

# Hidroxiureia (Hidroxicarbamida) na Doença de Células Falciformes



Cochrane  
Portugal

## Hydroxyurea (Hydroxycarbamide) for Sickle Cell Disease

Rute Baeta Baptista<sup>1,2</sup>, Raquel Maia<sup>1</sup>, Sara Batalha<sup>1</sup>, Ricardo M Fernandes<sup>3,4,5</sup>, Paula Kjällström<sup>1</sup>

1. Unidade de Hematologia Pediátrica, Hospital de Dona Estefânia - Área da Mulher, Criança e Adolescente, Centro Hospitalar Lisboa Central, Lisboa, Portugal

2. Departamento de Fisiopatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

3. Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

4. Unidade de Farmacologia Clínica, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

5. Centro Colaborador Português da Rede Cochrane Iberoamericana, Cochrane Portugal, Lisboa, Portugal

Acta Paediatr Port 2017;48:363-6

## Introdução

A doença de células falciformes (DCF) corresponde a um grupo de hemoglobinopatias hereditárias que se caracteriza pela presença, em homocigotia ou heterocigotia composta, da mutação  $\beta^S$  na cadeia globínica beta da hemoglobina (Hb).<sup>1</sup> A DCF tem expressão fenotípica variável, sendo habitualmente mais grave na anemia de células falciformes e nos indivíduos com  $\beta^0$ -talassodrepanocitose, do que nas outras síndromes falciformes.<sup>2</sup> Atualmente, a DCF é a doença monogénica mais comum, associa-se a morbilidade significativa e condiciona uma redução da esperança média de vida em cerca de 30 anos, mesmo com acesso a tratamento médico adequado, pelo que representa um problema de saúde pública global.<sup>3</sup> A hidroxicarbamida (anteriormente designada hidroxiureia), um agente citotóxico e mielossupressor, é o único fármaco modificador da doença aprovado para o tratamento da DCF. Está aprovado pela Agência Europeia do Medicamento para prevenir a recorrência de crises vaso-oclusivas e síndrome torácica aguda (STA) em adultos e crianças com idade superior a dois anos como medicamento órfão.<sup>4</sup> Os resultados de ensaios clínicos recentes suscitaram a inclusão em *guidelines* internacionais da recomendação da utilização *off-label* da hidroxicarbamida para prevenir as complicações associadas à DCF em todos os doentes acima de nove meses de idade, independentemente da gravidade do fenótipo clínico.<sup>5</sup>

## Objetivo

Neste Cochrane Corner apresentam-se e comentam-se os resultados da atualização de uma revisão sistemática da Cochrane cujo objetivo foi avaliar os efeitos da hidroxicarbamida no tratamento de doentes com DCF (qualquer genótipo) de todas as idades e em qualquer contexto de cuidados de saúde.<sup>6</sup>

## Métodos

Revisão sistemática realizada segundo a metodologia padrão das revisões Cochrane. Foram incluídos ensaios clínicos aleatorizados, com a duração mínima de um mês, que compararam os efeitos da hidroxicarbamida (em qualquer dose e formulação) *versus* placebo, terapêutica *standard* ou outras intervenções, em doentes de todas as idades com DCF.

A pesquisa dos ensaios foi efetuada através do *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Group's Haemoglobinopathies Trials Register*, até janeiro de 2017. Foram também pesquisadas plataformas de registos de ensaios clínicos.

Os autores procederam de forma independente à seleção dos estudos, extração e análise dos dados e avaliação da qualidade metodológica (avaliação do risco de vieses pelo *Cochrane Risk of Bias Tool*). Quando efetuada a metanálise usou-se um modelo de efeitos fixos. A qualidade global da evidência para cada *outcome* foi avaliada através do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

As análises por subgrupos planeadas (genótipo, idade, dose / duração da terapêutica e nível de cuidados) não foram efetuadas por escassez de dados.

Os resultados são apresentados como risco relativo (RR) para as variáveis dicotómicas e como diferença de médias (DM) para as variáveis contínuas, com os respetivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

## Resultados

Foram incluídos oito ensaios clínicos aleatorizados e controlados, correspondendo a 899 participantes com DCF, 556 dos quais com idade igual ou inferior a 22 anos. A duração dos ensaios variou entre seis e 30 meses. O sumário dos resultados principais é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Sumário dos resultados principais (adaptado da versão original)<sup>a</sup>

Hidroxicarbamida comparada com placebo na doença de células falciformes				
Resultados	Efeito relativo (IC 95%)	Número de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE*)	Comentários
<b>Modificação da dor</b> Follow-up: 6-24 meses	Proporção de doentes com crises dolorosas: RR 0,68 (0,50-0,92)	557 (quatro estudos)	Moderada	Todos os estudos mostraram vantagem significativa da hidroxicarbamida <i>versus</i> placebo (foram utilizadas diferentes medidas de avaliação da modificação da dor).
<b>Doença ameaçadora de vida:</b> AVC, STA, necessidade de transfusão Follow-up: 6-24 meses	STA: RR 0,43 (0,29-0,63) Proporção de doentes com necessidade de transfusões: RR 0,66 (0,52-0,82) AVC: RR 0,54 (0,12-2,53)	557 (três estudos)	Moderada	Significativamente menos episódios de STA (dois estudos) e transfusões (três estudos) sob hidroxicarbamida <i>versus</i> placebo.
<b>Morte</b> Follow-up: 6-24 meses	RR 0,39 (0,08-1,96)	557 (quatro estudos)	Moderada	
<b>Qualidade de vida</b> Follow-up: 24 meses	NA	277 (um estudo)	Baixa	Sem diferença significativa em qualquer domínio das escalas, exceto quanto à memória da dor aos 18 meses (DM 0,70; IC 95% 0,11 a 1,29, $p = 0,02$ ).
<b>Eventos adversos ou toxicidade</b> (diferenças nas taxas de eventos adversos específicos) Follow-up: 6-24 meses	NA	557 (quatro estudos)	Baixa	Significativamente menos episódios de dactilite e gastroenterite sob hidroxicarbamida comparativamente com placebo. Sem diferenças significativas entre grupos quanto aos outros eventos.
Hidroxicarbamida e flebotomias <i>versus</i> RTR e quelantes em doentes com DCF e risco aumentado de AVC				
<b>Modificação da dor:</b> proporção de doentes com crises vaso-oclusivas ou episódios dolorosos graves Follow-up: 24-30 meses	RR 3,37 (1,59-7,11)	254 (dois estudos)	Baixa	Significativamente mais episódios de dor grave nos grupos sob hidroxicarbamida e flebotomias <i>versus</i> RTR e quelantes (dois estudos).
<b>Doença ameaçadora de vida:</b> AVC, STA, necessidade de transfusão Follow-up: 24-30 meses	AVC secundário: RR 14,78 (0,86-253,66) STA: RR 2,84 (1,25-6,42) Infeções: RR 3,65 (1,05-12,76)	254 (dois estudos)	Moderada	Sete recorrências de AVC no grupo sob hidroxicarbamida e zero no grupo comparativo (um estudo). Significativamente mais episódios de STA e infeção nos grupos sob hidroxicarbamida e flebotomias comparativamente com RTR e quelantes.
<b>Morte</b> Follow-up: 6-24 meses	RR 0,99 (0,06-15,42)	254 (dois estudos)	Baixa	

AVC - acidente vascular cerebral; DCF - doença de células falciformes; DM - diferença de médias; GRADE - *grading of recommendations assessment, development and evaluation*; IC - intervalo de confiança; NA - não aplicável; RR - risco relativo; RTR - regime transfusional regular; STA - síndrome torácica aguda.

\* GRADE (níveis de evidência):

Qualidade alta: é improvável que a investigação futura mude a nossa confiança na estimativa de efeito.

Qualidade moderada: é provável que a investigação futura tenha um impacto importante na nossa confiança na estimativa do efeito e poderá alterar essa estimativa.

Qualidade baixa: é muito provável que a investigação futura tenha um impacto importante na nossa confiança na estimativa do efeito e é provável que altere essa estimativa.

Qualidade muito baixa: temos muita incerteza quanto à estimativa.

### 1. Hidroxicarbamida *versus* placebo, em doentes com DCF<sup>7-10</sup>

Incluíram-se quatro ensaios (299 adultos e 278 crianças e adultos jovens com HbSS ou HbS/ $\beta^0$ -talassemia), dos quais três restritos a doença grave e um estudo com crianças entre nove e 18 meses de idade independentemente da gravidade. Nos grupos sob hidroxicarbamida, verificou-se benefício significativo em relação ao controlo da dor, número de internamentos (DM = -8,89 internamentos; IC 95% -10,04 a -7,74) e duração média dos internamentos (DM = -4,00 dias; IC 95% -4,85 a -3,13). A hidroxicarbamida reduziu o risco de STA e a

necessidade de transfusões, sem diferença significativa na proporção de outros eventos agudos - acidente vascular cerebral (AVC), episódios de sequestro esplénico ou sequestro hepático - e nas medidas de qualidade de vida. Do ponto de vista laboratorial, verificou-se um aumento significativo da hemoglobina fetal (HbF) (DM = 6,70%; IC 95% 4,75 a 8,65) e redução da contagem de neutrófilos (DM = -1,70 x 10 neutrófilos/ $\mu$ L; IC 95% -2,90 a -0,50) sob hidroxicarbamida. Um dos ensaios avaliou indicadores de lesão de órgão-alvo (baço, rim e sistema nervoso central), sem diferenças entre grupos. A taxa

de efeitos adversos, incluindo efeitos adversos graves ou ameaçadores de vida, foi semelhante e não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade.

## 2. Hidroxicarbamida e flebotomias *versus* regime transfusional regular (RTR) e quelantes, em doentes com DCF e aumento do risco de AVC<sup>11,12</sup>

Identificaram-se dois ensaios (254 crianças com HbSS ou HbS/ $\beta^0$ -talassemia e risco aumentado de AVC primário ou secundário) que testaram a não inferioridade da transição de RTR para hidroxicarbamida. No ensaio em prevenção primária não ocorreu nenhum AVC, e o ensaio em prevenção secundária foi terminado precocemente pela ocorrência de sete AVC no grupo sob hidroxicarbamida, um dos quais fatal, e nenhum no grupo comparativo. Nos grupos sob hidroxicarbamida, registaram-se mais casos de STA e infeções e maior proporção de doentes com episódios de dor grave. A ocorrência de eventos adversos graves ou ameaçadores de vida foi idêntica em ambos os grupos. Ocorreram duas mortes durante os ensaios, uma em cada grupo do ensaio em prevenção secundária.

## 3. Hidroxicarbamida *versus* atitude expectante, em doentes com DCF e aumento do risco de AVC primário<sup>13</sup>

No único ensaio incluindo 22 crianças com HbSS ou HbS $\beta^0$ -talassemia não ocorreu nenhum evento neurológico. Embora os eventos vaso-oclusivos (crises dolorosas e STA) tenham ocorrido mais frequentemente no grupo sob observação, a diferença não foi estatisticamente significativa (RR = 0,40; IC 95% 0,10 a 1,64). Também não houve diferença nos episódios de sequestro esplênico e na necessidade de suporte transfusional. Não se verificou nenhum óbito no período de estudo.

## 4. Hidroxicarbamida *versus* terapêutica sem hidroxicarbamida, em doentes com DCF<sup>14</sup>

O ensaio incluiu 44 adultos e crianças com HbSC e mostrou aumento estatisticamente significativo da HbF, sem diferenças estatisticamente significativas quanto aos eventos adversos (incluindo eventos graves ou com risco de vida). Não ocorreu nenhuma morte no período de estudo.

A qualidade da evidência para as duas primeiras comparações apresentadas foi classificada como moderada. Os ensaios, embora de grande dimensão e bem desenhados (com baixo risco de viés), reportaram de forma limitada e imprecisa os *outcomes* de qualidade de vida, mortalidade e eventos adversos. Nas últimas duas comparações apresentadas, a qualidade da evidência foi considerada muito baixa devido ao reduzido tamanho de amostra e limitação de aplicabilidade pela idade e genótipo.

## Conclusões

Os autores da revisão concluíram que a hidroxicarbamida é eficaz na redução dos episódios dolorosos e no aumento dos níveis de HbF dos doentes com DCF e, provavelmente, também é eficaz na prevenção primária do AVC em doentes com DCF e maior risco de AVC. Não há evidência suficiente sobre os benefícios na prevenção das complicações crónicas, riscos a longo prazo e qual a dose adequada.

## Comentários

Os primeiros ensaios clínicos que demonstraram a eficácia da hidroxicarbamida na redução da frequência das crises dolorosas e outras complicações agudas associadas à DCF incluíram exclusivamente adultos e crianças com fenótipo grave, o que limitou a utilização do fármaco a este subgrupo de doentes. Os resultados do ensaio BABY HUG, um dos estudos incluídos na comparação com placebo, sugerem que o fármaco tem um perfil de segurança adequado, sendo igualmente benéfico em idades precoces e em doentes menos graves. Estes dados tiveram um grande impacto no alargamento das indicações em idade pediátrica, com inclusão em *guidelines* internacionais da recomendação para todos os doentes com DCF acima de nove meses, independentemente da gravidade do fenótipo clínico.<sup>5</sup> Tratando-se do único fármaco modificador de doença disponível, parece-nos adequado que se tenda a alargar as suas indicações terapêuticas, sob monitorização adequada da toxicidade. Os estudos observacionais sugerem que a hidroxicarbamida é segura a longo prazo e poderá ter benefício na prevenção das complicações crónicas e redução da mortalidade, mas a evidência disponível sobre os benefícios e perfil de segurança a longo prazo é insuficiente, pelo que a decisão deve ser sempre individualizada e os potenciais riscos e benefícios discutidos com os doentes e seus cuidadores. Do mesmo modo, não existe evidência que suporte a utilização noutros genótipos para além do HbSS e HbS $\beta^0$ -talassemia, embora possa ser considerada nos doentes com fenótipo grave.<sup>15</sup> Adicionalmente, os dados de segurança dos ensaios clínicos poderão não ser aplicáveis em contextos em que a monitorização da toxicidade do fármaco seja limitada (por exemplo, países de baixo rendimento), sendo desejáveis ensaios clínicos nesses contextos.<sup>16</sup> A hidroxicarbamida foi pouco estudada como terapêutica inicial na prevenção primária do AVC em doentes de risco (o ensaio SCATE foi interrompido por recrutamento lento) e a eficácia do RTR neste contexto está

bem demonstrada, pelo que fica reservada como opção de segunda linha para os casos de recusa ou reação adversa grave sob RTR. A hidroxycarbamida parece ter aplicabilidade na prevenção primária do AVC como terapêutica de continuação após um período de RTR (nunca inferior a doze meses) e em doentes selecionados – após normalização do ecodoppler transcraniano e exclusão de vasculopatia por angio-ressonância. A transição deve ser feita como no ensaio TWITCH, sob monitorização rigorosa por ecodoppler transcraniano. A hidroxycarbamida está contraindicada como alternativa ao RTR a longo prazo na prevenção secundária de AVC. A evidência disponível é insuficiente para recomendar uma dose *standard* ou a dose máxima tolerada e as crianças sob terapêutica devem manter vigilância regular a longo prazo.

**Palavras-chave:** Anemia Falciforme/tratamento; Antidrepanocíticos/uso terapêutico; Ensaio Clínicos Controlados Aleatórios como Assunto; Hidroxiureia/uso terapêutico; Revisão Sistemática

**Keywords:** Anemia, Sickle Cell/drug therapy; Antisickling Agents/therapeutic use; Hydroxyurea/therapeutic use; Review, Systematic; Clinical Trials, Randomized

### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

### Correspondência

Rute Baeta Baptista  
rute.baeta.baptista@gmail.com  
Hospital de Dona Estefânia, Rua Jacinta Marto, 1169-045  
Lisboa, Portugal

**Recebido:** 11/09/2017

**Aceite:** 14/09/2017

### Referências

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010;376:2018-31.
2. Steinberg MH, Sebastiani P. Genetic modifiers of sickle cell disease. *Am J Hematol* 2012;87:795-803.
3. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *N Engl J Med* 2017;376:1561-73.
4. European Medicines Agency. Public summary of positive opinion for orphan designation of hydroxyurea for the treatment of sickle cell syndrome [consultado em 11 de setembro de 2017]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006488.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006488.pdf)
5. National Heart, Lung, and Blood Institute. Evidence-based management of sickle cell disease. Expert panel report, 2014 [consultado em 11 de setembro de 2017]. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/sites/www.nhlbi.nih.gov/files/sickle-cell-disease-report.pdf>
6. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD002202.
7. Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer RV, Casella JF, Minniti CP, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: A multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet* 2011;377:1663-72.
8. Ferster A, Vermeylen C, Cornu G, Buyse M, Corazza F, Devalck C, et al. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anaemia: A pediatric clinical trial. *Blood* 1996;88:1960-4.
9. Jain DL, Sarathi V, Desai S, Bhatnagar M, Lodha A. Low fixed-dose hydroxyurea in severely affected Indian children with sickle cell disease. *Hemoglobin* 2012;36:323-32.
10. Charache S, Terrin M, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. *New Engl J Med* 1995;332:1317-22.
11. Ware RE, Schultz WH, Yovetich N, Mortier NA, Alvarez O, Hilliard L, et al. Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (SWITCH): A phase III randomized clinical trial for treatment of children with sickle cell anemia, stroke, and iron overload. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:1011-7.
12. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, Brown RC, Aygun B, Sarnaik S, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia-TCD with transfusions changing to hydroxyurea (TWITCH): A multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387:661-70.
13. Hankins JS, McCarville MB, Rankine-Mullings A, Reid ME, Lobo CL, Moura PG, et al. Prevention of conversion to abnormal transcranial doppler with hydroxyurea in sickle cell anemia: A phase III international randomized clinical trial. *Am J Hematol* 2015;90:1099-105.
14. Wang W, Brugnara C, Snyder C, Wynn L, Rogers Z, Kalinyak K, et al. The effects of hydroxycarbamide and magnesium on haemoglobin SC disease: Results of the multi-centre CHAMPS trial. *Br J Haematol* 2011;152:771-6.
15. McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1749.
16. Mulaku M, Opiyo N, Karumbi J, Kitonyi G, Thoithi G, English M. Evidence review of hydroxyurea for the prevention of sickle cell complications in low-income countries. *Arch Dis Child* 2013;98:908-14.

# URIAGE

EAU THERMALE



NOVO

## BARIÉDERM CICA-CREME

ISOLA, REPARA E CICATRIZA  
PARA CUIDAR MELHOR  
DA PELE LESADA

**EFICÁCIA REPARADORA  
COMPROVADA : 97%\***

URIAGE, ÁGUA TERMAL DOS ALPES FRANCESES

O leite materno é o ideal para os bebés

# A Nestlé disponibiliza a fórmula mais avançada

## ÚNICA COM OPTIPRO® HA

- ✓ NAN OPTIPRO® H.A. é a ÚNICA fórmula infantil clinicamente comprovada com autorização da EFSA para a alegação de saúde sobre a redução do risco de alergia às proteínas do leite.
- ✓ NAN OPTIPRO® H.A. é a ÚNICA fórmula parcialmente hidrolisada aprovada pelo novo Regulamento Europeu de Fórmulas Infantis 2016, para uso em todos os lactentes saudáveis não amamentados.

## Estudo GINI

- Novos resultados confirmam que NAN OPTIPRO® H.A. 1 reduz o risco de dermatite atópica até aos 15 anos de idade.<sup>1</sup>
- Pela primeira vez, verificou-se uma correlação benéfica entre o consumo de NAN OPTIPRO® H.A. 1 e o risco de alergia respiratória.<sup>1</sup>



©Marcas registadas por Société des Produits Nestlé S.A. Vevey (Suíça).

  
**Começar Saudável**  
**Viver Saudável.**

Documentação destinada exclusivamente a profissionais de saúde

1.VON BERG A, FILIPIAK-PITROFF B, SCHULZ H, ET AL. Allergy 10/2015; doi: 10.1111/all.12790.

**NOTA IMPORTANTE:** A Organização Mundial de Saúde (OMS)\* recomenda que se informem as grávidas e mães de recém-nascidos acerca dos benefícios e superioridade do leite materno - em particular do facto de este proporcionar a melhor nutrição e proteção de doenças para os bebés. As mães devem ser aconselhadas sobre os aspetos práticos para a correta preparação para a amamentação com especial ênfase na importância de uma alimentação equilibrada durante a gravidez e depois do parto. A introdução desnecessária de fórmulas para lactentes ou outros alimentos ou bebidas deve ser desencorajada devido aos efeitos negativos para a amamentação. De igual forma, as mães devem ser informadas acerca da dificuldade de reverter a decisão de não amamentar. Antes do aconselhamento do uso de uma fórmula para lactentes, as mães devem ser informadas sobre as eventuais consequências socioeconómicas desta decisão: por exemplo, se um recém-nascido for alimentado exclusivamente com fórmula para lactentes, serão necessários mais de 450g de leite em pó por semana, pelo que as condições familiares devem ser tomadas em conta. As mães deverão ser informadas de que o leite materno não só é o melhor alimento como também o mais económico para os recém-nascidos. Se for decidida a introdução de um leite para lactentes, é de extrema importância fornecer às mães todas as instruções de preparação, evidenciando sobretudo que água não fervida, biberões não esterilizados ou diluições incorretas podem conduzir à doença.

\*Ver Código Internacional da Comercialização de Substitutos de Leite Materno, adotado pela Assembleia Mundial de Saúde na Resolução WHA34.22, maio de 1981.