



POLICITEMIA VERA

ALVO DE HEMATÓCRITO

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

Pagnano KBB, Santos FPS, Tavares RS, Buzzini RF, Bernardo WM.

Elaboração: 01 de agosto de 2017.

UTILIZAMOS A FORMA ESTRUTURADA DE FORMULAR A PERGUNTA SINTETIZADA PELO ACRÔNIMO P.I.C.O., ONDE O P CORRESPONDE AOS PACIENTES COM POLICITEMIA VERA, I COMO INDICADOR NÍVEL DE HEMATÓCRITO E O DE DESFECHOS MORBIDADE, SOBREVIDA, TROMBOSE, QUALIDADE DE VIDA. ATRAVÉS DA ELABORAÇÃO DE QUESTÃO CLÍNICA RELEVANTES E RELACIONADAS COM A TEMÁTICA PROPOSTA, A PARTIR DA PERGUNTA ESTRUTURADA IDENTIFICAMOS OS DESCRITORES QUE CONSTITUÍRAM A BASE DA BUSCA DA EVIDÊNCIA NA BASE DE DADOS MEDLINE-PUBMED, OS ESTUDOS TIVERAM SEUS RESUMOS REVISADOS E APÓS OS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE (INCLUSÃO E EXCLUSÃO), 6 TRABALHOS FORAM SELECIONADOS PARA RESPONDER ÀS DÚVIDA CLÍNICA (ANEXO I).

INTRODUÇÃO

A Policitemia vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa que se inicia em célula tronco hematopoiética multipotente, causando proliferação e acumulação de glóbulos vermelhos, células brancas, plaquetas e seus progenitores na ausência de um estímulo definível e à exclusão da hematopoiese não-clonal¹. Os pacientes com PV apresentam risco elevado de eventos trombóticos arteriais e venosos, e eventos cardiovasculares são a principal causa de morte nos primeiros anos após o diagnóstico desta doença^{1,2}. Portanto, a redução do risco trombótico é estratégia central no manejo de pacientes com PV.

Para se reduzir o risco de trombose, devem ser utilizadas duas estratégias distintas porém complementares: o controle do hematócrito (que pode ser feito através de sangria terapêutica e/ou agentes citorreduzidores) e a antiagregação plaquetária³. Iremos discutir nesta seção o alvo de hematócrito a ser atingido, seguido posteriormente pelo uso de agentes citorreduzidores e antiagregantes plaquetários em pacientes com PV.

RESULTADOS

Tradicionalmente, sempre se recomendou que em pacientes com Policitemia Vera (PV) o hematócrito seja mantido abaixo de 45% e a contagem de plaquetas abaixo de 400.000 por milímetro cúbico^{1,3}(**D**). O manejo intensivo dessas variáveis hematológicas sempre foi amplamente praticado, apesar da falta de dados sólidos em apoio desta recomendação⁴(**B**).

O estudo fase III que confirmou a necessidade de um controle intensivo de hematócrito foi publicado em 2014 pelo grupo colaborativo CYTO-PV. Foram randomizados 365 pacientes adultos portadores de PV em 2 grupos, um (N=182) recebendo terapia mais agressiva para um alvo de hematócrito inferior a 45% (grupo de baixo hematócrito), e outro (N=183) recebendo terapia menos agressiva para um alvo de hematócrito entre 45 e 50% (grupo de alto hematócrito), através de flebotomias, drogas citoredutoras ou ambas ⁴(**B**). Foram seguidos em média por $28,9 \pm 10,9$ meses. O hematócrito médio ($\pm$ DP) na linha de base foi semelhante nos grupos ($47,2 \pm 5,1\%$ versus $47,5 \pm 4,4\%$), sendo que durante o período de estudo, o nível mediano de hematócrito que foi mantido no grupo de baixo hematócrito foi de 44,4%, em comparação com 47,5% no grupo de alto hematócrito. A contagem de células brancas manteve-se significativamente maior no grupo de alto hematócritos do que no grupo de baixo hematócrito ($P < 0,001$) ⁴(**B**).

A incidência de óbito por causas cardiovasculares ou trombose foi de 1,1 por 100 anos-pessoa no grupo com baixo hematócrito e 4,4 por 100 anos-pessoa no grupo de alto hematócrito. Os eventos cardiovasculares totais ocorreram em 4,4% dos pacientes no grupo de baixo hematócrito e 10,9% no grupo de alto hematócrito (HR: 2,69; IC 95%, 1,19 a 6,12; P = 0,02)⁴(B).

Neste estudo, também foi avaliada carga sintomática dos pacientes com PV tratados entre os dois braços. Os resultados foram analisados para avaliar se as possíveis alterações na carga de sintomas (questionário MPN-10) foram observadas ao se controlar os níveis de HCT, sendo a pontuação média da soma da MPN-10 para o seguimento de 6 meses foi de 18,4/100 (SD 16,6) para aqueles com um hematócrito alvo <45% e 17,4/100 (SD 15,1) para aqueles com hematócrito entre 45 e 50%. Da mesma forma, o escore da soma da MPN-10 média para o seguimento de 12 meses foi de 13,3 (SD 12,6) para aqueles com um hematócrito alvo <45% e 15,7 (SD 16,2) para aqueles com um hematócrito entre 45 e 50 %⁵(B).

RECOMENDAÇÃO:

Para os pacientes com policitemia vera, manter um alvo de hematócrito inferior a 45%, em comparação com um alvo de 45 a 50%, foi associado significativamente menor taxa de complicações trombóticas sem aumento nas complicações graves do tratamento. Manter um alvo de hematócrito inferior a 45%, em comparação a um alvo de 45-50%, também esteve associado com melhora nos sintomas dos pacientes com policitemia vera.

Assim, o hematócrito-alvo para todos os pacientes portadores de policitemia vera deve ser menor que 45%.

REFERÊNCIAS

1. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4272-90. Epub 2002 Aug 8.
2. iladjian JJ, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain JD. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 10;29(29):3907-13. doi: 10.1200/JCO.2011.36.0792. Epub 2011 Sep 12. PMID 21911721
3. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 20;29(6):761-70. doi: 10.1200/JCO.2010.31.8436. Epub 2011 Jan 4.
4. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med*. 2013 Jan 3;368(1):22-33.
5. Scherber RM, Geyer HL, Dueck AC, et al. The potential role of hematocrit control on symptom burden among polycythemia vera patients: Insights from the CYTO-PV and MPN-SAF patient cohorts. *Leuk Lymphoma*. 2017 Jun;58(6):1481-1487.
6. Di Nisio M, Barbui T, Di Gennaro L, et al. The haematocrit and platelet target in polycythemia vera. *Br J Haematol*. 2007 Jan;136(2):249-59. Epub 2006 Dec 8.
7. Hernández-Boluda JC, Gómez M. Target hematologic values in the management of essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Haematol*. 2015 Jan;94(1):4-11.
8. 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
9. 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.
10. 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
11. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual é o alvo de Hematócrito na Policitemia Vera?

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	Policitemia Vera
I	Nível de Hematócrito
C	
O	Morbidade, sobrevida, trombose, qualidade de vida

3.3. Estratégia de Pesquisa

3.3.1. (*polycythemia OR erythema OR polycythaemia OR erythrocytosis OR polycythemia vera OR Primary Polycythemia OR Polycythemia Rubra Vera* OR Erythremia* OR Osler Vaquez Disease OR Osler-Vaquez Disease*)))) AND Hematocrit)

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 Oxford⁸ (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 JADAD⁹, 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 SCALE¹⁰, 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	1928

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 (Oxford⁸/GRADE¹¹) 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