MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

PAPEL DA ERITROPOETINA

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

Tavares RS, Mello MCR, Funke VAM, Clementino NCD, Nonino A, Pagnano KBB, Nascimento ACKV, Chauffaille MLLF, Fogliatto LM, Bendit I, Bernardo WM, Santos FPS.

Elaboração: 01 de outubro de 2018.

AMB
Associação Médica Brasileira

A mielofibrose é uma alteração da medula óssea constituída por uma crescente fibrose que ocorre no tecido medular e que acaba por afetar a produção de células sanguíneas. O objetivo desta diretriz é avaliar qual o papel dos imunomoduladores na mielofibrose primária. Foi realizada a partir da revisão sistemática da literatura, através do PICO, onde P aborda pacientes com Mielofibrose Primária, I de indicador imunomoduladores e tendo como O desfecho de sobrevida, morbidade, qualidade de vida. feita sem restrição de período, na base de dados MEDLINE, recuperando 828 trabalhos, sendo que destes 30 foram selecionados para responder à dúvida clínica. Os detalhes da metodologia e dos resultados dessa diretriz estão expostos no Anexo I.

RESULTADOS

Vinte pacientes com média etária de 70 anos e diagnóstico de mielofibrose idiopática crônica dependentes de transfusão de glóbulos vermelhos, foram tratados com eritropoetina recombinante humana (dose de 10.000 U administrada três vezes por semana). A Resposta completa foi caracterizada como obtenção da normalização dos níveis de hemoglobina ou descontinuação da necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos. Resposta parcial foi caracterizada como elevação nos níveis de hemoglobina igual ou superior a 2,0 g/dL acima dos níveis iniciais ao tratamento. Com período médio de seguimento de 83 meses, 12 pacientes (60%) apresentaram resposta favorável ao tratamento (oito apresentaram resposta completa e quatro resposta parcial). Sete pacientes que se encontravam no estadio I da doença (escore de Dupriez) responderam a terapia enquanto apenas cinco daqueles que se encontravam com doença no estadio II apresentaram resposta à terapêutica. Com relação aos eventos adversos, nenhum foi relatado ao longo do tratamento[1](**B**).

Para 20 pacientes com média etária de 68 anos e diagnóstico de mielofibrose com metaplasia mieloide e anemia (níveis de hemoglobina ≤ 10,0 g/dL), foi ministrado a darbepoetina alfa (forma sintética da eritropoetina) em doses cutâneas semanais de 150 µg com aumento da dose para 300 µg/semana caso aumento nos níveis de hemoglobina não fossem notados em período de quatro semanas ou que apresentassem resposta parcial em oito semanas. Com período médio de seguimento de 12 meses, oito pacientes (40%) apresentaram resposta favorável ao tratamento (seis apresentaram resposta completa e dois resposta parcial) [2](**B**).

Vinte pacientes com diagnóstico de mielofibrose com metaplasia mieloide e anemia, foram tratados com eritropoetina recombinante humana (dose inicial de 10.000 U administrada três vezes por semana). Resposta completa foi caracterizada como normalização nos níveis de hemoglobina ou a não necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos enquanto resposta parcial como redução igual ou superior a 50% na necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos e níveis de hemoglobina superior a 10,0 g/dL mantido por pelo menos oito semanas. Com período médio de seguimento de 12,5 meses, nove pacientes (45%) apresentaram resposta favorável ao tratamento (quatro apresentaram resposta completa e cinco resposta parcial). De maneira geral o tratamento com eritropoetina foi bem tolerado, sendo que dois pacientes apresentaram aumento no volume do baço ao longo do tratamento[3](**B**).

Treze pacientes com diagnóstico de mielofibrose idiopática e anemia dependente de transfusão de glóbulos vermelhos foram tratados com eritropoetina recombinante humana (dose inicial de 4.000 U administrada três vezes por semana). Resposta completa foi caracterizada como normalização nos níveis de hemoglobina ou a não necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos enquanto resposta parcial como redução igual ou superior a 50% na necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos e níveis de hemoglobina superior a 10,0 g/dL mantido por pelo menos quatro semanas. Onze pacientes (84%) apresentaram resposta favorável ao tratamento tornando-se não mais dependentes da necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos. Nove pacientes apresentaram, durante tratamento com eritropoetina, níveis normais de hemoglobina. No 12° mês de tratamento, dos sete pacientes analisados, quatro (57%) mantinham resposta completa enquanto três apresentaram resposta parcial[4](**B**).

Sete pacientes foram tratados com eritropoetina recombinante humana (dose de 160 U/Kg/dia administrada cinco vezes por semana) por três meses. Quatro pacientes (57%) apresentaram resposta ao tratamento (três pacientes tornaram-se independentes da necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos e um apresentou aumento de 2,0 g/dL nos níveis de hemoglobina). Não foram observados eventos adversos, sendo o tratamento bem tolerado[5](**B**).

Dez pacientes com síndrome mielodisplásica (seis com anemia refratária e sideroblastos) e dois com mielofibrose idiopática foram submetidos ao tratamento com doses diárias de eritropoetina recombinante humana por 12 semanas (doses variando de 30 U/Kg até 240 U/Kg para não respondedores).Dois pacientes com diagnóstico de síndrome mielodisplásica associada à anemia e sideroblastos apresentaram aumento nos níveis de hemoglobina. Com relação aos demais indivíduos não foram identificados aumento nos níveis de hemoglobina ou redução na dependência de transfusão de glóbulos vermelhos. Nenhum paciente previamente dependente da transfusão de glóbulos vermelhos se beneficiou do tratamento. Nenhum evento adverso hematológico foi identificado[6]**(B).**

DISCUSSÃO

Diversos ensaios clínicos, com número pequeno de pacientes incluídos, nenhum randomizado, e sem critério uniforme de resposta, analisaram o uso da forma sintética da eritropoetina ou sua forma recombinante humana em pacientes com mielofibrose e anemia, demonstrando taxas variáveis de reposta entre as séries[1-6](**B**). Nestes estudos, a utilização da eritropoetina recombinante humana (r–HuEPO) ministrada a pacientes com diagnóstico de mielofibrose idiopática ou mielofibrose com metaplasia mieloide associadas à anemia identificou taxas de resposta variáveis desde 40 a 84%. É geralmente medicação bem tolerada nesta situação. Uma taxa de resposta de 40 a 50% em 6 a 8 semanas pode ser encontrada nos estudos com critério de resposta mínima do aumento da Hb> 2 g / dl ou uma redução de 50% das transfusões[1,3-6]**(B).**

Alguns fatores como anemia menos severa e ausência de necessidade transfusional se apresentaram como variáveis positivamente preditoras à resposta ao tratamento com r–HuEPO. A correlação desta resposta com níveis séricos de eritropoietina ainda é questionável [2,3,7](**B**).

A dose utilizada em geral é de 30.000 UI/semana, embora esta eficácia ainda não tenha sido devidamente estudada.

A associação de Eritropoietina com outros agentes, como alfa-interferon, GMC-SF, Talidomida e corticosteroides, foi realizada em alguns estudos, mas seu papel nestas situações ainda é incerto [10 – 12](**B**).

RECOMENDAÇÃO:

A eritropoetina recombinante humana pode ser utilizada como tratamento da anemia na Mielofibrose, aparentemente com bom perfil de segurança. A taxa de resposta é bastante variável, aparentemente sendo mais efetiva em pacientes com anemia menos severa e independentes de transfusão. Entretanto, esta análise foi realizada através de estudos não randomizados e com número pequenos de pacientes. A dose geralmente utilizada é de 30.000 U/semana, com uma resposta esperada entre 6 a 8 semanas.

REFERÊNCIAS

1. Tsiara SN, Chaidos A, Bourantas LK, Kapsali HD, Bourantas KL. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anaemia in patients with chronic idiopathic myelofibrosis. Acta Haematol. 2007;117(3):156-61. PubMed PMID: 17159338.
2. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, Sureda A, Granell M, Vallansot R, Besses C, Montserrat E. Darbepoetin-alpha for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol. 2006;134(2):184-6. PubMed PMID: 16740139.
3. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, Sureda A, Torrebadell M, Montserrat E. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. Br J Haematol. 2004;127(4):399-403. Review. PubMed PMID: 15521916.
4. Hasselbalch HC, Clausen NT, Jensen BA. Successful treatment of anemia in idiopathic myelofibrosis with recombinant human erythropoietin. Am J Hematol. 2002;70(2):92-9. PubMed PMID: 12111781.
5. Aloe Spiriti M, Latagliata R, Avvisati G, Battistel V, Montefusco E, Spadea A, Petti MC. Erythropoietin treatment of idiopathic myelofibrosis. Haematologica. 1993;78(6):371-3. PubMed PMID: 8175031.
6. Mohr B, Herrmann R, Huhn D. Recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndrome and myelofibrosis. Acta Haematol. 1993;90(2):65-70. PubMed PMID: 8285020.
7. Barosi G, Liberato LN, Guarnone R. Serum erythropoietin in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol. 1993;83(3):365-9. PubMed PMID: 8485043.
8. Tefferi A, Silverstein MN. Recombinant human erythropoietin therapy in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol. 1994;86(4):893. PubMed PMID: 7918092.
9. Rodríguez JN, Martino ML, Diéguez JC, Prados D. rHuEpo for the treatment of anemia in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Experience in 6 patients and meta-analytical approach. Haematologica. 1998;83(7):616-21. PubMed PMID: 9718866.
10. Ianotto J-C, Boyer-Perrar F, Gyan E, Laribi K, Cony-Makhoul P, Demory J-L, Renzis BD. Efficacy and safety of pegylated-interferon alfa-2a in myelofibrosis: a study by the FIM and GEM French cooperative groups. Br J Haematol 2013, 162:783-791.
11. Bourantas, K. L., Tsiara, S., Christou, L., Repousis, P., Konstantinidou, P., Bai, M., & Seferiadis, K. (1996). Combination Therapy with Recombinant Human Erythropoietin, Interferon-α-2b and Granulocyte- Macrophage Colony-Stimulating Factor in Idiopathic Myelofibrosis. Acta Haematologica, 96(2), 79–82.

12. Leonidas B, Aristeidis C, Vasiliki A, Amalia V, Konstantinos BL. Combined treatment with thalidomide, corticosteroids, and erythropoietin in patients with idiopathic myelofibrosis. Eur J Haematol 200. 74:273-274.

13. 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

14. 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.

15. 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

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

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual o papel da eritropoetina na mielofibrose primária?

2. Critérios de elegibilidade

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

Sem limite de período consultado.

Estudos nas línguas portuguesa, inglesa, espanhola.

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos da seleção. Revisões sistemáticas e meta-análises foram utilizadas com o princípio de recuperação de referências que porventura haviam sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Foram incluídos ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs) e/ou estudos comparativos observacionais.

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	Mielofibrose primária
I	Eritropoetina
C	
O	Sobrevida, morbidade, qualidade de vida

3.3. Estratégia de Pesquisa

3.3.1. Estratégia 1: (primary myelofibrosis OR myelofibroses, primary OR myelofibrosis, primary OR primary myelofibrosis OR bone marrow fibrosis OR bone marrow fibroses OR fibroses, bone marrow OR fibrosis, bone marrow OR myelofibrosis OR myelofibrosis OR idiopathic myelofibrosis OR myeloid metaplasia OR metaplasia, myeloid OR metaplasias, myeloid OR myeloid metaplasia OR myelosclerosis OR myelosclerosis OR myelosis, nonleukemic OR myelosis, nonleukemic OR nonleukemic myeloses OR nonleukemic myelosis OR chronic idiopathic myelofibrosis OR agnogenic myeloid metaplasia OR agnogenic myeloid metaplasia OR metaplasia, agnogenic myeloid OR metaplasias, agnogenic myeloid OR myeloid metaplasia, agnogenic OR myeloid metaplasia, agnogenic OR myelofibrosis with myeloid metaplasia) AND (erythrogenin OR erythropoeitin OR erythropoietin-generating factor OR renal erythropoietic factor OR erythropoitin-generating factor OR hematopoietin OR hemopoietin OR darbepoetin OR eprex)

3.3.2. Busca manual – Referência das referências, revisões e guidelines.

4. Avaliação Crítica

4.1. Relevância – importância clínica

Essas diretrizes foram preparadas por meio de uma pergunta clinicamente relevante a fim de reunir informações em medicina para padronizar a conduta, a fim de ajudar na tomada de decisões durante o tratamento da mielofibrose.

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.

4.3. Aplicação dos resultados – Validade externa

O nível de Evidência Científica foi classificado por tipo de estudo segundo Oxford[13] (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 02). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD[14], 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 03), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE[15], 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 02 - 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 03 - 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 04).

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

Tabela 04 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

6. Resultados

Trabalhos recuperados (09/2018)

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline estratégia 1	222

Tabela 05 – 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[13]/GRADE[16]) 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

AMB
Associação Médica Brasileira