

## Medicina baseada em evidências

**O óxido nítrico inalatório nas crises vaso-oclusivas da anemia falciforme é mais eficaz ou seguro que o tratamento convencional?**FABIO TANZILLO MOREIRA<sup>1</sup>, CAMILA BARBOSA DE OLIVEIRA<sup>1</sup>, CAMILA MARTIN GOMEZ<sup>1</sup>, WANDERLEY MARQUES BERNARDO<sup>2</sup><sup>1</sup> Acadêmicos da Faculdade de Medicina de Santos (UNILUS), Santos, SP<sup>2</sup> Coordenador do Projeto Diretrizes AMB-CFM e Professor de Medicina Baseada em Evidência da UNILUS, Santos, SP

As doenças falciformes (DF) constituem um grupo de anemias hereditárias que cursam com anemia hemolítica crônica, vasculopatia, fenômenos vaso-oclusivos e lesão orgânica aguda e crônica generalizada. Entre elas está a anemia falciforme, uma doença autossômica recessiva que resulta de uma mutação do gene da beta ( $\beta$ ) globina (cromossomo 11), originando a hemoglobina S, que, em sua forma homozigota, caracteriza tal patologia.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), há cerca de 20 milhões de pessoas com doenças falciformes em todo o planeta. Apesar de as doenças falciformes serem mais comuns na África, os fluxos migratórios disseminaram o gene ao redor do mundo<sup>1</sup>.

Embora a fisiopatologia da vaso-oclusão não seja totalmente conhecida, sabe-se que a interação entre hemácias falcizadas, alterações do endotélio, desregulação do tônus muscular vascular, ativação de monócitos e de moléculas de adesão secundários à hemólise frequente têm papel preponderante no desenvolvimento da mesma.

Certas complicações como acidente vascular cerebral, hipertensão pulmonar, priapismo e úlcera de perna estão relacionadas à intensidade da hemólise, enquanto crises dolorosas, síndrome torácica aguda e osteonecrose estão associadas à viscosidade sanguínea elevada e às interações entre células falciformes, leucócitos e endotélio.

Devido à grande morbidade e aos custos elevados no tratamento das complicações, existe um interesse no estudo de novas terapias, como por exemplo, o uso terapêutico do óxido nítrico inalatório.

O óxido nítrico é uma substância vasodilatadora, além de exercer inibição da agregação plaquetária, redução das moléculas de adesão celular e também a modulação da lesão isquêmica com reperfusão.

O objetivo desta revisão sistemática é avaliar a eficácia e a segurança do uso de óxido nítrico inalatório para a resolução das crises vaso-oclusivas na anemia falciforme.

**MÉTODOS**

Foi realizada uma revisão sistemática na base de dados MEDLINE utilizando a estratégia de busca: (Anemia, SickleCell OR Acute Chest Syndrome) AND Nitric Oxide. Utilizou-se o filtro “Therapy/Narrow” através da interface Clinical Queries.

Os autores analisaram independentemente os estudos por título e resumo de cada artigo recuperado e selecionaram os artigos que atendiam aos critérios de inclusão: ensaio clínico randomizado comparando o uso do óxido nítrico com placebo e na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

Após esse processo inicial da seleção, os autores leram o texto integral dos artigos elegíveis e os avaliaram criticamente. Apenas estudos com pontuação maior ou igual a três, de acordo com os critérios elaborados por Jadad *et al.*,<sup>2</sup> foram incluídos na análise dos dados.

Para avaliar a eficácia, utilizamos as diferenças de tempo médio para a resolução da crise entre os grupos e de redução na pontuação média da escala visual de dor (*Visual AnalogScale*), após 24 horas.

Como parâmetro para segurança, utilizamos a diferença entre a frequência de eventos adversos e de síndrome torácica aguda (STA) dentro de 72 horas e a taxa de retornos ao pronto-socorro e de reinternação após 30 dias. A medida usada foi a redução do risco absoluto (RRA) com seu intervalo de confiança de 95% e o número necessário para tratar (NNT).

Para analisar as variáveis contínuas, utilizamos o teste *t* (para diferença de médias), ambos por meio da ferramenta *online* OpenEpi. Para analisar as variáveis dicotômicas, utilizamos o qui-quadrado, por meio do *software* Catmaker.

**RESULTADOS**

A revisão da literatura foi encerrada no dia 7 de março de 2011. Foram encontrados 124 artigos, dos quais apenas três<sup>3-5</sup> se encaixaram nos critérios de inclusão. Após a leitura e a análise criteriosa desses três artigos elegíveis, dois deles foram excluídos por apresentarem perdas de seguimento maiores que 20%<sup>4,5</sup>. O único artigo elegível selecionado foi o de Gladwin *et al.*<sup>3</sup>, que obteve pontuação quatro no escore de Jadad *et al.*<sup>2</sup>

Os dados desse estudo demonstraram que não houve diferença significativa entre os tempos de resolução da crise vaso-oclusiva dos dois grupos. O valor de *p* divulgado pelo estudo para a diferença das medianas foi de 0,87.

Esse estudo não apresentou os dados da diferença de tempo para resolução da crise na forma de média e desvio-padrão, como geralmente são expressos tais dados.

Apresentou na forma de mediana com seus intervalos de confiança de 95% (IC 95%), cujos limites superiores e inferiores não eram equidistantes da mediana. Por isso, os autores calcularam valor de *p one-sided* de duas formas: usando os limites superiores dos IC 95% e usando os limites inferiores dos IC 95%. Os valores encontrados foram 0,60 e 0,33, respectivamente.

Todos os outros parâmetros (pontuação média na escala VAS, eventos adversos, síndrome torácica aguda,

retorno ao pronto-socorro e reinternação) também demonstraram diferenças não significativas, como pode ser conferido nas Tabelas 1 e 2.

### SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

O uso do óxido nítrico inalatório no tratamento das crises vaso-occlusivas da anemia falciforme, quando comparado ao tratamento convencional, não obtém diferenças significativas com relação ao benefício e ao dano.

**Tabela 1**

Desfecho	Óxido nítrico	Placebo	Valor de p
Resolução da crise (h)	73 (46,0 a 91,0)	65,5 (48,1 a 84,0)	0,60/0,33
Pontuação VAS 24 h (cm)	6,1 (5,3 a 6,8)	6,0 (5,4 a 6,6)	0,92

**Tabela 2**

Desfecho	Óxido nítrico	Placebo	RRA (IC 95%)	NNT
Eventos adversos	9	6	- 0,040 (-0,136 a 0,056)	-25
Retorno ao PS	8	11	0,04 (-0,066 a 0,146)	25
Reinternação	9	17	0,107 (- 0,013a 0,227)	9
STA	5	5	0	

### REFERÊNCIAS

1. AliyuZY, Kato GJ, Taylor IV J, Babadoko A, Mamman AI, Gordeuk VR *et al.* Sickle cell disease and pulmonare hypertension in Africa: a global perspective and review of epidemiology, pathophysiology and management. *Am J Hematol.* 2008;83:63-70.
2. 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.
3. Gladwin MT, Kato GJ, Weiner D, Onyekwere OC, Dampier C, Hsu L, *et al.* Nitric oxide for inhalation in the acute treatment of sickle cell pain crisis. *JAMA* 2011;305:893-901.
4. Head CA, Swerdlow P, McDade WA, Joshi RM, Ikuta T, Cooper ML *et al.* Beneficial effects of nitric oxide breathing in adult patients with sickle cell crisis. *Am J Hematol.* 2010;85:800-2.
5. Weiner DL, Hibberd PL, Betit P, Cooper AB, Botelho CA, Brugnara C. Preliminary assessment of inhaled nitric oxide for acute vaso-occlusive crisis in pediatric patients with sickle cell disease. *JAMA* 2003;289:1136-42.