Waclawiw MA; Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia and MSH Patients' Follow-Up. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. Am J Hematol. 2010;85(6):403-8. PubMed PMID: 20513116.
7. Wang WC. The pathophysiology, prevention, and treatment of stroke in sickle cell disease. Curr Opin Hematol. 2007;14(3):191-7. Review. PubMed PMID: 17414206.
8. Adams RJ, Nichols FT, Figueroa R, McKie V, Lott T. Transcranial Doppler correlation with cerebral angiography in sickle cell disease. Stroke. 1992;23(8):1073-7. PubMed PMID: 1636180.
9. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, Abboud M, Gallagher D, Kutlar A, Nichols FT, Bonds DR, Brambilla D. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. N Engl J Med. 1998;339(1):5-11. PubMed PMID: 9647873.

10. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, Brown RC, Aygun B, Sarnaik S, Odame I, Fuh B, George A, Owen W, Luchtman-Jones L, Rogers ZR, Hilliard L, Gauger C, Piccone C, Lee MT, Kwiatkowski JL, Jackson S, Miller ST, Roberts C, Heeney MM, Kalfa TA, Nelson S, Imran H, Nottage K, Alvarez O, Rhodes M, Thompson AA, Rothman JA, Helton KJ, Roberts D, Coleman J, Bonner MJ, Kutlar A, Patel N, Wood J, Piller L, Wei P, Luden J, Mortier NA, Stuber SE, Luban NL, Cohen AR, Pressel S, Adams RJ. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia-TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2016;387(10019):661-70. PubMed PMID: 26670617.

11. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;4:CD002202. Review. PubMed PMID: 28426137.

12. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/ old_levels. Htm

13. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials 1996; 17:1-12.

14. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

15. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. J Evid Based Med 2013; 6:50-4.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Há evidencias de que a hidroxiureia pode ser usada como tratamento para prevenção de episódio de AVC em pacientes com doença falciforme?

2. Critérios de elegibilidade

Os principais motivos de exclusão foram: não respondiam ao PICO e desfechos intermediários.

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos.

Como a abordagem se trata de tratamento, a opção foi pelo tipo de estudo: estudos comparativos observacionais (coorte e/ou antes e depois) e estudos comparativos experimentais (ensaio clínico)

3. Busca de Artigos

3.1. Bases de Dados

A base de informação científica consultada foi Medline (via PubMed) e busca manual.

3.2. Identificação de descritores

P	Paciente com doença falciforme
I	Hidroxiureia
C	
O	Prevenção primária de acidente vascular cerebral

3.3. Estratégia de Pesquisa

- Medline – (Anemia, Sickle Cell AND Hydroxyurea AND Stroke).
- Busca manual – Referência das referências, revisões e guidelines.

4. Avaliação Crítica

4.1. Relevância – importância clínica

4.2. Confiabilidade – Validade interna

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão, separando-se por fim os trabalhos com potencial relevância. Quando o título e o resumo não fossem esclarecedores, buscou-se o artigo na íntegra. Somente os trabalhos cujos textos completos encontravam-se disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa, francesa ou espanhola.

4.3. Aplicação dos resultados – Validade externa

O nível de Evidência Científica foi classificado por tipo de estudo segundo Oxford[12] (**tabela 01**).

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos / estudos não controlados.
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Tabela 01: Grau de recomendação e força de evidência

A evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (**Tabela 2**). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD[13], considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (**Tabela 3**), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE[14], considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

Dados do estudo	**Cálculo da amostra**
Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes

Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	**Pacientes** Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	**Seguimento dos pacientes** Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento Intervenção, controle e cegamento	**Análise** Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	**Resultado** Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

Tabela 2 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos **(máx. 2 pontos)**	**Definição da exposição** **(máx. 1 ponto)**	**Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo** **(máx. 1 ponto)**	**Comparabilidade na base do desenho ou da análise** **(máx. 2 pontos)**	**Avaliação do desfecho** **(máx. 1 ponto)**	**Tempo apropriado de seguimento** **(máx. 2 pontos)**	**Escore e nível da evidência**

Tabela 3 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

5. Método de Extração e Analise dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (**tabela 4**)

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

Tabela 4 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

6. Resultados

Trabalhos recuperados (01/2018)

BASE DE INFORMAÇÃO	**NÚMERO DE TRABALHOS**
Primária	
PubMed-Medline	**169**

Tabela 5 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica

7. Aplicação da evidencia – Recomendação

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

A evidência disponível seguirá alguns princípios de exposição:

- Será pelo desfecho;
- Terá como componentes: o número de pacientes, o tipo de comparação, a magnitude e a precisão (desvio padrão e IC95%).

A síntese global será elaborada considerando a evidência descrita e terá a sua força estimada (Oxford[12]/GRADE[15]) em 1b e 1c (graus A) ou forte e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca.

8. Conflito de interesse

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

9. Declaração final

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

AMB

Associação Médica Brasileira

APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES