ANEMIA FALCIFORME

TRANSFUSÃO DE CONCENTRADO DE HEMÁCIAS E PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR – ABHH

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

Elaboração: 02 de janeiro de 2018.

AMB
Associação Médica Brasileira

Uma das complicações mais graves da doença falciforme é o acidente vascular cerebral (AVC), Estudos têm sido conduzidos para identificação dos fatores de risco concorrentes para a doença cerebrovascular. O objetivo desta revisão é avaliar qual o papel exercido pela transfusão de concentrado de hemácias na prevenção primária de acidente vascular cerebral em pacientes com doença falciforme. Foi realizada a partir da revisão sistemática da literatura, feita sem restrição de período, na base de dados MEDLINE, recuperando 260 trabalhos, sendo que destes 11 foram selecionados para responder à dúvida clínica: Há evidências de que a transfusão de concentrado de hemácias pode ser usada como tratamento para prevenção de episódio de AVC em pacientes com doença falciforme? Os detalhes da metodologia e dos resultados dessa diretriz estão expostos no Anexo I.

INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme 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 doenças falciformes mais frequentes são a anemia falciforme (homozigose da HbS - HbSS), a Sβ talassemia e as duplas heterozigoses (doença SC - HbSC e doença SD - HbSD). As principais manifestações da doença estão relacionadas 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 doença falciforme é o acidente vascular cerebral (AVC) 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[1](**D**)[2](**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 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[3](**D**)[4](**B**).

RESULTADOS

Ensaio clínico (STOP I - *Optimizing Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia)* foi desenhado com o intuito de avaliar a incidência de acidente vascular cerebral (isquêmico ou hemorrágico) em pacientes mantidos em regime de transfusão de concentrado de hemácias. Para tanto, 130 crianças entre 2 e 16 anos de idade (média etária de 8,3 ±3,3 anos) com diagnóstico de doença falciforme (HbSS ou HbSβ^0) e sem antecedentes de acidente vascular cerebral, com elevado risco para o desenvolvimento de AVC (DTC demonstrando velocidade média do fluxo sanguíneo nas artérias cerebral interna ou carotídea média igual ou superior a 200 cm/s), foram randomizadas para tratamento padrão com uso do ácido fólico e transfusões quando necessário (n=67) ou transfusões regulares de concentrado de hemácias a cada três a cinco semanas (n=63) objetivando a manutenção dos níveis de HbS abaixo de 30%. Após seguimento com média de 19,6 ±6,5 meses, observou-se dez casos de infartos cerebrais e um de AVC hemorrágico no grupo sem transfusão, em comparação com apenas um caso de AVC isquêmico no grupo com transfusão de concentrado de hemácias [RRA=0,148 com IC95%: 0,036 a 0,177 e NNT=6,7 (IC95%: 5,6 a 28)][5](**A**).

Ao estudo STOP I seguiu-se o STOP II, com os mesmos pacientes do estudo anterior, com o objetivo de avaliar se, após pelo menos 30 meses de regime transfusional crônico, seria seguro parar as transfusões naqueles em que houve normalização da velocidade do DTC após o tratamento transfusional. Dos 79 pacientes cujo DTC voltou ao normal, 41 foram randomizados para o braço sem transfusões e 38 para o braço com transfusões. O estudo foi interrompido precocemente após ocorrência de 16 eventos (14 alterações na velocidade média do fluxo sanguíneo cerebral ao DTC e dois episódios de AVC), identificados entre indivíduos que estavam no braço sem transfusões. Nenhum evento foi verificado entre indivíduos que mantiveram o regime de transfusões regulares [RRA=0,390 com IC95%: 0,213 a 0,390 e NNT=2,5 (IC95%: 2,5 a 4,6)][6] (**A**).

DISCUSSÃO

Os AVC são causa significativa de morbimortalidade em indivíduos portadores da doença falciforme [7](**B**). 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 e prevenção primária do AVC, como emprego de transfusões regulares, uso de medicamentos que induzem ao aumento da hemoglobina fetal (HbF) e transplante de medula óssea [8,9](**B**).

O estudo **STOP I** comprovou que a prevenção primária do AVC com emprego de transfusões regulares é a conduta mais adequada para os pacientes com risco elevado de AVC (RRA=0,148 com IC95%: 0,036 a 0,177) [5] (**A**). Por sua vez, o estudo STOP II, demonstrou que essas transfusões devem ser mantidas indefinidamente, uma vez que a suspensão leva frequentemente, ao aumento da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral para níveis de risco (neste estudo, a tentativa de suspender as transfusões após trinta meses no grupo de prevenção primária determinou elevação do fluxo sanguíneo cerebral com desencadeamento de AVC isquêmico em dois casos) [6,](A)[10](B). Todavia, é importante destacar que, apesar do tratamento padrão para prevenção primária do AVC seja o emprego de transfusões regulares com manutenção dos níveis de hemoglobina S abaixo de 30%, os efeitos adversos como aloimunização, reações transfusionais, transmissão de doenças veiculadas pelo sangue e sobrecarga de ferro, dificultam a execução adequada do programa transfusional.

RECOMENDAÇÃO:

Evidências demonstram redução na ocorrência de AVC em pacientes com doença falciforme (HbSS e HSβ0) e DTC anormal (velocidade do fluxo sanguíneo cerebral > 200 cm/s) que são mantidos em regime regular de transfusão de concentrado de hemácias (prevenção primária)[11] (A).

REFERÊNCIAS

1. Braga JA, Loggetto SR, Campanaro CM, Lyra IM, Viana MB, Anjos AC, et al. Doença falciforme. In: Loggetto SR, Braga JA, Tone LG, editors. Hematologia e Hemoterapia Pediátrica. São Paulo: Atheneu; 2014. p. 139–62
2. 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
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Adams RJ, Brambilla D; Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. N Engl J Med. 2005;353(26):2769-78. PubMed PMID: 16382063.
7. 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.
8. Aygun B, McMurray MA, Schultz WH, Kwiatkowski JL, Hilliard L, Alvarez O, Heeney M, Kalinyak K, Lee MT, Miller S, Helms RW, Ware RE; SWiTCH Trial Investigators. Chronic transfusion practice for children with sickle cell anaemia and stroke. Br J Haematol. 2009;145(4):524-8. PubMed PMID: 19344396.
9. 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.

10. Kwiatkowski JL, Granger S, Brambilla DJ, Brown RC, Miller ST, Adams RJ; STOP Trial Investigators. Elevated blood flow velocity in the anterior cerebral artery and stroke risk in sickle cell disease: extended analysis from the STOP trial. Br J Haematol. 2006;134(3):333-9. PubMed PMID: 16848777.
11. Estcourt LJ, Fortin PM, Hopewell S, Trivella M, Wang WC. Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1:CD003146. Review. PubMed PMID: 28094851.
12. Centre for Evidence Based Medicine [Internet]. Oxford: University of Oxford; 2009. [acesso 28 março 2018]. Disponível em: https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/
13. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996 Feb;17(1):1-12. PubMed PMID: 8721797.
14. Wells G, Shea B, O'Connell J, Robertson J, Peterson V, Welch V et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of non randomised studies in meta-analysis. 2011 [citado 2018 mar 30]. 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 evidências de que a transfusão de concentrado de hemácias 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	Transfusão de concentrado de hemácias
C	
O	Prevenção primária de acidente vascular cerebral

3.3. Estratégia de Pesquisa

- Medline – (Anemia, Sickle Cell AND Blood Transfusion AND Stroke AND (Epidemiologic Methods OR Comparative Study OR Therapy/broad[filter]).
- Busca manual – Referência das referências, revisões e guidelines.

4. Avaliação Crítica

4.1. 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.

4.2. Aplicação dos resultados – Validade externa

O nível de Evidência Científica foi classificado por tipo de estudo segundo Oxford[12] (**tabela 01**).[7]

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 Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	**Cálculo da amostra** 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	**260**

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