



MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

PAPEL DOS CORTICOSTERÓIDES

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR – ABHH

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

Elaboração: 10 de maio de 2018.

A UTILIZAÇÃO DE CORTICOIDES NA MIELOFIBROSE PRIMÁRIA TERIA COMO BASE RACIONAL A INIBIÇÃO DO PROCESSO INFLAMATÓRIO OU POSSÍVEIS MECANISMOS IMUNES QUE PODERIAM ESTAR ENVOLVIDOS NA PATOGÊNESE DA ANEMIA. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É AVALIAR O PAPEL DOS CORTICOSTEROIDES NA MIELOFIBROSE PRIMÁRIA. UTILIZAMOS A FORMA ESTRUTURADA DE FORMULAR A PERGUNTA SINTETIZADA PELO ACRÔNIMO P.I.C.O., ONDE O P CORRESPONDE AOS PACIENTES COM MIELOFIBROSE PRIMÁRIA, I COMO INDICADOR CORTICOSTEROIDES E O DE DESFECHOS SOBREVIVÊNCIA, MORBIDADE, QUALIDADE DE VIDA. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, 13 ESTUDOS FORAM SELECIONADOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

RESULTADOS

Pacientes (n=29) com média etária de 69 anos, que apresentavam diagnóstico de mielofibrose primária e secundária (mielofibrose pós-policitemia vera e pós-trombocitemia essencial), com níveis de hemoglobina inferiores a 10 g/dL ou dependência de transfusão de glóbulos vermelhos, foram tratadas com pomalidomida (0,5 mg/dia em ciclos de 28 dias) associada a prednisona ministrada nos primeiro três ciclos apenas. Com tempo médio de seguimento de 6,4 meses, melhora clínica foi avaliada pelos critérios do *International Working Group - Myelofibrosis Research and Treatment* - IWG-MRT. Método Delphi foi utilizado para acessar a necessidade ou não de transfusões de glóbulos vermelhos. Após tempo de seguimento médio de 18,4 meses (média de seis ciclos ministrados), 23 pacientes permaneciam vivos. Após acompanhamento de 11,4 meses, seis pacientes alcançaram resposta documentada; dois apresentaram melhora clínica (níveis de plaquetas e redução no volume do baço) e quatro tornaram-se independentes da necessidade de transfusões sanguíneas (de acordo com o método Delphi)¹(B).

Vinte e oito pacientes (média etária de 66,5 anos) com diagnóstico de neoplasia mieloproliferativa, dos quais cinco apresentavam mielofibrose primária, receberam tratamento combinado de talidomida, trióxido de arsênio, dexametasona e ácido ascórbico por um ciclo com duração de 12 semanas, seguido pela manutenção da talidomida apenas, por período adicional de três meses. Dos 28 pacientes, 75% completaram as 12 semanas de terapia combinada (n=21). Com tempo médio de seguimento de 5,7 meses, identificou-se que 21% dos pacientes (n=6) responderam à TADA, identificando-se nestes indivíduos remissão parcial, redução da esplenomegalia e melhora da anemia, sendo estas respostas observadas apenas entre pacientes que completaram as 12 semanas de terapia combinada. Seguimento estendido foi disponibilizado para avaliação em 15 pacientes sendo que para acompanhamento médio de 24,1 meses, a média de sobrevida livre de progressão da doença foi de 14,4 meses com sobrevida global média de 21,4 meses. Com relação aos eventos adversos, a maior parte dos pacientes apresentaram eventos de gravidade de leve a moderada. Vinte e cinco por cento dos indivíduos (n=7) apresentaram toxicidade hematológica exibindo trombocitopenia, neutropenia e leucocitose. Com relação aos eventos adversos não hematológicos, a fadiga foi o mais comum relatado, acometendo 82% dos pacientes²(B).

Quarenta e oito indivíduos com diagnóstico de mielofibrose primária e secundária (mielofibrose pós-trombocitemia e pós-policitemia vera) com níveis de hemoglobina < 10g/dL ou dependentes de transfusão de glóbulos vermelhos, foram submetidos a tratamento com lenalidomida (10 mg/dia em ciclos de 28 dias) associado a prednisona em baixas doses durante três meses. A resposta foi avaliada utilizando critérios do *International Working Group - Myelofibrosis Research and Treatment* - IWG-MRT^{*3}(B).

Os resultados foram reportados com média de seguimento de 2,3 anos com média de seis ciclos de terapia ministrada. A terapia combinada esteve associada a eventos adversos em 37 indivíduos, sendo a trombocitopenia e neutropenia os mais comuns. Dentre os 42 pacientes incluídos, resposta clínica foi identificada em 10 pacientes (23%) sendo observada melhora na anemia em oito indivíduos (19%) e/ou redução no volume do baço em quatro pacientes (10%). Em 29 pacientes a doença permaneceu estável e em três houve progressão da mesma³(B).

* As respostas mais aplicáveis para a análise da melhora clínica foram: aumento dos níveis de hemoglobina superior a 2,0 g/dL acima da linha de base durante dois meses consecutivos ou a não necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos no mesmo intervalo de tempo. Para esplenomegalia foi necessário identificar redução de 50% no componente do baço palpável por período igual ou superior a dois meses.

Quarenta pacientes (média etária de 62 anos) com diagnóstico de mielofibrose primária foram tratados com lenalidomida (10 mg/dia nos dias 1 a 21 perfazendo seis ciclo de 28 dias) em associação à prednisona (30 mg/dia) por três ciclos. A lenalidomida foi mantida indefinidamente nos pacientes que apresentavam benefício clínico. A resposta foi avaliada utilizando critérios do *International Working Group - Myelofibrosis Research and Treatment* - IWG-MRT. Com tempo médio de seguimento de 22 meses, o período para se atingir resposta clínica foi em média de 12 semanas. De acordo com o IWG-MRT, três pacientes apresentaram resposta parcial (7,5%) e nove pacientes (22,5%) melhora na resposta clínica com duração de 18 meses (média). Nenhum paciente atingiu resposta completa pelo IWG. Taxas de resposta global foram de 30% para anemia e 42% para esplenomegalia. Com relação às complicações hematológicas, 23 pacientes (58%) apresentaram

neutropenia (graus 3 e 4) e anemia foi identificada em 17 pacientes (42%). Trombocitopenia dos graus 3 e 4 foi identificada em cinco pacientes e trombocitose em seis⁴(B).

Foram analisados os resultados iniciais e de longo prazo de 36 pacientes em tratamento paliativo de mielofibrose com metaplasia mieloide que receberam talidomida (n=15) ou baixas doses de talidomida (50 mg/dia) associada a prednisona, esta última ministrada durante três meses em doses decrescentes (n=21). Dentre os 36 pacientes analisados (média etária de 65 anos), 20 indivíduos (56%) apresentaram melhora do quadro clínico, sendo identificada melhora na anemia em 15 dos 36 pacientes (42%), trombocitopenia em 10 de 13 pacientes (77%) e esplenomegalia (melhora em cinco de 30 pacientes). Neste estudo, identificou-se que a associação de baixas doses de talidomida à prednisona, em oposição ao esquema onde a talidomida era ministrada isoladamente, foi melhor tolerado e mais eficaz. Após período de acompanhamento médio de 25 meses, identificou-se melhora mantida em dez dos 36 pacientes (28%)⁵(B).

Vinte um pacientes sintomáticos (média etária de 63 anos) com diagnóstico de mielofibrose com metaplasia mieloide (metaplasia mieloide agnogênica, metaplasia mieloide pós-policitêmica e metaplasia mieloide pós-trombocitêmica) e que apresentavam níveis de hemoglobina < 10 g/dL ou esplenomegalia sintomática foram tratados com talidomida em baixas doses associada a prednisona (ministrada durante três meses em doses decrescentes). Melhora nos níveis de hemoglobina foi observada em 13 pacientes (62%). Dentre os dez pacientes que eram dependentes de transfusões de glóbulos vermelhos, sete (70%) melhoraram e quatro (40%) tornaram-se independentes das transfusões⁶(B).

Dentre os oito pacientes que apresentavam trombocitopenia (contagem inferior a $100 \times 10^9/L$), 74% (n=6) apresentaram aumento superior a 50% no número de plaquetas. Em quatro pacientes de 21 (19%) foi identificada redução superior a 50% no volume do baço. Eventos adversos relacionados ao uso de corticosteroides foram considerados leves e transitórios. A melhora na resposta clínica não esteve associada à melhora na fibrose intramedular ou angiogênese⁶(B).

RECOMENDAÇÃO:

Não foram encontrados estudos fase III analisando especificamente a eficácia e segurança do uso isolado dos corticosteroides em pacientes com diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas. Num estudo retrospectivo, com poucos pacientes e de duração de aproximadamente 17 meses, observou-se em alguns pacientes melhora clínica e/ou laboratorial com corticosteroides isoladamente X. Quando recuperados ensaios avaliando o benefício do emprego dos corticosteroides (prednisona ou dexametasona), quase que invariavelmente estes se encontravam associados à talidomida ou aos seus análogos (lenalidomida ou pomalidomida), sendo demonstrado que estas associações apresentaram relativamente boa tolerância além de estarem relacionadas a melhora nas respostas clínicas. Entretanto, não é possível determinar o papel específico dos corticosteroides nestas respostas.

DISCUSSÃO

A utilização de corticoides na MF teria como base racional a inibição do processo inflamatório ou possíveis mecanismos imunes que poderiam estar envolvidos na patogênese da anemia ¹.

A avaliação da literatura não encontrou estudos prospectivos e desenhados para análise do uso dos corticosteroides ministrados de maneira comparativa em pacientes com diagnóstico de Mielofibrose Primária ou Secundária a PV/ET. Portanto, a avaliação da eficácia, bem como dos seus eventos adversos, estão atrelados à análise de esquemas terapêuticos que incluem também outros fármacos, como a talidomida, lenalidomida e pomalidomida, e geralmente administrados por não mais de três meses ²⁻¹³.

O uso isolado de prednisona foi avaliado em um estudo retrospectivo em 30 pacientes com MF primária ou secundária a PV / ET. Neste estudo outras causas de anemia foram excluídas, tendo como base os dados recuperados. Utilizou-se prednisona na dose de 0,5 a 1,0 mg/Kg, dose média de 45 mg/dia (22,5 – 60 mg), sendo que em 7 casos também foi usada hidroxycarbamida em algum momento. Em 40% dos casos houve resposta quanto a anemia (aumento de Hb maior ou igual a 2 g/dL), resposta dos sintomas constitucionais em 36% dos pacientes sintomáticos, e melhora da plaquetopenia em 27,3%. A duração média de resposta foi de 12,3 meses ¹.

REFERÊNCIAS

1. Barosi G, Magrini U, Gale RP. Does auto-immunity contribute to anemia in myeloproliferative neoplasms (MPN)-associated myelofibrosis? *Leuk Res* 2010; 34: 1119–1120.
2. Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH, Wiseman G, Gray LA, Schroeder G, Reeder T, Zeldis JB, Tefferi A. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2003;101(7):2534-41.
3. 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* 2005; 74: 273–274
4. Weinkove R, Reilly JT, McMullin MF, Curtin NJ, Radia D, Harrison CN. Low-dose thalidomide in myelofibrosis. *Haematologica*. 2008;93(7):1100–1101.
5. Hattori Y, Miyakawa Y, Yokoyama K, Yamada T, Du W, Jinzaki M, Shinmoto H, Okamoto S. Prospective study of combination therapy with low-dose thalidomide plus prednisolone ameliorating cytopenia in primary myelofibrosis. *Int J Hematol* (2011) 93:129–131
6. Thapaliya P, Tefferi A, Pardanani A, Steensma DP, Camoriano J, Wu W, Geyer S, Mesa RA. International working group for myelofibrosis research and treatment response assessment and long-term follow-up of 50 myelofibrosis patients treated with thalidomide-prednisone based regimens. *Am J Hematol*. 2011 Jan;86(1):96-8.
7. Bejanyan N, Tiu RV, Raza A, Jankowska A, Kalaycio M, Advani A, Chan J, Saunthararajah Y, Mooney L, Maciejewski JP, Sekeres MA. A phase 2 trial of combination therapy with thalidomide, arsenic trioxide, dexamethasone, and ascorbic acid (TADA) in patients with overlap myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) or primary myelofibrosis (PMF). *Cancer*. 2012;118(16):3968-76. PubMed PMID: 22180010.
8. Luo X, Xu Z, Li B, Qin T, Zhang P, Zhang H, Fang L, Pan L, Hu N, Qu S, Zhang Y, Huang G, Gale RP, Xiao Z. Thalidomide plus prednisone with or without danazol therapy in myelofibrosis: a retrospective analysis of incidence and durability of anemia response. *Blood Cancer Journal* (2018) 8:9.

9. Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Manshouri T, Thomas D, Cortes J, Ravandi F, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Bueso-Ramos C, Verstovsek S. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4760-6. PubMed PMID: 19720904.
10. Mesa RA, Yao X, Cripe LD, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood*. 2010;116:4436-8.
11. Dai Chihara, Lucia Masarova, Kate J. Newberry, Hoyoung Maeng, Farhad Ravandi, Guillermo Garcia-Manero, Alessandra Ferrajoli, Jorge Cortes, Hagop Kantarjian, and Srdan Verstovsek. Long-term results of a phase II trial of lenalidomide plus prednisone therapy for patients with myelofibrosis. *Leuk Res*. 2016 September ; 48: 1–5
12. Jabbour E, Thomas D, Kantarjian H, et al. Comparison of thalidomide and lenalidomide as therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2011;118:899-902
13. Daver N, Shastri A, Kadia T, et al. Phase II study of pomalidomide in combination with prednisone in patients with myelofibrosis and significant anemia. *Leuk Res*. 2014;38(9):1126–1129
14. 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
15. 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.
16. 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
17. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual o papel dos corticosteroides 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	Neoplasias mieloproliferativas
I	Corticosteroides
C	
O	Sobrevida, morbidade, qualidade de vida

3.3. Estratégia de Pesquisa

3.3.1. (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 (adrenal cortex hormones OR corticosteroids OR corticoids OR steroids OR prednisone OR prednisolone OR dexamethasone OR methyprednisolone).

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.

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 Oxford¹⁴ (tabela 02).

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 02: 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 03). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD¹⁵, 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 04), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE¹⁶, 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 03 - 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 04 - 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 05).

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

Tabela 05 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

6. Resultados

Trabalhos recuperados (05/2017)

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	556

Tabela 06 – 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 (Oxford¹⁴/GRADE¹⁷) 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