



MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

PAPEL DO INTERFERON

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR – ABHH

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

Elaboração: 10 de maio de 2018.

A AÇÃO DO INTERFERON ALFA NOS CLONES DAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS NÃO É COMPLETAMENTE CONHECIDA⁷. ENTRETANTO, RECONHECE-SE A SUPRESSÃO DETERMINADA POR ESTA CITOCINA NA PROLIFERAÇÃO DOS PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS, A ANTAGONIZAÇÃO DA AÇÃO DO FATOR DE CRESCIMENTO DERIVADO DAS PLAQUETAS, DO FATOR DE CRESCIMENTO TRANSFORMADOR BETA E DE OUTRAS CITOCINAS QUE PODEM ESTAR ENVOLVIDAS NO DESENVOLVIMENTO DA MIELOFIBROSE. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É FORNECER RECOMENDAÇÕES QUANTO AO PAPEL DO INTERFERON 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 COM INTERFERON, TENDO COMO O DESFECHO DE SOBREVIVÊNCIA, MORBIDADE E QUALIDADE DE VIDA. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, RECUPERANDO 344 TRABALHOS, SENDO QUE DESTES 21 FORAM SELECIONADOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

O **Interferon**, glicoproteína produzida em resposta a agentes infecciosos e células tumorais, possui uma variedade de propriedades biológicas sobre diversos tipos de células, que incluem efeito imunomodulatório e regulação do crescimento celular, atuando na indução da apoptose e inibição da angiogênese^{1,2}. Embora descobertos no final da década de 50, somente duas décadas depois, tornaram-se disponíveis em grande escala a partir da expressão do Interferon alfa-2b humano recombinante em *Escherichia coli*, utilizando-se a tecnologia de DNA recombinante. Diversos subtipos de interferon alfa foram clonados, contudo somente o interferon alfa-2a e alfa-2b comercializados. A descoberta da forma peguilada do interferon, veio trazer alguns benefícios, como o aumento da meia-vida plasmática, o que permitiu o aumento do intervalo entre doses^{3,4}.

RESULTADOS

Qual o papel do interferon na mielofibrose primária?

O uso clínico de Interferon-alfa (IFN-alfa) em Neoplasias Mieloproliferativas (NMPs) foi tema de algumas revisões^{1,2,5,6}(B). As evidências do papel desta terapia na Mielofibrose (MF) são limitadas, pois a maior parte dos estudos originais são retrospectivos e a maioria dos pacientes neles incluídos têm diagnóstico de Policitemia Vera (PV) ou Trombocitemia Essencial (TE)^{3,4,7-17}(B). A utilização do IFN-alfa em sua forma convencional ou peguilada pode induzir controle da eritrocitose, da trombocitose e da contagem de glóbulos brancos nas NMPs. Em pacientes com PV e TE, por exemplo, resposta hematológica é descrita em até 95% dos pacientes, e resposta molecular parcial ou completa pode ocorrer em uma fração dos casos. Também são reportados efeitos benéficos no controle de esplenomegalia e dos sintomas constitucionais das NMPs.

Na MFP, as respostas parecem ser menos frequentes, mas há grande heterogeneidade entre diferentes relatos (por exemplo, resposta esplênica variando entre 0 a 85%). A ocorrência de resposta parece limitada aos casos sem esplenomegalia maciça e na fase pré-fibrótica da doença¹⁴⁻¹⁷(B). Há pequenas séries de casos reportando redução das alterações histológicas da mielofibrose na medula óssea com uso de IFN-alfa¹⁴⁻¹⁶(B), assim como na melhora da anemia, associado ou não a eritropoietina¹⁸.

As doses iniciais mais frequentemente utilizadas de Interferon-alfa são de 3×10^6 UI SC 3 vezes por semana. A dose utilizada da formulação peguilada é bastante variada (2 a 3ug/kg e 45 a 90ug SC por semana). Eventos adversos são frequentes, não raro determinando a interrupção do tratamento. O uso de IFN-alfa é considerado seguro durante gestações.

RECOMENDAÇÃO:

Estas recomendações baseiam-se majoritariamente em estudos retrospectivos ou que incluem poucos pacientes com MF. O uso de IFN na MF pode induzir resposta hematológica, redução da esplenomegalia e melhora da sintomatologia, principalmente entre indivíduos que se apresentem na fase proliferativa da doença e com esplenomegalia não maciça (B), mas as taxas de resposta são menos frequentes quando comparadas àquelas obtidas nas outras NMPs. A descontinuação por eventos adversos é comum.

REFERÊNCIAS

1. Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2008;22(11):1990-8. Review. PubMed PMID: 18843285.
2. Stein BL, Tiu RV. Biological rationale and clinical use of interferon in the classical BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasms. *J Interferon Cytokine Res*. 2013;33(4):145-53. Review. PubMed PMID: 23570380.
3. Ianotto JC, Boyer-Perrard F, Gyan E, Laribi K, Cony-Makhoul P, Demory JL, De Renzis B, Dosquet C, Rey J, Roy L, Dupriez B, Knoops L, Legros L, Malou M, Hutin P, Ranta D, Schoenwald M, Andreoli A, Abgrall JF, Kiladjian JJ. Efficacy and safety of pegylated-interferon α -2a in myelofibrosis: a study by the FIM and GEM French cooperative groups. *Br J Haematol*. 2013;162(6):783-91. PMID: 23848933.
4. Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J, Thomas D, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Faderl S, Richie MA, Beran M, Giles F, Verstovsek S. PEG-IFN-alpha-2b therapy in BCR-ABL-negative myeloproliferative disorders: final result of a phase 2 study. *Cancer*. 2007;110(9):2012-8. PMID: 17849460.
5. Kiladjian, J.-J., Mesa, R. a & Hoffman, R. The renaissance of interferon therapy for the treatment of myeloid malignancies. *Blood* 117, 4706-15 (2011).
6. Nguyen, H. M. & Kiladjian, J.-J. Is there a role for the use of IFN- α in primary myelofibrosis? *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2012, 567-70 (2012).
7. Gowin K, Thapaliya P, Samuelson J, Harrison C, Radia D, Andreasson B, Mascarenhas J, Rambaldi A, Barbui T, Rea CJ, Camoriano J, Gentry A, Kiladjian JJ, O'Connell C, Mesa R. Experience with pegylated interferon α -2a in advanced myeloproliferative neoplasms in an international cohort of 118 patients. *Haematologica*. 2012;97(10):1570-3. PMID: 22419578.
8. Stauffer Larsen T, Iversen KF, Hansen E, Mathiasen AB, Marcher C, Frederiksen M, Larsen H, Helleberg I, Riley CH, Bjerrum OW, Rasmussen J, Ingvorsen D, Møller MB, de Stricker K, Vestergaard H, Hasselbalch HC. Long term molecular responses in a cohort of Danish patients with essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis treated with recombinant interferon alpha. *Leuk Res*. 2013;37(9):1041-5. PMID: 23827351.
9. Lazzarino M, Vitale A, Morra E, Gagliardi A, Bernasconi P, Torromeo C, Inverardi D, Burgio V, Castello A, Bernasconi C, et al. Interferon alpha-2b as treatment for Philadelphia-negative chronic myeloproliferative disorders with excessive thrombocytosis. *Br J Haematol*. 1989;72(2):173-7. PubMed PMID: 2757963.
10. Gilbert HS. Long term treatment of myeloproliferative disease with interferon-alpha-2b: feasibility and efficacy. *Cancer*. 1998;83(6):1205-13. PubMed PMID: 9740087.
11. Tichelli A, Gratwohl A, Berger C, Lori A, Wörsch A, Dieterle A, Thomssen C, Nissen C, Holdener E, Speck B. Treatment of thrombocytosis in myeloproliferative disorders with interferon alpha-2a. *Blut*. 1989;58(1):15-9. PubMed PMID: 2644994.
12. Bonaccorso R, Teresi M, Gebbia V, Tambone Reyes M, Tinnirello D, Di Marco P, Citarrella P, Mansueto S. Recombinant alpha 2 interferon in the treatment of chronic myeloproliferative disorders. *J Chemother*. 1989;1(4 Suppl):1266-8. PubMed PMID: 16312860.

13. Radin AI, Kim HT, Grant BW, Bennett JM, Kirkwood JM, Stewart JA, Hahn RG, Dutcher JP, Wiernik PH, Oken MM, Eastern Cooperative Oncology Group. Phase II study of alpha2 interferon in the treatment of the chronic myeloproliferative disorders (E5487): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*. 2003;98(1):100.
14. Barosi G, Liberato LN, Costa A, Ascari E. Cytoreductive effect of recombinant alpha interferon in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blut*. 1989;58(6):271-4. PubMed PMID: 2736307.
15. Tefferi A, Elliot MA, Yoon SY, Li CY, Mesa RA, Call TG, Dispenzieri A. Clinical and bone marrow effects of interferon alfa therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2001;97(6):1896.
16. Silver, R. T., Vandris, K. & Goldman, J. J. Recombinant interferon-alpha may retard progression of early primary myelofibrosis: a preliminary report. *Blood* 117, 6669-6672 (2011).
17. Pizzi M, Silver RT, Barel A, Orazi A. Recombinant interferon- α in myelofibrosis reduces bone marrow fibrosis, improves its morphology and is associated with clinical response. *Mod Pathol*. 2015 Oct;28(10):1315-23
18. Iannotto J-C, Boyer-Perrard 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.
19. 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
20. 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.
21. 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
22. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual o papel do interferon 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 e ensaios clínicos controlados randomizados fases I e II foram excluídos da avaliação.

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	Interferon
C	-----
O	Sobrevida, morbidade, qualidade de vida

3.3. Estratégia de Pesquisa

- #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)
- #2 - (interferon*).

Medline – (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 (interferon*).

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.

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 Oxford¹⁹ (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 JADAD²⁰, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore $\geq$ 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 SCALE²¹, 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 (04/2018)

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	344

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 (Oxford¹⁹/GRADE²²) 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