
MIEOFIBROSE PRIMÁRIA

PAPEL DA HIDROXIUREIA

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

Kneese ACN, Tavares RS, Bernardo WM.

Elaboração: 01 de julho de 2018.

A MIELOFIBROSE CONSTITUI TRADICIONALMENTE A NMP COM PERFIL SINTOMATOLÓGICO MAIS DEBILITANTE. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É AVALIAR QUAL O PAPEL DA HIDROXIUREIA NA MIELOFIBROSE PRIMÁRIA. FOI REALIZADA A PARTIR DA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, ATRAVÉS DO PICO, ONDE P ABORDA PACIENTES COM MIELOFIBROSE PRIMÁRIA, I DE INTERVENÇÃO HIDROXIUREIA E TENDO COMO O DESFECHO DE SOBREVIDA, MORBIDADE, QUALIDADE DE VIDA. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, RECUPERANDO 236 TRABALHOS, SENDO QUE DESTES 12 FORAM SELECIONADOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

A MF constitui tradicionalmente a NMP com perfil sintomatológico mais debilitante, que inclui sintomas constitucionais, esplenomegalia, citopenia, hematopoiese extramedular, risco de transformação leucêmica e diminuição da expectativa de vida. O objetivo do tratamento da MF é baseado na avaliação tanto dos sintomas quanto das citopenias e esplenomegalia, bem como no impacto exercido pela terapia sobre a doença no que diz respeito principalmente a sobrevida, em especial nos pacientes candidatos a Transplante de Medula Óssea.

RESULTADOS

Como opções de tratamento destaca-se o uso de medicamentos citorrredutores orais, não só da hidroxiureia, mas também o busulfan ou melfalano ¹(B). Outras modalidades terapêuticas incluem o interferon, os Inibidores da Via JAK2 e o Transplante Alogênico de Células Progenitoras Hematopoiéticas, bem como a esplenectomia ou a radiação do baço para pacientes refratários ao tratamento medicamentoso ^{2,3}(C) ⁴(D). Por outro lado, a observação clínica frequentemente é adotada em pacientes assintomáticos.

Estudo prospectivo analisando um total de 59 pacientes sintomáticos portadores de policitemia vera (n=24), trombocitemia essencial (n=25) e mielofibrose primária (n=10) com contagem elevada de plaquetas e acompanhados durante período médio de 28 meses (± 16 meses) identificou a redução da contagem plaquetária para menos de $500 \times 10^9/L$ dentro de oito semanas do início da terapia em 60% daqueles com diagnóstico de mielofibrose primária ⁴ (B). Com relação ao controle dos sintomas relacionados à doença, no prazo de 12 meses este foi alcançado em 80% daqueles com mielofibrose. Neste estudo, não se identificou ocorrência de toxicidade hematológica grave ⁵(B).

Resultados referentes ao tratamento com hidroxiureia de 40 pacientes portadores de mielofibrose primária (80%), mielofibrose pós-trombocitemia essencial e mielofibrose pós-policitemia vera, com média etária de 64 anos, todos referiram melhora na queixa de dor óssea; 82% com melhora para os sintomas constitucionais, 50% tiveram melhora no prurido, e em 40% houve redução do volume do baço. A duração média de resposta foi ao redor de 13,2 meses ⁶(B). Toxicidade hematológica foi identificada em 18 pacientes (45%), consistindo no surgimento ou piora da anemia pré-existente ou pancitopenia, os quais necessitaram da administração de agentes estimulantes da eritropoietina e/ou danazol ⁶(B).

No que diz respeito à toxicidade não-hematológica, úlceras orais ou em membros inferiores foram os eventos mais frequentemente registrados, apesar de terem sido observados em uma minoria dos pacientes ⁶(B).

RECOMENDAÇÃO:

Apesar de ser medicamento amplamente utilizado em pacientes com MF, informações a respeito de sua eficácia e tolerabilidade são restritas.

Os estudos com hidroxiureia na MF incluíram número restrito de pacientes. Não foram encontrados estudos randomizados. O medicamento confere controle da eritrocitose e trombocitose, mas o significado desse controle é desconhecido nessa doença. Também pode levar à diminuição da esplenomegalia e dor óssea, e ao controle sintomático, mas com duração variável. Pode, entretanto, levar à piora da anemia.

REFERÊNCIAS

1. Petti MC, Latagliata R, Spadea T, Spadea A, Montefusco E, Aloe Spiriti MA, Avvisati G, Breccia M, Pescarmona E, Mandelli F. Melphalan treatment in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol.* 2002;116(3):576-81. Erratum in: *Br J Haematol* 2002;117(4):1002. PubMed PMID: 11849213.
2. Tefferi A, Jiménez T, Gray LA, Mesa RA, Chen MG. Radiation therapy for symptomatic hepatomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur J Haematol.* 2001;66(1):37-42. PubMed PMID: 11168506.
3. Wagner H Jr, McKeough PG, Desforges J, Madoc-Jones H. Splenic irradiation in the treatment of patients with chronic myelogenous leukemia or myelofibrosis with myeloid metaplasia. Results of daily and intermittent fractionation with and without concomitant hydroxyurea. *Cancer.* 1986;58(6):1204-7. PubMed PMID: 2427184.
4. Bachleitner-Hofmann T, Gisslinger H. The role of interferon-alpha in the treatment of idiopathic myelofibrosis. *Ann Hematol.* 1999;78(12):533-8. Review. PubMed PMID: 10647876.
5. Löfvenberg E, Wahlin A. Management of polycythaemia vera, essential thrombocythaemia and myelofibrosis with hydroxyurea. *Eur J Haematol.* 1988;41(4):375-81. PubMed PMID: 3197824.
6. Martínez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M, Arellano-Rodrigo E, Calvo X, Díaz-Beyá M, Cervantes F. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol.* 2010;89(12):1233-7. PubMed PMID: 20567824.
7. Manoharan A. Management of myelofibrosis with intermittent hydroxyurea. *Br J Haematol.* 1991;77(2):252-4. PubMed PMID: 2004030.
8. Engström KG, Löfvenberg E. Treatment of myeloproliferative disorders with hydroxyurea: effects on red blood cell geometry and deformability. *Blood.* 1998;91(10):3986-91. PubMed PMID: 9573039.
9. Sirhan S, Lasho TL, Hanson CA, Mesa RA, Pardani A, Tefferi A. The presence of JAK2V617F in primary myelofibrosis or its allele burden in polycythemia vera predicts chemosensitivity to hydroxyurea. *Am J Hematol.* 2008;83(5):363-5. PubMed PMID: 18266209.
10. Nand S, Stock W, Godwin J, Fisher SG. Leukemogenic risk of hydroxyurea therapy in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Am J Hematol.* 1996;52(1):42-6. PubMed PMID: 8638610.

11. Nielsen I, Hasselbalch HC. Acute leukemia and myelodysplasia in patients with a Philadelphia chromosome negative chronic myeloproliferative disorder treated with hydroxyurea alone or with hydroxyurea after busulphan. *Am J Hematol.* 2003;74(1):26-31. PubMed PMID: 12949887.
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

Qual o papel da hidroxiureia 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	Hidroxiureia
C	
O	Sobrevida, morbidade, qualidade de vida

3.3. Estratégia de Pesquisa

3.3.1. Estratégia 1: (myelofibrosis, 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 (hydroxyurea OR hydroxyurea OR hydroxycarbamide OR oncovin)

3.3.2. Estratégia 2: (myelofibrosis, 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 (antineoplastic agents OR antineoplastic agents OR enzyme inhibitors OR nucleic acid synthesis inhibitors OR hydroxyurea OR hydroxyurea OR hydroxycarbamide OR oncovin) AND (THERAPY/BROAD[FILTER] OR COMPARATIVE STUDY OR EPIDEMIOLOGIC METHODS).

3.3.3. 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 Oxford¹² (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 JADAD¹³, 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 SCALE¹⁴, 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 de 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 Análise 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 (05/2018)

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline estratégia 1	296
PubMed-Medline estratégia 2	1389
Estratégia 1 AND Estratégia 2	236

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 (Oxford¹²/GRADE¹⁵) 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.



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES