



POLICITEMIA VERA

ANTIAGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA

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 INTERVENÇÃO COM AAS, CLOPIDOGREL, TICLOPIDINE E O DE DESFECHOS MORBIDADE, SOBREVIDA. 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 NAS BASES DE DADOS: MEDLINE-PUBMED, EMBASE COCHRANE LIBRARY, DESTES, ASSIM OS ESTUDOS TIVERAM SEUS RESUMOS REVISADOS E APÓS OS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE (INCLUSÃO E EXCLUSÃO), 8 TRABALHOS FORAM SELECIONADOS PARA RESPONDER ÀS DÚVIDAS CLÍNICAS (ANEXO I).

INTRODUÇÃO

As complicações trombóticas são a principal causa de morbidade e mortalidade, ocorrendo em mais de um terço dos pacientes e causando 35-45% das mortes.

Os antiagregantes plaquetários são agentes diversos, que têm em comum a propriedade de inibir a formação do trombo, sem interferir de forma significativa nos demais segmentos da coagulação. Promovem a inibição das funções plaquetárias como adesividade e agregação, inibem a reação de liberação ou secreção das plaquetas, reduzem os agregados plaquetários circulantes e inibem a formação do trombo, induzido predominantemente por plaquetas¹.

Os agentes antiplaquetários têm um papel bem estabelecido na prevenção da trombose arterial e a evidência acumulada sugere que essas drogas podem ser eficazes na prevenção do tromboembolismo venoso em pacientes de alto risco².

Várias moléculas que inibem a agregação plaquetária estão atualmente disponíveis na prática clínica, incluindo aspirina, dipiridamol e a antiga (ticlopidina, clopidogrel) e as novas (prasugrel, ticagrelor) tienopiridinas. A aspirina tem um efeito antiplaquetário inibindo a produção de tromboxano, tienopiridina pela inibição de inibidores do receptor de adenosina difosfato (ADP)/inibidores de P2Y₁₂ e dipiridamol por inibição da produção de tromboxano e por inibição das enzimas fosfodiesterases que normalmente quebram a adenosina monofosfato cíclico (AMPc). Além do aumento do risco de sangramento, os principais eventos adversos relatados incluem o seguinte: para aspirina, úlcera gástrica e reação alérgica; para a tienopiridina, neutropenia, púrpura trombocitopénica trombótica e dispneia (ticagrelor); e para dipiridamol, dor de cabeça e tonturas³.

RESULTADOS

O benefício do uso de antiagregação plaquetária com aspirina foi avaliado no estudo randomizado fase III publicado pelo grupo ECLAP (*European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera*) em 2004 (REF 5). Neste estudo, 518 pacientes com diagnóstico de PV foram randomizados entre aspirina em baixas doses (100 mg por dia) ou placebo. O uso de aspirina em baixas doses reduziu o risco do desfecho primário combinado de desenvolvimento de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, embolia pulmonar, trombose venosa profunda ou morte por causas cardiovasculares em 60% (IC 95% 9%-82%, $p=0.03$). As análises também mostraram uma redução significativa na taxa de infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, embolia pulmonar, trombose venosa profunda ou morte por qualquer causa (redução do risco relativo, 53% por cento, IC 95%, 9 a 75; $P = 0,02$) e reduções nas taxas de trombose menor e qualquer trombose, com reduções de risco relativo de 53% ($P = 0.049$) e 58% ($P = 0.003$), respectivamente. As taxas de acidentes vasculares cerebrais principais, acidente vascular cerebral não hemorrágico, ataque isquêmico transitório, trombose periférica, trombose venosa profunda e embolia pulmonar no grupo aspirina não foram significativamente diferentes das taxas dessas complicações no grupo placebo. No modelo totalmente ajustado, a taxa do infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou morte por causas cardiovasculares foi reduzida em 77% ($P = 0,02$) e a taxa do infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, embolia pulmonar, trombose venosa profunda ou morte por causas cardiovasculares foi reduzido em 71% ($P = 0,008$)²(B).

Houve um aumento não significativo do ponto de vista estatístico na incidência de fenômenos hemorrágicos no grupo de pacientes em uso de aspirina, com um risco relativo para desenvolvimento de qualquer sangramento de 1.82 (IC 95% 0.94-3.53, $p=0.08$), sendo quase todo o excesso na incidência de sangramento foi devido ao aumento de 83% na taxa de episódios de sangramento menores. Os efeitos colaterais foram relatados como o motivo da descontinuação da terapia em 7,1% dos pacientes no grupo aspirina e 6,4% do grupo placebo (intolerância gastrointestinal (2,8% e 4,5% respectivamente) e o sangramento (4,4% e 1,5%, respectivamente)²(B).

Uma revisão sistemática e meta-análise do uso de aspirina em dose baixa em pacientes com neoplasias mieloproliferativas foi publicada em 2006 (REF 6). A evidência dessa revisão de 630 pessoas em dois ensaios sugere que, em pacientes com policitemia vera e sem indicação clara ou contraindicação à terapia com aspirina, a aspirina com baixas doses quando comparada a placebo, pode reduzir o risco de eventos trombóticos fatais (Odds Ratio [OR] 0.20, IC 95% 0.03-1.14, $p=0.07$). Não foram fornecidos dados sobre a mortalidade por episódios hemorrágicos. O uso de aspirina em dose tem um benefício não significante do ponto de vista estatístico na mortalidade (OR 0.4, IC 95% 0.21-1.01, $p=0.05$). Não há aumento no risco de eventos hemorrágicos graves (OR 0.99, IC 95% 0.23-4.36, $p=0.99$). Há um aumento não significante no risco de episódios hemorrágicos de baixa gravidade OR 1.85, IC 95% 0.90-3.79, $p=0.09$)³(A).

RECOMENDAÇÃO:

Recomenda-se a baixa dose de AAS (100 mg/d) para todos os pacientes com PV sem contraindicações para este tratamento, a fim de se prevenir complicações trombóticas.

Nos pacientes alérgicos ao AAS sugere-se outro anti-agregante plaquetário, como o Clopidogrel.

REFERÊNCIAS

1. Farmacologia Cardiovascular Aplicada à Clínica-2a edição- Antonio Alves de Couto – Revinter – Rio de Janeiro – 1998 .
2. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera. N Engl J Med. 2004 Jan 8;350(2):114-24.
3. Squizzato A, Romualdi E, Passamonti F, Middeldorp S. Antiplatelet drugs for polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;(4):CD006503.
4. Bachleitner-Hofmann T, Grumbeck E, Gisslinger H. Oral anticoagulants as secondary prophylaxis of thrombosis in patients with polycythemia vera: a retrospective analysis of 15 patients. Thromb Res. 2003;112(4):229-32.
5. Barbui T, Finazzi MC, Finazzi G. Front-line therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Blood Rev. 2012 Sep;26(5):205-11.
6. Crisà E, Venturino E, Passera R, et al. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. Ann Hematol. 2010 Jul;89(7):691-9.
7. 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
8. 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.
9. 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
10. 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 antiagregação plaquetária 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	Polycythemia, Erythemia, Polycythaemia, Eritrocytosis
I	Antiagregation, Clopidogrel, Ticlopidine, Acetil Salicylic Acid, Aspirin
C	
O	Survival, Death, Quality Of Life, Thrombosis, Pulmonary Embolism, Embolic, Deep Venous, Thromboembolic, Thromboembolism, Cardiovascular Events, Transfusion, Anemia, Hemorrhage, Isquemia

3.3. Estratégia de Pesquisa

3.3.1. *(Polycythemia Vera OR Primary Polycythemia OR Polycythemia Ruba Vera OR Polycythemia Rubra Vera OR Polycythemia Rubra Veras OR Vera, Polycythemia Rubra OR Veras, Polycythemia Rubra OR Erythremia) AND (Antiagregation OR Clopidogrel OR Ticlopidine OR Acetil Salicylic Acid OR Aspirin) AND (Therapy/Broad[filter]).*

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 Oxford⁷ (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 JADAD⁸, 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 SCALE⁹, 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	202

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 (Oxford⁷/GRADE¹⁰) 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