



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA - TRABALHO FINAL

MARIANA SILVA DOS SANTOS TAPADA

***Profilaxia de eventos tromboembólicos na anemia de células
falciformes***

REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE HEMATOLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de:
DRA. TABITA PILAR BERNARDO MAGALHÃES ASCENSO MAIA
PROF.^ª DRA. ANA BELA SARMENTO ANTUNES CRUZ RIBEIRO

ABRIL/2023

PROFILAXIA DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS NA ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

T.Mariana¹, M.Tabita², Sarmiento-Ribeiro AB²

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal; marianatapada1@gmail.com

² Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal; Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.

RESUMO

A anemia de células falciformes (ACF) ou drepanocitose é uma hemoglobinopatia qualitativa que resulta da presença da Hemoglobina S (HbS). A HbS quando desoxigenada ou desidratada polimeriza alterando a forma e as propriedades reológicas dos glóbulos vermelhos originando células falciformes. Estas alterações provocam 2 fenómenos, o de hemólise e o de vaso-oclusão, resultando em disfunção vascular, vasoconstrição, ativação das células endoteliais, ativação plaquetária, aumento da expressão de moléculas de adesão celular e formação de agregados celulares entre plaquetas, eritrócitos e leucócitos, com produção de citocinas e moléculas pró-coagulantes. As alterações descritas resultam num estado pró-trombótico que provoca eventos tromboembólicos venosos (ETVs) com uma incidência acumulada de 11,3% aos 40 anos nos doentes com drepanocitose.

O objetivo desta revisão foi avaliar se os antiagregantes plaquetários e se os anticoagulantes eram eficazes na diminuição do estado pró-trombótico e conseqüentemente na profilaxia dos ETVs, utilizando a literatura dos últimos 5 anos nas bases de dados PubMed e Cochrane. Concluiu-se que os antiagregantes plaquetários, nomeadamente o ticagrelor e o prasugrel, não reduziram significativamente as crises vaso-oclusivas (CVOs) nos doentes com ACF em nenhum estudo analisado e que o eptifibatide pode representar algum benefício na prevenção dos ETVs. Por outro lado, os anticoagulantes, nomeadamente o apixaban e o rivaroxaban não mostraram reduzir significativamente o número de crises dolorosas em adultos com ACF no caso do apixaban, nem diminuíram os marcadores inflamatórios, a ativação endotelial e a coagulação com o rivaroxaban. Houve apenas 1 estudo que evidenciou resultados na redução dos ETVs com a toma de anticoagulantes e hidroxiureia em doentes portadores de cateteres venosos centrais (CVCs). Assim, importa referir a falta de ensaios clínicos que avaliem a eficácia dos antiagregantes plaquetários e dos anticoagulantes na prevenção primária de ETVs na ACF, sendo necessários mais estudos que avaliem como deve ser feita, com que duração e qual é o ajuste entre os fatores de risco para ETVs e o risco hemorrágico.

Palavras-chave: Anemia de células falciformes; Crises vaso-oclusivas; Eventos tromboembólicos venosos; Profilaxia; Antiagregantes plaquetários; Anticoagulantes.

ABSTRACT

Sickle cell anaemia (SCA) or drepanocytosis is a qualitative haemoglobinopathy resulting from the presence of Haemoglobin S (HbS). When deoxygenated or dehydrated, HbS polymerises, altering the shape and rheological properties of the red blood cells, creating sickle cells. These alterations cause two phenomena, haemolysis and vaso-occlusion, resulting in vascular dysfunction, vasoconstriction, activation of endothelial cells, platelet activation, increased expression of cell adhesion molecules and formation of cell aggregates between platelets, erythrocytes and leucocytes, with production of cytokines and pro-coagulant molecules. The alterations described result in a pro-thrombotic state that causes venous thromboembolic events (VTEs) with a cumulative incidence of 11.3% at 40 years in patients with drepanocytosis.

The aim of this review was to assess whether platelet antiaggregants and anticoagulants were effective in decreasing the prothrombotic state and consequently in prophylaxis of VTEs, using literature from the last 5 years in PubMed and Cochrane databases. It was concluded that platelet antiaggregants, namely ticagrelor and prasugrel, did not significantly reduce vaso-occlusive crisis (CVOs) in patients with SCA in any study analyzed and that eptifibatid may represent some benefit in preventing VTEs. On the other hand, anticoagulants, namely apixaban and rivaroxaban were not shown to significantly reduce the number of painful crises in adults with SCA in the case of apixaban, nor did they decrease inflammatory markers, endothelial activation, and coagulation in treatment with rivaroxaban. There was only 1 study that showed results in reducing VTEs with anticoagulants and hydroxyurea in patients with central venous catheters (CVCs). Thus, it is important to mention the lack of clinical trials evaluating the efficacy of platelet antiaggregants and anticoagulants in the primary prevention of VTEs in SCA, and further studies are needed to evaluate how it should be done, with what duration and what is the adjustment between risk factors for VTEs and haemorrhagic risk.

Keywords: Sickle cell anemia; Vaso-occlusive crisis; Venous Thromboembolism; Prophylaxis; Platelet antiaggregants; Anticoagulants.

ÍNDICE

Introdução.....	6
Métodos.....	7
Discussão.....	8
1. Fisiopatologia do estado pró-trombótico na ACF.....	8
2. Terapêutica dirigida na ACF.....	11
3. Uso de antiagregantes plaquetários na ACF.....	12
4. Uso de anticoagulantes na ACF.....	18
Conclusões.....	23
Agradecimentos.....	25
Referências.....	26

INTRODUÇÃO

A anemia de células falciformes ou drepanocitose é uma hemoglobinopatia qualitativa, que resulta da presença da hemoglobina S (HbS) em homozigotia (HbSS), ou em heterozigotia composta com a hemoglobina C (HbSC), β -talassemia (HbS/ β -talassémia⁰ ou HbS/ β -talassémia⁺) e outras menos frequentes (1–3). Estas variantes genéticas têm graus de gravidade diferentes, mas a HbS em homozigotia é a mais prevalente (2). A HbS resulta de uma mutação pontual no codão 6 do gene que codifica a cadeia beta da hemoglobina que se localiza no braço curto do cromossoma 11, resultando na inserção de valina no lugar do ácido glutâmico. A polimerização da HbS, que ocorre quando os glóbulos vermelhos (GVs) estão desoxigenados ou desidratados, origina células falciformes que são GVs com alterações da forma, da flexibilidade e do fluxo, causando 2 fenómenos, o de hemólise crónica e o de vaso-oclusão (4,5).

As células falciformes são muito instáveis e a sua duração média de vida é reduzida em 75%, ocorrendo hemólise por via extravascular e aproximadamente 1/3 por via intravascular (2). A hemólise provoca libertação de hemoglobina e do grupo heme, resultando num estado de stresse oxidativo que predispõe também à hemólise e à diminuição do óxido nítrico (NO) (2,6,7). Para além dos efeitos mencionados, ocorre disfunção vascular, ativação das células endoteliais, ativação plaquetária e expressão da P-selectina que media a ligação celular (2,6,7). O sistema imune inato também é ativado pela hemoglobina e pelo grupo heme livres e promove a agregação das células sanguíneas entre si e ao endotélio, o que desencadeia a vaso-oclusão (2,6).

A vaso-oclusão resulta de um processo complexo de interações entre eritrócitos, células endoteliais, plaquetas e leucócitos (2,6). A ativação das células endoteliais tem um papel primordial e ocorre devido ao contacto com as células falciformes, com a hemoglobina, com o grupo heme e com as espécies reativas de oxigénio induzidas pela hipoxia (2). Estas crises vaso-oclusivas e a hemólise resultam num estado pró-trombótico que caracteriza a ACF, devido às interações celulares mencionadas com libertação de fatores de coagulação e citocinas (4,8).

Quanto à epidemiologia, a drepanocitose é mais frequente em descendentes de países onde a malária é endémica, nomeadamente na África Subsariana, onde se encontram 1/3 das 300 milhões de pessoas no mundo com ACF (1). Porém, com a entrada de migrantes na Europa, a prevalência tem subido desde a metade do século XX e atualmente há na Europa cerca de 20000 a 25000 pessoas com drepanocitose (4). Em 2015, Portugal registou por cada 100 000 nascimentos, 26 a 50 com ACF (2).

Com as novas medidas gerais de saúde, com o diagnóstico precoce e com as terapêuticas dirigidas, houve um aumento da expectativa de vida dos doentes com drepanocitose, ainda que muito limitado pelas suas complicações agudas e crónicas (2,4). Algumas das complicações crónicas são a retinopatia, a hipertensão pulmonar, a asplenia funcional, a anemia e a dor crónica (2). Quanto às complicações agudas, podem ocorrer acidentes vasculares cerebrais (AVCs), eventos de dor aguda, síndrome torácica aguda, priapismo, entre outras (2). Para além destas complicações, são frequentes os ETVs, como a trombose venosa profunda (TVP) ou o tromboembolismo pulmonar (TEP) que resultam de um estado pró-trombótico constante e característico na drepanocitose (9,10).

Num estudo de coorte longitudinal retrospectivo, a taxa de incidência para o primeiro ETV em doentes com ACF teve uma incidência acumulada de 11,3% aos 40 anos e a taxa de incidência na faixa dos 15-30 anos era quase 4 vezes superior à mesma faixa etária na trombofilia hereditária pelo Fator V de Leiden. Para além disso, no mesmo estudo, verificou-se que os genótipos com mais prevalência de ETVs foram a HbS em homozigotia e a HbS β 0-talassemia e que estavam associados a um aumento de mortalidade quando comparados com indivíduos com ACF sem ETVs (11).

O tratamento de complicações agudas, como as crises dolorosas agudas deve ser feito com hidratação, analgesia (incluindo opiáceos) e agentes anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). Já o tratamento dos ETVs não tem diretrizes diferentes da população geral, sendo tratados se não houver instabilidade hemodinâmica com anticoagulantes orais diretos (DOACs), quando estes não estão contraindicados, numa duração de pelo menos 3 meses (7,12).

O objetivo deste estudo, após uma breve revisão da fisiopatologia da doença, é concluir acerca do papel da anticoagulação e da antiagregação plaquetária na diminuição do estado pró-trombótico e consequentemente na profilaxia dos eventos tromboembólicos.

MÉTODOS

Para verificar se a profilaxia de ETVs com antiagregantes plaquetários e anticoagulantes na ACF é benéfica, foram conduzidas pesquisas em 2 bases de dados eletrónicas: PubMed e Cochrane.

Os artigos publicados entre janeiro de 2018 e fevereiro de 2023, de língua portuguesa ou inglesa, foram selecionados de 20 a 24 de fevereiro de 2023, incluindo-se estudos de coorte prospetivos e retrospectivos, estudos de caso-controlo, ensaios clínicos e revisões sistemáticas.

Quanto aos critérios de exclusão, os estudos que tivessem outros fatores de risco para ETVs que não fossem diretamente relacionados com a ACF foram excluídos.

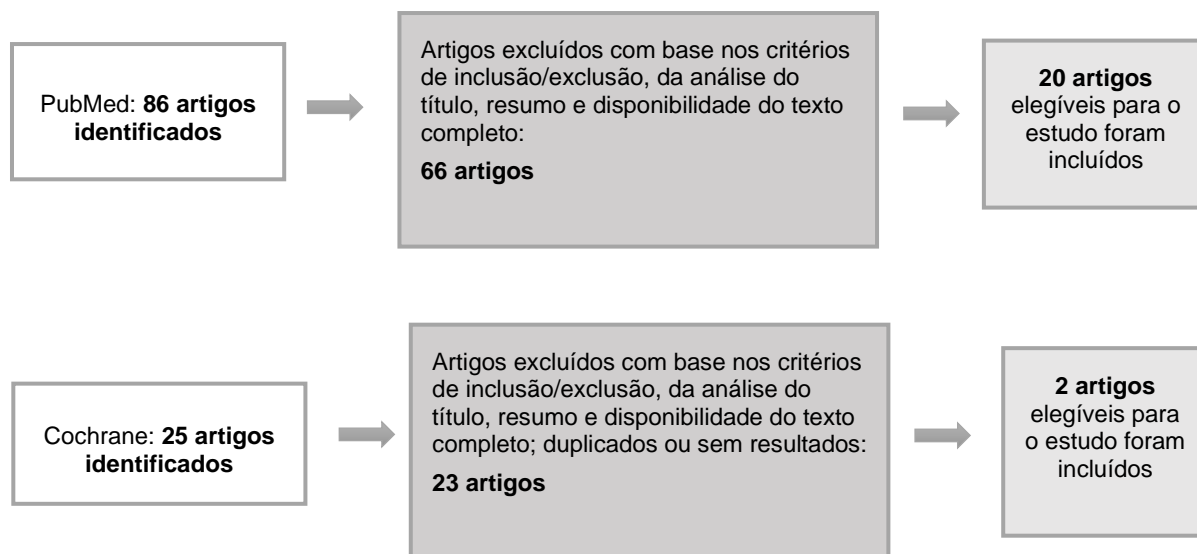
Todos os artigos potencialmente elegíveis foram recuperados e organizados no software de gestão de referência Mendeley® e as publicações duplicadas foram eliminadas.

Dois revisores independentes examinaram os títulos e resumos identificados na pesquisa para identificar estudos potencialmente elegíveis, com uma revisão completa do texto de todos aqueles identificados para determinar a inclusão. Quaisquer desacordos entre revisores foram resolvidos por consenso ou pela consulta de um terceiro revisor independente.

TABELA 1| Base de dados, estratégia de pesquisa e resultados

Base de dados	Estratégia de pesquisa	Resultados
PubMed	Sickle cell anaemia and thromboembolic events	59
	Sickle cell OR ("Anemia, Sickle cell"/"prevention and control") AND ("anticoagulant antithrombotic") OR ("platelet aggregation inhibitors")	27
Cochrane	Sickle cell and thromboprophylaxis	4
	Sickle cell and anticoagulation therapy or sickle cell and thromboprophylaxis and anticoagulation therapy	11
	Sickle cell and antiplatelet therapy or sickle cell and thromboprophylaxis and antiplatelet therapy	10

FIGURA 1| Identificação dos estudos elegíveis para o estudo



DISCUSSÃO

1. **Fisiopatologia do estado pró-trombótico na ACF;**
2. **Terapêutica dirigida na ACF;**
3. **Uso de antiagregantes plaquetários na ACF;**
4. **Uso de anticoagulantes na ACF.**

1. Fisiopatologia do estado pró-trombótico na ACF

As células falciformes que resultam da polimerização da HbS em situações de hipoxia e desidratação provocam a alteração da morfologia dos glóbulos vermelhos, com exteriorização da fosfatidilserina, perda da flexibilidade e alteração das propriedades reológicas (2). Estas alterações tornam as células falciformes instáveis levando à sua apoptose e à hemólise crônica.

Normalmente, a hemoglobina livre é removida do sangue pela haptoglobina ou oxidada através do NO para metahemoglobina, com libertação do grupo heme. O grupo heme é removido pela

hemopexina, formando complexos. Contudo, num estado de hemólise aguda ou crónica, como é o caso da ACF, a haptoglobina, a hemopexina e o NO esgotam-se, levando à acumulação de hemoglobina livre e do grupo heme livre (6,13). Para além disso, a concentração intravascular de L-arginina e de NO diminui, provocando vasoconstrição. Assim, a hemólise, para além de causar anemia, piorando o estado de hipoxia e a polimerização da hemoglobina, provoca a ativação dos leucócitos e lesão endotelial, com expressão do fator tecidual (TF), da P-selectina e do Fator de von Willebrand (FvW), assim como o aumento da formação de trombina, que é uma proteína inflamatória que favorece os fenómenos já descritos (6,13,14).

Para além da hemólise, a polimerização da HbS provoca vaso-oclusão, devido à viscosidade provocada pela forma anormal e inflexível das células falciformes e pelo aumento da sua adesão ao endotélio e a outras células (2,14). A expressão das moléculas de adesão celular, tais como a molécula de adesão intercelular- 1 (ICAM-1), a proteína de adesão celular vascular (VCAM) e as selectinas (E e P-selectina) na superfície endotelial é fundamental para a fisiopatologia das crises vaso-oclusivas, que condicionam um estado pró-trombótico que conseqüentemente origina ETVs (2,6,13,14). Exemplo disto, são os estudos em modelos animais que comprovaram que os eventos trombóticos não ocorriam se os ratos tivessem deficiência da P-selectina, devido a uma falha no recrutamento de leucócitos e a uma diminuição das interações endoteliais (6). A relevância clínica destas observações é ainda apoiada pela diminuição das crises vaso-oclusivas (CVOs) em doentes com ACF, após tratamento com crizanlizumab, um anticorpo monoclonal contra a P-selectina, tornando-a um importante potencial para inibição dos ETVs (6,15).

A vaso-oclusão também provoca a libertação de uma proteína de alta mobilidade Box-1 (HMG1), que no espaço intracelular é uma não-histona e no espaço extracelular é uma citocina inflamatória. Tanto o grupo heme como a HMG1 ativam o recetor TLR4, percussor da resposta imune inata, regulando a geração de citocinas endoteliais (fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-1-beta (IL-1 β) e o TF (6,14).

Na tabela 2, estão enumeradas as alterações que fundamentam o estado pró-trombótico na ACF, com alterações da hemostase primária e secundária.

TABELA 2| Alterações na ACF que potenciam a hemostase primária e secundária

Elementos	Interações	Alterações na ACF
ADAMTS 13	FvW	A hemoglobina livre liga-se competitivamente à ADAMTS 13, provocando uma reação inversa entre a atividade da metaloprotease e a quantidade de hemoglobina livre, resultando em níveis aumentados da atividade do FvW na adesão plaquetária ao endotélio e no transporte e estabilização do fator VIII (4,16). Para além da hemoglobina livre, a trombospondina também inibe a ADAMTS 13 (14).
Plaquetas	Metabolitos plaquetários, asplenia funcional	O aumento do tromboxano-A2 e das prostaglandinas, com diminuição dos níveis de trombospondina-1 na urina de pacientes com ACF sugere a ativação crónica das plaquetas. Também se verificou uma diminuição no número de plaquetas nos eventos de dor aguda, seguida de um aumento dos seus produtos, mas <i>rebound</i> no final do evento agudo por causa da asplenia funcional (1,2).
Fator tecidual	Hemólise, FvW, dímeros, fator I, II e a protrombina	Expressão e/ou atividade do fator tecidual aumentadas (17).
Proteína C e S	Fosfatidilserina, trombina, Fator VIII	O papel destes anticoagulantes naturais ainda é controverso (4). Num estudo, um grupo de 25 pessoas com ACF (24 com HbSS), mas sem crises, foi comparado a um grupo de 25 pessoas sem anemia (controlo). A formação de trombina no sangue total foi significativamente mais elevada no grupo de doentes. A produção de trombina plasmática na presença da proteína C ativada exógena revelou uma atividade menor da proteína S que se correlacionou inversamente com a exposição à fosfatidilserina dos GVs. Concluiu-se que existe deficiência adquirida da proteína S e níveis elevados do fator VIII com resistência à proteína C no grupo com ACF (18).
Fibrinólise	Inibidor do PAI-1	Aumento dos níveis plasmáticos do inibidor do PAI-1. Contudo, estes achados não se mantiveram durante os eventos agudos (4).
Óxido Nítrico	Plaquetas, células endoteliais, Hb livre	O NO (vasodilatador e inibidor da remodelação vascular) é formado a partir de L- Arginina de células endoteliais induzida constitucionalmente ou por inflamação. A hemólise crónica é responsável pelo aumento de hemoglobina livre que reage com o NO diminuindo os seus níveis. Esta diminuição provoca ativação plaquetária e a anormal ativação das células endoteliais (4,17).
Estado pró-inflamatório	Fator tecidual, proteína C reativa (PCR), trombina e neutrófilos	Na ACF há um estado crónico de inflamação, com níveis aumentados de proteínas de fase aguda e citocinas solúveis, tais como, IL1b, IL6, TNF- α e ET-1. O fator tecidual e a trombina são responsáveis pela libertação de moléculas pró-inflamatórias independentemente da sua função na formação de fibrina. Já os neutrófilos, por aderirem mais eficazmente à fibronectina e às células endoteliais, são responsáveis pela ativação da coagulação (4,17).
Hemostase primária		Hemostase secundária
↑ Atividade Plaquetária ↓ NO		↑ Fator Tecidual ↓ Fator VII (4) ↓ Fator XII e IX (4)
		↓ Proteína S ↑ Fosfatidilserina
		↓ Atividade da ADAMTS 13

Fator de von Willebrand (FvW); Metaloproteinase que cliva o FvW (ADAMTS 13); Inibidor 1 do plasminogénio (PAI-1); Hemoglobina (Hb); Interleucina (IL); Fator de necrose tumoral (TNF- α); Endotelina-1 (ET-1).

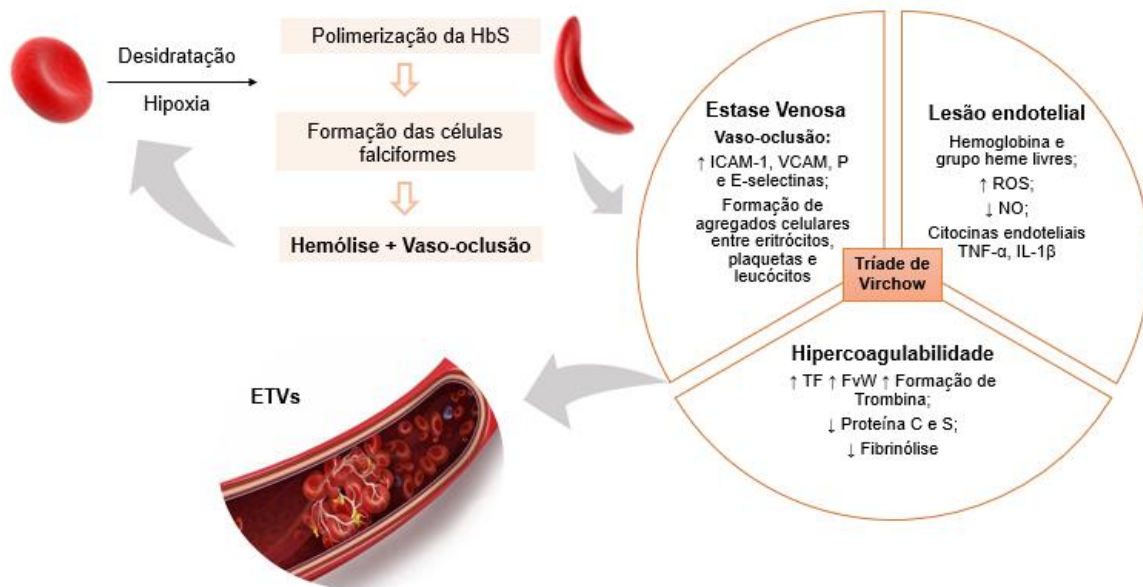


FIGURA 2| A tríade de Virchow. Na ACF estão reunidas as condições necessárias que originam os eventos tromboembólicos, nomeadamente os 3 pilares da tríade de Virchow, a lesão endotelial (provocada pelo grupo heme, pela hemoglobina livre, pelas espécies reativas de oxigénio, entre outros), a estase venosa (p.ex. através dos agregados celulares) e a hipercoagulabilidade (resultante do aumento do TF, da diminuição da atividade dos anticoagulantes naturais, do aumento da expressão da P-selectina, da diminuição da fibrinólise e outros) (6). Eventos Tromboembólicos Venosos (ETVs); Espécies reativas de oxigénio (ROS); Óxido nítrico (NO); Fator de necrose tumoral (TNF-α); Interleucina-1-beta (IL-1β); Fator tecidual (TF); Fator de von Willebrand (FvW).

Para além do que já foi mencionado, os doentes com ACF em homocigotia para a HbS ou HbS/β-talassémia0 têm aumento do risco de ETVs, cujo risco também é influenciado por outras complicações da ACF, como o número de internamentos (≥3 por ano), presença de CVC para tratamentos dirigidos, cirurgias ortopédicas pela complicação de necrose avascular do fémur (7,19), ou que não se associam diretamente à ACF, como a gravidez (19). Contudo, se por um lado está bem descrito o risco de ETVs, também está descrito o risco hemorrágico resultante, por exemplo, do tratamento com AINEs na ACF (20).

2. Terapêutica dirigida na ACF

Atualmente existem terapêuticas dirigidas em desenvolvimento e outras aprovadas como é o caso do voxelotor, aprovado em 2019 apenas pela Food and Drug Administration (FDA) que atua aumentando a afinidade da Hb pelo oxigénio, não estando ainda comprovado que reduza os eventos dolorosos (21,22). O Endari (L-glutamine), reduz as complicações da ACF associadas ao stresse oxidativo, contudo não foi aprovado na Europa, por não terem sido dadas provas suficientes da sua eficácia nos ensaios de Fase III (21,22). O Crizanlizumab é um anticorpo monoclonal que reduz a frequência de CVOs ao prevenir a adesão mediada pela P-selectina (21,22) e por último, a hidroxiureia (HU), que tem sido utilizada há mais de duas décadas para tratar a ACF, aumentando a produção de hemoglobina fetal (HbF) para prevenir a polimerização da HbS (21,22).

Outras opções de tratamento são a terapia transfusional e o transplante de células estaminais hematopoiéticas, sendo esta última a única terapêutica curativa, apesar de estar otimizada para indivíduos com um irmão dador compatível, o que nem sempre é possível. Para além desta limitação, há riscos associados a ter em conta, como a doença enxerto-versus-hospedeiro (21,22).

Quanto à anticoagulação e à antiagregação plaquetária na profilaxia dos ETVs, só está descrito pela Sociedade Americana de Hematologia que a profilaxia deve ser feita ponderando o risco para ETVs ao risco hemorrágico, não estabelecendo diretrizes claras de quais os melhores agentes e duração. É referida pela mesma entidade a necessidade de novos estudos que avaliem diretamente e indiretamente a profilaxia dos ETVs na ACF (7,23).

3. Uso de antiagregantes plaquetários na ACF

Na tabela 3, estão descritos os ensaios clínicos que avaliam a ação dos antiagregantes plaquetários, nomeadamente do ticagrelor, do prasugrel e do eptifibatide em doentes com ACF.

TABELA 3| Ensaios clínicos

	Autor (Ano)	Desenho do estudo (Fase)	Objetivo primário	Crítérios para os participantes (Duração)	Tamanho da amostra	Intervenção	Outcome da intervenção	P-value
1	Heeney et al. (24,25), NCT03615924 (2019)	Randomizado, duplo-cego, grupo paralelo, multicêntrico (Fase III)	Avaliar a eficácia do ticagrelor em idade pediátrica, comparando o nº de CVOs com a toma de ticagrelor vs placebo.	Crianças com HbSS ou HbS/β0; <u>Idade:</u> ≥2 e <18 anos; <u>Peso:</u> ≥ 12kg; ≥ 2 CVOs nos 12 meses anteriores. (±3 anos)	101 pacientes a tomar ticagrelor e 92 placebo.	Foram utilizadas três doses diferentes de ticagrelor (ou placebo), dependendo do peso corporal. 12 a 24kg: 15mg, 1 comprimido, 2id; >24kg e <48kg: 30mg, 2 comprimidos, 2id; >48kg: 45mg, 3 comprimidos, 2id.	O ticagrelor não mostrou diminuir as CVOs, quando comparado com o placebo, mantendo a falta de eficácia nos subgrupos idade e tratamento com hidroxiureia. Taxa de incidência de CVOs dolorosas do ticagrelor vs placebo: 1.06 (95% IC, 0.75-1.50).	p= 0.7597
2	Inusa et al. (26), NCT03492931 (2021)	Multicêntrico, open-label (Fase I)	Avaliação da farmacocinética, da palatibilidade, da segurança e da tolerabilidade de 1 dose única de ticagrelor em crianças com ACF e <2 anos.	Crianças com HbSS ou HbS/β0; <u>Idade:</u> <2 anos; <u>Peso:</u> ≥ 5kg; Se tomasse medicação para a ACF, a dose tinha de ser fixa há 3 meses. (±1 ano)	23 crianças com 3-21 meses de idade, 21 tomaram ticagrelor	Dose única de ticagrelor administrado em solução aquosa de 0.1mg/ml se <6 meses de idade ou 0.2mg/ml se ≥ 6 a <2 anos	<u>Farmacocinética:</u> 2h após a toma verificou-se a concentração máxima de 17,6-28,1ng/ml se 0,1mg/kg; 21,8ng/ml, se 0,2mg/kg; <u>Palatibilidade:</u> aceitação geral; <u>Segurança e tolerabilidade:</u> Sem EAs relacionados com o tratamento.	
3	Moser et al. [(27), NCT01794000] (2018)	Randomizado, duplo cego com grupo controlo (fase III)	Avaliar a eficácia do prasugrel na redução de CVOs em idade pediátrica determinando o número de	Crianças com HbSS ou HbS/β0; <u>Idade:</u> ≥2 e <18 anos; <u>Peso:</u> ≥ 19kg; Se tomavam hidroxiureia a dose tinha de	341 doentes, mas apenas 6 participantes completaram o estudo, a maioria	Dose diária inicial de 0,08mg/kg com prasugrel em monoterapia administrado oralmente, aleatoriamente, até uma dose que permitisse a inibição plaquetária em 30% a 60%. A dose máxima permitida foi de 0,12 mg/kg diários, não devendo exceder os 10 mg diários.	Não houve redução estatisticamente significativa das CVOs com a toma de prasugrel. No grupo que tomava prasugrel: 2.294 CVOs por participante e por ano; No grupo controlo: 2.767 CVOs por participante e por ano	p=0.117

			CVOs/participante/ano	ser estável nos últimos 60 dias e tinham de ter ≥ 2 CVOs no ano anterior (± 2 anos)	por decisão dos coordenadores do mesmo	Os participantes do grupo controlo receberam formulações placebo nos mesmos horários que os do grupo do fármaco.		
4	Brittain et al. (28) (2018)	Estudo monocêntrico, duplo-cego, controlado por placebo. (fase I e II)	Efeito do eptifibatide nos agregados plaquetas-leucócitos, na ativação da coagulação, na ativação endotelial e nos marcadores inflamatórios.	Doentes com HbSS ou HbS/ $\beta 0$; <u>Idade:</u> ≥ 18 e < 55 anos Creatinina sérica $\leq 1,2$ mg/dl; Transaminases séricas < 3 vezes o LSN; Plaquetas $\geq 150 \times 10^9/L$; Perfil de base da coagulação normal; Dor de início súbito numa ou mais localizações típicas; Método contraceptivo eficaz se fosse mulher em idade fértil. (± 3 anos)	13 participantes, 9 no grupo que tomava o eptifibatide e 4 no grupo controlo. Em cada grupo houve 1 desistência.	Os doentes do grupo do eptifibatide receberam 2 bólus, com um intervalo de 10 minutos entre os 2, de $180 \mu g/kg$ de eptifibatide. Após os 2 bólus, administrou-se uma infusão contínua de $2 \mu g/kg/min$ durante 6h. Os doentes do grupo controlo receberam uma solução salina a um volume e taxa idênticos aos do fármaco.	O eptifibatide inibe a agregação plaquetária mediada pelo ADP.	p <0.0001
							A expressão da p-selectina diminuiu após 6 horas de infusão de eptifibatide. O que não se sucedeu após o placebo.	
							O eptifibatide reduziu os agregados plaquetas-leucócitos.	
							A inibição plaquetária induzida reduzia os marcadores inflamatórios e a mieloperoxidase quando comparada com o placebo.	p <0,05

Crises vaso-oclusivas (CVOs); Efeitos adversos (EAs); Intervalo de confiança (IC); Adenosina difosfato (ADP); Limite superior da normalidade (LSN).

O estudo 1, ou HESTIA3 “tHESickle cell program with TlcAgrelor” (24) (identificador no ClinicalTrials.gov: NCT03615924), tinha como objetivo verificar se o ticagrelor é eficaz na prevenção de CVOs em idade pediátrica. Este fármaco é um antagonista dos recetores P2Y12, nomeadamente da adenosina difosfato (ADP). Com uma ação direta e reversível, diminui a ativação plaquetária, a interação plaquetas-leucócitos, a inflamação e induz a produção de NO, representando um potencial teórico para prevenir as CVOs na ACF. Anteriormente a este estudo, foram realizados outros de fase 1 e 2 (HESTIA1 e HESTIA2), que demonstraram boa tolerabilidade do ticagrelor, com baixo risco de hemorragia ou outros efeitos adversos. Este estudo de fase 3 é o primeiro a avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do ticagrelor versus placebo em idade pediátrica (24). Apesar do potencial de inibição plaquetária do ticagrelor ter demonstrado efeito clínico em estudos anteriores e noutras populações, neste não foi observada qualquer relação entre as concentrações plasmáticas do fármaco e o número de crises vaso-oclusivas. Quanto aos objetivos secundários, a razão de incidência da complicação aguda mais frequente da ACF, as crises dolorosas (2) por ano foi de 2.73% no grupo de ticagrelor e 2.67% no grupo de placebo [(1.02 (0.72-1.45), P-value=0.9037)], não mostrando benefício na diminuição das crises dolorosas (25). Outros parâmetros avaliados, tais como, as transfusões de GVs, a duração das crises dolorosas e os internamentos ou idas ao serviço de urgências, não mostraram melhoria estatisticamente significativa com a toma de ticagrelor. Assim, apesar do potencial teórico, este estudo lança mais dúvidas sobre a utilidade e a segurança da inibição plaquetária para a redução de crises vaso-oclusivas em crianças com ACF (25,29).

O estudo 2, HESTIA4 (identificador no ClinicalTrials.gov: NCT03492931), é uma extensão da faixa etária do que foi analisado anteriormente, tendo como objetivos a avaliação da farmacocinética, da palatibilidade, da segurança e da tolerabilidade de 1 dose única de ticagrelor em crianças com ACF e <2 anos. Este estudo surge na necessidade de terapêutica nesta faixa etária, porque apesar dos sintomas começarem logo aos 6 meses de vida, os fármacos aprovados para a ACF só têm indicação mais tardiamente, nomeadamente a hidroxiureia para ≥9 meses, a L-glutamina para ≥5 anos, o voxelotor para ≥12 anos e o crizanlizumab para ≥16 anos (26). Os resultados deste estudo foram muito semelhantes aos do estudo HESTIA1 e HESTIA2 quanto à farmacocinética, à tolerabilidade e à segurança, sendo que a eficácia não foi avaliada (26).

Assim, o ticagrelor não mostrou eficácia clínica na diminuição das CVOs em idade pediátrica dos 2 aos 18 anos, sendo pouco provável um resultado diferente antes dos 2 anos devido à equivalência da farmacocinética, da tolerabilidade e da segurança nas duas faixas etárias.

No estudo 3 (identificador no ClinicalTrials.gov: NCT01794000), avaliou-se a eficácia e segurança do prasugrel em idade pediátrica, após a avaliação da farmacocinética e farmacodinâmica no estudo TACX (27). A maioria dos participantes era de raça negra, homocigóticos para a HbS (93%) e cerca de metade tomava hidroxiureia. Os critérios de exclusão incluíam antecedentes de acidente isquémico transitório (AIT), AVCs isquémicos ou hemorrágicos, traumatismo craniano grave, hemorragia intracraniana, neoplasia intracraniana, malformação arteriovenosa ou alterações no último ano em ecodoppler transcraniano; A necessidade de transfusões, o risco acrescido de complicações hemorrágicas e a toma de AINEs, sem opção de troca, foram outros critérios de exclusão. Quanto aos

objetivos secundários, não foi encontrada redução significativa no número de dias com dor num mês entre os 127 doentes no grupo do fármaco versus os 127 doentes no grupo controlo. Também não houve redução significativa no número de crises dolorosas, de internamentos por CVOs, ocorrência de síndrome torácica aguda, número de transfusões de GVs por participante e por ano nos 171 vs 170 participantes, no grupo do fármaco vs placebo, respetivamente. Também a taxa mensal de dias de uso de analgésicos e a taxa trimestral de faltas escolares por dor relacionada com a ACF não apresentaram redução significativa. O objetivo de contabilização de AITs ou AVCs sofridos não foi avaliado. Quanto ao nº de dias de internamento por CVOs, não houve diminuição com a toma de prasugrel, tendo sido avaliados 69 participantes no grupo do fármaco e 76 no de controlo. Não houve alteração estatisticamente significativa no intervalo temporal da primeira para a segunda CVO, nem na percentagem de doentes com hemorragias que necessitassem de tratamento farmacológico (27).

No estudo 4, foi avaliado o efeito do eptifibatide durante as crises dolorosas numa amostra de 11 doentes, quanto à sua ação nos agregados plaquetas-leucócitos, na ativação da coagulação, na ativação endotelial e nos marcadores inflamatórios. O eptifibatide é um antiagregante plaquetário que inibe a glicoproteína IIb/IIIa (28). Em estudos de fase II e III do eptifibatide com a mesma amostra e a mesma intervenção, verificaram que o eptifibatide é seguro, mas não melhora o tempo até à resolução das crises dolorosas ou até à alta hospitalar (Identificador no Clinicaltrials.gov: NCT00834899).

Neste estudo, a administração de eptifibatide reduziu significativamente os níveis plasmáticos de IL-8, IL-6, proteína quimiotática monocitária-1 (PQM-1), IL-1 β , mieloperoxidase (MPO), e o TNF- α em comparação com placebo. No entanto, nem nos níveis de PCR, nem nos níveis de fibrinogénio houve redução estatisticamente significativa ($p=0,65$, $p=0,058$, respetivamente). Já a redução do TNF- α após as 6 horas de infusão do fármaco foi significativamente associada à redução da expressão da p-selectina nas plaquetas ($p=0,01$). A percentagem de redução de agregados plaquetas-leucócitos e a percentagem de redução do TNF- α também estavam relacionadas significativamente ($p=0,023$), assim como a diminuição da MPO, da P-selectina e dos agregados de plaquetas-leucócitos ($p=0,02$, $p=0,03$, respetivamente). Contudo, a diferença no FvW entre os grupos eptifibatide e placebo nas 0 e 6 horas não foi estatisticamente significativa ($p=0,13$ e $0,75$, respetivamente). Do mesmo modo, outros marcadores solúveis de ativação endotelial, como o VCAM e a E-selectina, não tiveram qualquer efeito significativo com a administração de eptifibatide após as 6 horas (28).

A ACF provoca um aumento da ativação plaquetária e da inflamação de base, com aumento adicional durante as crises dolorosas. No estudo 4, foi demonstrado que o eptifibatide inibe significativamente a agregação plaquetária e a sua ativação, apesar de não reduzir os níveis plasmáticos dos marcadores de ativação endotelial. O ponto a favor deste estudo foi o emparelhamento das análises (pré e pós-eptifibatide), permitindo comparações diretas no mesmo paciente, eliminando a variabilidade entre pacientes frequentemente observada durante as crises dolorosas. Contudo, a dimensão da amostra e o número diminuído de análises condicionam os resultados obtidos (28).

<p>Vantagens</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudos iniciais demonstraram que o uso de aspirina era benéfico, por aumentar a hemoglobina e o oxigênio, contudo os estudos posteriores não mostraram benefício na diminuição de CVOs ou outras complicações da ACF (13); - Em estudos recentes a aspirina parece ter efeito protetor na rutura de aneurismas em doentes com ACF (13). 	<p>Efeitos adversos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Em casos de transfusão sanguínea crónica, a aspirina relevou ser um bom adjuvante, com apenas 1 caso de hemorragia, contudo, o estudo tinha uma amostra pequena (13); - O ticagrelor é seguro, sem eventos hemorrágicos significativos (30); -A administração de prasugrel foi segura e bem tolerada em idade pediátrica (31).
<p>Resultados</p> <ul style="list-style-type: none"> - Não existem ensaios grandes e controlados que avaliem especificamente a aspirina para a prevenção de AVCs na ACF e pouco se sabe sobre o risco-benefício de tais terapias para esta indicação. A falta de estudos sobre medicamentos antitrombóticos no AVC na ACF pode ser atribuída à menor incidência destes em comparação com as CVOs e outras complicações desta anemia (13); - O ticagrelor tem rápida absorção. A biodisponibilidade e a concentração plasmática são bem toleradas, havendo bioequivalência nas formulações na idade pediátrica e em adultos (30); - O ticagrelor demonstrou ser seguro em crianças (13); - O ticagrelor não é eficaz na redução nas CVOs (30); - O prasugrel não diminuiu significativamente as CVOs em idade pediátrica (31,3); - O uso de ticagrelor, prasugrel e crizanlizumab não demonstraram benefício significativo na diminuição das CVOs quando comparados com placebo nem na diminuição das complicações da ACF (3). 	

FIGURA 3| Vantagens, efeitos adversos e resultados do uso de antiagregantes plaquetários na ACF em Revisões Sistemáticas. Crises vaso-oclusivas (CVOs); Anemia de células falciformes (ACF); Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS); Acidente vascular cerebral (AVC).

Como já foi mencionado anteriormente, o ticagrelor é um antagonista do recetor PY12 com ação direta e o seu metabolito AR-C124910XX, de 10 caracterizados, representa 30-40% do fármaco e é o principal responsável pela atividade antiplaquetária (30). Um estudo randomizado, crossover, foi realizado na Alemanha, em 2017 e tinha como objetivo avaliar a biodisponibilidade de diferentes formulações do ticagrelor em adultos com ACF. O estudo incluiu adultos dos 18 aos 55 anos e foram excluídos indivíduos com outras patologias, cirurgias, acidentes ou traumas clinicamente relevantes ocorridos nas 4 semanas anteriores ao estudo, assim como indivíduos que usavam substâncias tóxicas. Foram também critérios de exclusão a gravidez e a toma de outros fármacos. Os indivíduos elegíveis permaneceram sob vigilância no mínimo 3 dias e foi avaliada a concentração plasmática do ticagrelor, em 4 formulações. Os 44 participantes dividiram-se em grupos de 11, para cada formulação. Neste estudo, concluíram que todas tinham rápida absorção, que a biodisponibilidade e a concentração plasmática do ticagrelor e do AR-C124910XX eram bem toleradas, havendo bioequivalência nas formulações na idade pediátrica e em adultos (30).

O HESTIA 1, explorado anteriormente, demonstrou que o ticagrelor era seguro, que existia relação entre a dose e a inibição da agregação plaquetária, sendo esta semelhante à usada nos indivíduos com síndrome coronária aguda ou doença coronária. Contudo, estes estudos tiveram uma amostra pequena e foram realizados com pouco tempo de tratamento (30).

O HESTIA 2, um estudo randomizado, duplo-cego, paralelo com grupo controlo, foi feito em 26 centros de 8 países diferentes, entre 2015 e 2016. Este estudo tinha como objetivo avaliar a eficácia do ticagrelor nas crises dolorosas em doentes dos 18 aos 30 anos de idade com ACF (homozigóticos para a HbS ou HbS/β0). Foram excluídos doentes que tivessem sofrido de AVCs, traumatismos cranioencefálicos, hemorragias, neoplasias cerebrais, malformação arteriovenosa ou aneurismas. Foram também excluídos do estudo os doentes que recebiam transfusões de sangue ou em tratamento com anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários, bem como, com risco acrescido de hemorragia, disfunção hepática, e concentração de hemoglobina inferior a 40 g/L ou contagem de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$. Assim, 87 pacientes foram distribuídos aleatoriamente em protocolos terapêuticos ao longo de 18 semanas. Para avaliar a eficácia do tratamento, foram questionados sobre a intensidade da dor e sobre os efeitos analgésicos. O estudo concluiu que o ticagrelor não tinha nenhum efeito significativo nas CVOs relacionadas com a ACF. Contudo, o medicamento foi bem tolerado e não foi observado qualquer evento hemorrágico (30,32).

O prasugrel é responsável pela inibição da ativação e agregação plaquetária mediada por ADP, através de uma ligação irreversível aos recetores ADP (classe P2Y12) (31). Contudo, a frequência de CVOs não diminuiu de forma significativa com a toma de prasugrel em idade pediátrica, mas a sua administração parece ser segura e bem tolerada, sem efeitos adversos major, como explorado no estudo nº 3 da tabela 3.

4. Uso de anticoagulantes na ACF

Na tabela 4, estão descritos os ensaios clínicos que avaliam a ação dos antiacoagulantes, nomeadamente do apixaban, e do rivaroxaban em doentes com ACF.

TABELA 4| Ensaios clínicos

	Autor (Ano)	Desenho do estudo (Fase)	Objetivo primário	Crítérios para os participantes (Duração)	Tamanho da amostra	Intervenção	Outcome da intervenção	P-value
A	Shah, Nermish (33), NCT02179177 (2020)	Randomizado, duplo-cego, com grupo controlo. (fase III)	Score de dor avaliado com escala visual analógica horizontal, de 10 cm, onde "0" correspondia a nenhuma dor e "10" à pior dor.	Indivíduos com HbSS e HbS/β0; Idade: 18-80 anos; Com >2 idas ao médico no último ano; Procura dos serviços de urgência por dor > 2x no último ano; (±2 anos)	16 participantes (8 no grupo de controlo com placebo e 8 com apixaban). Contudo, apenas 6 de cada grupo completaram o estudo.	Apixaban na dose de 2.5mg, 2id, via oral, durante 6 meses vs a toma de placebo de forma semelhante.	O apixaban não demonstrou resultado estatisticamente significativo na diminuição das crises dolorosas em indivíduos com ACF.	p= 0.11
B	Ataga et al. (34), NCT02072668 (2021)	Estudo monocêntrico, aleatório, duplo-cego, controlado por placebo e crossover.	Avaliar as alterações dos marcadores da coagulação com a toma de rivaroxaban.	Indivíduos com HbSS e HbS/β0; Idade: 18-65 anos; Creatinina sérica ≤ 1,0 mg/dL (homens) ou 1,2 mg/dL(mulheres)ALT ≤2x o LSN; Plaquetas ≥ 50.000 mm ³ ; TP normal; TTPA normal; Sem episódios de dor grave nas 4 semanas anteriores; Se tratamento com hidroxiureia, este deveria ser numa dose estável durante pelo menos 3 meses antes do estudo. (± 4 anos)	14 participantes.	Rivaroxaban 20mg, 1id via oral, durante 4 semanas e placebo durante 4 semanas, 1id via oral. 2 semanas de intervalo entre as tomas do fármaco e placebo.	Diminuição dos TAT no grupo que estava a tomar rivaroxaban vs placebo: -34.4ug/L (95% IC: -69.4, 0.53) vs. 0.35ug/L (95% IC: -3.8, 4.5).	p= 0.08
							Sem significado estatístico nos níveis de d-dímeros.	p= 0.75
							Rivaroxaban vs placebo: -471ng/ml (95% IC: -1654, 712) vs. -1035ng/ml (95% IC: -3880, 1810).	
							Sem significado estatístico nos níveis da VCAM-1.	p= 0.63
		Rivaroxaban vs placebo: 40.9ng/ml (95% IC: -115.5, 197.2) vs. 10.7ng/ml (95% IC: -84.5, 105.8).						
		Sem significado estatístico nos níveis da IL6.	p= 0.8					
		Rivaroxaban vs placebo: -1.1pg/ml (95% IC: -4.47, 2.28)						

						vs. -0.54pg/ml (95% IC: -1.69, 0.62).	
						Sem alterações com significado estatístico quanto ao tempo que se demora a atingir metade do pico de fluxo após resolução da vaso-oclusão. Rivaroxaban vs placebo: -0.84s (95% IC: -0.79, 2.47) vs -0.51s (95% IC: -2.72, 1.7).	p= 0.44
						Sem significado estatístico na razão entre a AH e AO. Rivaroxaban vs placebo: 0.05 (95% IC: -0.46, 0.57) vs.-0.81 (95% IC: -2.05, 0.42).	p=0.28
						Aumentos da perfusão nas AH no grupo do rivaroxaban. Rivaroxaban vs placebo: 128UP x min (95% IC: -373,626) vs. -1189UP x min (95% IC: -2597, 218).	p= 0.08
						Diminuição do pico de fluxo após a libertação da oclusão no grupo de rivaroxaban. Rivaroxaban vs placebo: 3,14UP (95% IC: -9,08, 15,4) vs -12,6UP (95% IC: -26,6, 1,4).	p= 0.07

Interleucina-6 (IL6); Molécula solúvel de adesão celular (VCAM-1); Limite superior da normalidade (LSN); Tempo de protrombina (TP); Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA); Complexos de trombina-antitrombina (TAT); Intervalo de confiança (IC); Área hiperémica (AH); Área de oclusão (AO); Unidades de perfusão (UP); Anemia de células falciformes (ACF).

No estudo A (identificador no ClinicalTrials.gov: NCT02179177), avaliou-se em que medida o apixaban interfere nas crises dolorosas em doentes com ACF, sendo este fármaco um inibidor direto do fator Xa. Para além deste objetivo primário, os secundários avaliaram a alteração na geração de trombina, usando os d-dímeros e o score de dor nos doentes internados, assim como o número de internamentos durante o tratamento com apixaban. Todos os indivíduos eram de raça negra ou afroamericanos e foram excluídos os que foram ao hospital por crise de dor nas 2 últimas semanas e os que tinham valores de creatinina de ≥ 1.5 mg/dl; Plaquetas $< 100 \times 10^9/L$; AST ou ALT > 3 vezes o valor de referência; Peso ≤ 60 kg; Medicação habitual com antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes; Vasculites; Transfusão de GVs nos últimos 2 meses e utilização de fármacos inibidores de CYP3A4 e da glicoproteína P. Quanto aos objetivos secundários, no grupo de doentes que tomavam apixaban não houve diminuição no nº de hospitalizações (3 internamentos no grupo do apixaban vs 1.5 no grupo controlo); 2 doentes que estavam a tomar o fármaco tiveram reações adversas graves, contudo não especificaram quais. Para além destes, no mesmo grupo, 2 indivíduos tiveram efeitos adversos não graves, relacionados com o sistema musculoesquelético e cardiovascular. Este estudo tem várias limitações, devido à pequena dimensão da amostra (16 participantes) e à ausência de resultados de todos os objetivos secundários, assim como da caracterização dos efeitos adversos.

No estudo B (identificador no ClinicalTrials.gov: NCT02072668), é avaliada a ação do rivaroxaban na coagulação em indivíduos com ACF, sendo também este fármaco um inibidor direto do fator Xa. Os critérios de exclusão neste estudo foram a hipersensibilidade ao rivaroxaban; Diátese hemorrágica grave; Hb de $< 5,5$ gm/dL; AVC prévio; Evidência de Moya Moya em exames de imagem; Estar grávida ou a amamentar; Doença hepática com ALT > 3 vezes o LSN; Uso crónico de anticoagulantes, AINEs ou estatinas; Neoplasia com metastização; Abuso atual de álcool; Transfusão crónica ou qualquer transfusão de sangue nos 3 meses anteriores e utilização de indutores de CYP3A4/glicoproteína-P. Todos os indivíduos eram homozigóticos para a HbS e não houve evidência estatística na diminuição dos níveis dos d-dímeros, VCAM-1 e dos complexos trombina-antitrombina (TAT). Os tempos de protrombina e de tromboplastina parcial ativada eram normais, com 11 indivíduos a tomar concomitantemente hidroxiureia. O rivaroxaban foi bem tolerado, sem complicações hemorrágicas e sem reações adversas relacionadas com o tratamento. Neste estudo, a grande limitação é também a dimensão da amostra (14 participantes).

Vantagens

- Redução das CVOs ou da sua gravidade é controverso (13);

Efeitos adversos

- Risco de hemorragia;
- Noutro estudo retrospectivo de 6423 indivíduos hospitalizados, verificaram uma incidência acumulada de eventos hemorrágicos de 21.1% aos 40 anos, apesar de não especificarem o número de doentes que fizeram anticoagulação (13,20).

Resultados

- Entre AVK, HBPM e ACOD não houve diferença na recorrência de ETVs, mas houve menor risco de hemorragia com DOACs (13);

FIGURA 4| Vantagens, efeitos adversos e resultados do uso de anticoagulantes na ACF em Revisões Sistemáticas.

Eventos tromboembólicos venosos (ETVs); Anemia de células falciformes (ACF); Crises vaso-oclusivas (CVOs); Antagonistas da vitamina K (AVK); Heparina de baixo peso molecular (HBPM); Anticoagulantes orais diretos (DOACs); Eventos tromboembólicos venosos (ETVs).

Um estudo de coorte retrospectivo, multicêntrico, não mencionado na tabela 4, nem na figura 3, avaliou doentes com ACF e presença de cateter venoso central (CVC) em centros de referência no Canadá e em França, de 1 de janeiro de 2009 a 5 de fevereiro de 2020 (35). Foram incluídos doentes com ≥ 18 anos e CVC há ≥ 3 meses, desde que houvesse registo do tipo e da data de colocação do cateter. Quanto aos doentes selecionados, avaliaram as informações acerca do dispositivo e presença de outros potenciais fatores de risco para ETVs, como a idade, o sexo, o genótipo da ACF, o índice de massa corporal (IMC), os antecedentes de ETVs, os antecedentes familiares de trombofilia, cirurgias, gravidez, contraceção hormonal com estrogénio, neoplasia, sepsis, ou infeção da linha do cateter, assim como o seu local de inserção, o tipo e a duração. Para além dessas, foram recolhidas informações sobre a indicação para a colocação do CVC, o tipo de transfusão e o uso de ferritina e hidroxiureia. A trombopprofilaxia foi feita com heparina de baixo peso molecular (HBPM), DOAC na dose de tratamento aprovada, varfarina com um INR alvo de 2,0-3,0 ou ácido acetilsalicílico. Posto isto, foram selecionados 49 doentes, segundo os critérios de inclusão, dos quais 24 fizeram trombopprofilaxia aquando da colocação do CVC. A maioria tomava concomitantemente hidroxiureia e o genótipo prevalente era a HbSS. A prevenção secundária de AVCs e o tratamento da dor e da hipertensão pulmonar através de transfusões de GVs foram as indicações principais para a colocação do CVC, sendo a veia jugular o local de eleição para a sua colocação. Assim, 58% dos participantes com trombopprofilaxia não tinham fatores de risco extra para ETVs, para além do CVC (35).

Da análise dos dados, a trombopprofilaxia foi associada a uma redução relativa dos ETVs, assim como a hidroxiureia, com uma taxa de redução relativa de 14,9 ((2,0-108,7) ($p= 0,01$)) e 47,1 ((8,0-276,0) ($p < 0,001$)), respetivamente. Contudo, a idade, o sexo, o tipo e a localização do CVC, o IMC, a ferritina, e os outros fatores de risco de ETVs, incluindo episódios anteriores, não foram associados de forma significativa ao risco de ocorrência de ETVs (todos com $p\text{-value} > 0,05$) (35).

Outro estudo retrospectivo (36), avaliou a eficácia e segurança dos DOACs e da varfarina nos 6 meses após os ETVs, com os seguintes critérios de inclusão: ter mais de 18 anos de idade e ter sido diagnosticado com ACF; ter sofrido um ETV (TEP ou TVP do membro inferior ou do membro superior) confirmado com exame de imagem; ter feito tratamento com DOACs ou varfarina. As mulheres grávidas ou doentes tratados com anticoagulantes por qualquer indicação que não a ETV foram excluídos.

Posto isto, foram incluídos 37 doentes, dos quais 22 receberam DOACs e 15 varfarina. No grupo dos DOACs, 15 receberam rivaroxaban, 6 apixaban e 1 dabigatran. Quanto ao grupo que tomou varfarina, 13 foram tratados com terapia de ponte com enoxaparina e 2 com heparina não fracionada. 3 doentes do grupo do rivaroxaban tomaram doses inferiores às aprovadas pela FDA, ainda assim

nenhum teve recorrência dos ETVs. Para além disso, 64% dos doentes do grupo tratado com varfarina não cumpriram o tratamento, assim como 50% do grupo tratado com DOACs.

Quanto aos resultados, a recorrência dos ETVs ocorreu em 24%, tendo sido semelhante entre grupos e o tempo médio global de recorrência foi de 89 dias. As recidivas incluíram TEP em 56% dos casos e TVP em 44%. 1 doente com ETVs recorrentes mudou de tratamento do apixaban para enoxaparina, 33% dos que apresentaram ETVs recorrentes (3 de 9) continuaram com o mesmo anticoagulante e 56% (5 de 9) mudaram para outro anticoagulante oral. Um doente que recebeu varfarina para tratamento de embolia pulmonar bilateral morreu após 124 dias, contudo, a causa de morte não foi esclarecida.

Para além disso, o grupo que foi tratado com varfarina foi hospitalizado com mais frequência por complicações dos ETVs do que os do grupo tratados com DOACs, porém a diferença não foi estatisticamente significativa (p -value = 0,3). Quanto à segurança, 1 paciente do grupo da varfarina teve uma hemorragia major (hemorragia vítrea). Na altura da hemorragia, o doente tinha um INR de 1,36 e aPTT de 105,3 s (objetivo 60-100 s) enquanto fazia terapêutica de ponte com heparina não fracionada, com 14 unidades/kg/h. O grupo com varfarina sofreu mais hemorragias (53,3 vs. 27,3%, p = 0,169), mas sem significado estatístico (36).

CONCLUSÕES

A anemia de células falciformes é uma hemoglobinopatia qualitativa, devido à presença da HbS, que quando desoxidada ou desidratada polimeriza e provoca alteração da forma dos GVs, tornando-os inflexíveis e em forma de foice (13,14,21). Esta alteração origina 2 fenómenos, o de vaso-oclusão e o de hemólise. Estes fenómenos estão interligados na forma como se originam e provocam vasoconstricção, inflamação, disfunção endotelial, ativação plaquetária, adesão celular e libertação de moléculas pró-trombóticas (13,14,21). Estas moléculas são responsáveis pela alteração da hemóstase 1ª e 2ª, devido ao aumento da atividade plaquetária e do fator tecidual, da deficiência adquirida da proteína S, da diminuição da ADAMTS 13 e do aumento da atividade do FvW (14,16,17).

Todos os fenómenos descritos acima contribuem para o estado pró-trombótico, que pode complicar em ETVs, uma complicação comum na ACF, com risco acrescido para a vida dos doentes. Assim, os antiagregantes plaquetários e os anticoagulantes, consoante o que já foi descrito teriam benefício clínico na profilaxia de ETVs. Porém, o risco de hemorragia na ACF, crescente com a idade e com as complicações da doença não pode ser ignorado (20).

Os antiagregantes plaquetários, nomeadamente o ticagrelor e o prasugrel não demonstraram benefício clínico, por não terem reduzido significativamente as CVOs nos doentes com ACF em nenhum estudo analisado. Contudo, foram seguros e bem tolerados e o eptifibatide demonstrou eficácia na inibição da ativação plaquetária e da agregação celular, mecanismos essenciais ao estado pró-trombótico na ACF, podendo representar algum benefício na sua prevenção. Contudo, são necessários mais ensaios clínicos com uma amostra mais alargada para avaliar o seu potencial.

Quanto aos anticoagulantes, os artigos referidos têm amostras muito reduzidas que impossibilitam a generalização dos resultados. Ainda assim, o apixaban, não mostrou reduzir

significativamente o número de crises dolorosas em adultos com ACF. O rivaroxaban não diminuiu significativamente marcadores inflamatórios, de ativação endotelial e da coagulação, como seria de esperar. O único estudo que testou a tromboprolifaxia com anticoagulantes concluiu que existia uma redução relativa dos ETVs com a toma de anticoagulantes e hidroxiureia em doentes portadores de CVCs (35). Entre a segurança e eficácia dos DOACs e da varfarina não se verificaram diferenças estatisticamente significativas, contudo estes resultados são ainda menos relevantes pelas taxas de mais de 50% de não adesão à terapêutica (36).

Concluimos nesta revisão que a eficácia clínica dos antiagregantes plaquetários na redução das CVOs, à exceção do eptifibatide, não tem evidência científica, sendo as CVOs um pilar para o estado pró-trombótico podemos assumir que não terão benefício na profilaxia de ETVs. Quanto aos anticoagulantes, os ensaios clínicos apresentados não são suficientes para avaliar a sua eficácia. Assim, há falta de ensaios clínicos com melhores amostras que definam diretamente o efeito dos antiagregantes plaquetários e dos anticoagulantes na profilaxia de ETVs. São necessários mais estudos para esclarecer se o seu uso deve ser apenas associado às situações de risco acrescido, comparando o seu potencial na prevenção primária dos ETVs com o risco hemorrágico na ACF, assim como qual a melhor opção farmacológica e a sua duração. Para além destas limitações, uma análise mais alargada da literatura poderia ter sido mais eficaz.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha colega e amiga Ana Catarina Arduim pela ajuda nesta revisão e por ser uma colega tão excepcional.

REFERÊNCIAS

1. Ashorobi D, Ramsey A, Yarrarapu SNS, Bhatt R. Sickle Cell Trait. 2022.
2. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. Vol. 4, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2018.
3. Martí-Carvajal A, Abd MA, Aziz E, Martí-Amarista C, Solà I. Antiplatelet Agents for Preventing Vaso-occlusive Events in People With Sickle Cell Disease: A Systematic Review [Internet]. Vol. 17, Clinical Advances in Hematology & Oncology. 2019. Available from: www.ClinicalTrials.gov.
4. De Franceschi L, Cappellini MD, Olivieri O. Thrombosis and sickle cell disease. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(3):226–36.
5. Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. Vol. 15, *Journal of Hematology and Oncology.* BioMed Central Ltd; 2022.
6. Lizarralde-Iragorri MA, Shet AS. Sickle cell disease: A paradigm for venous thrombosis pathophysiology. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences.* MDPI AG; 2020. p. 1–20.
7. Shet AS, Wun T. How I diagnose and treat venous thromboembolism in sickle cell disease. *Blood.* 2018 Oct 25;132(17):1761–9.
8. Sparkenbaugh E, Pawlinski R. Interplay between coagulation and vascular inflammation in sickle cell disease. Vol. 162, *British Journal of Haematology.* 2013. p. 3–14.
9. Naik RP, Streiff MB, Haywood C, Nelson JA, Lanzkron S. Venous thromboembolism in adults with sickle cell disease: A serious and under-recognized complication. *American Journal of Medicine.* 2013 May;126(5):443–9.
10. Brunson A, Lei A, Rosenberg AS, White RH, Keegan T, Wun T. Increased incidence of VTE in sickle cell disease patients: risk factors, recurrence and impact on mortality. *Br J Haematol.* 2017 Jul;178(2):319–26.
11. Naik RP, Streiff MB, Haywood C, Segal JB, Lanzkron S. Venous thromboembolism incidence in the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2014 Dec 1;12(12):2010–6.
12. Shet AS, Lizarralde-Iragorri MA, Naik RP. The molecular basis for the prothrombotic state in sickle cell disease. *Haematologica.* 2020 Oct 1;105(10):2368–79.
13. Runge A, Brazel D, Pakbaz Z. Stroke in sickle cell disease and the promise of recent disease modifying agents. Vol. 442, *Journal of the Neurological Sciences.* Elsevier B.V.; 2022.
14. Hebbel RP, Belcher JD, Vercellotti GM. The multifaceted role of ischemia/reperfusion in sickle cell anemia. Vol. 130, *Journal of Clinical Investigation.* American Society for Clinical Investigation; 2020. p. 1062–72.

15. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrich J, et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017 Feb 2;376(5):429–39.
16. Gollamudi J, Sarvepalli S, Vadaparti Binfa A, Alin T, Little JA, Nayak L. Venous Thromboembolism in Sickle Cell Disease is Associated with Neutrophilia. *Hemoglobin*. 2021;45(1):56–9.
17. Conran N, de Paula E V. Thromboinflammatory mechanisms in sickle cell disease - challenging the hemostatic balance. Vol. 105, *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation; 2020. p. 2380–90.
18. Whelihan MF, Lim MY, Mooberry MJ, Piegore MG, Ilich A, Wogu A, et al. Thrombin generation and cell-dependent hypercoagulability in sickle cell disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016 Oct 1;14(10):1941–52.
19. Naik RP, Streiff MB, Lanzkron S. Sickle cell disease and venous thromboembolism: What the anticoagulation expert needs to know. In: *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2013. p. 352–8.
20. Hariharan N, Brunson A, Mahajan A, Keegan THM, Wun T. Bleeding in patients with sickle cell disease: A population-based study. *Blood Adv*. 2020 Mar 10;4(5):793–802.
21. Osunkwo I, Manwani D, Kanter J. Current and novel therapies for the prevention of vaso-occlusive crisis in sickle cell disease. *Ther Adv Hematol*. 2020 Jan;11:204062072095500.
22. Alramadhani D, Aljahdali AS, Abdulmalik O, Pierce BD, Safo MK. Metabolic Reprogramming in Sickle Cell Diseases: Pathophysiology and Drug Discovery Opportunities. Vol. 23, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2022.
23. Liem RI, Lanzkron S, D. Coates T, DeCastro L, Desai AA, Ataga KI, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3867–97.
24. Heeney MM, Abboud MR, Amilon C, Andersson M, Githanga J, Inusa B, et al. Ticagrelor versus placebo for the reduction of vaso-occlusive crises in pediatric sickle cell disease: Rationale and design of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter phase 3 study (HESTIA3). *Contemp Clin Trials*. 2019 Oct 1;85.
25. Heeney MM, Abboud MR, Githanga J, Inusa BPD, Kanter J, Michelson AD, et al. Ticagrelor vs placebo for the reduction of vaso-occlusive crises in pediatric sickle cell disease: the HESTIA3 study. *Blood*. 2022 Sep 29;140(13):1470–81.
26. Duniva Inusa BP, Inati A, Maes P, Githanga J, Ogutu B, Abboud MR, et al. Pharmacokinetics and safety of ticagrelor in infants and toddlers with sickle cell disease aged <24 months. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 May 1;68(5).
27. Moser BA, LaBell ES, Chigutsa E, Jakubowski JA, Small DS. Population Pharmacokinetic and Exposure–Response Analyses of Prasugrel in Pediatric Patients with Sickle Cell Anemia. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Feb 1;57(2):243–54.

28. Brittain JE, Anea C, Desai P, Delaney J, McDonald A, Looney SW, et al. Effect of eptifibatide on inflammation during acute pain episodes in sickle cell disease. Vol. 93, *American Journal of Hematology*. Wiley-Liss Inc.; 2018. p. E99–101.
29. Pecker LH, Ellsworth P. Raise the roof, build the floor. Vol. 140, *Blood*. Elsevier B.V.; 2022. p. 1453–5.
30. Ribeiro-Filho J, Yahouédéhou SCMA, Pitanga TN, Santana SS, Adorno EV, Barbosa CG, et al. An evaluation of ticagrelor for the treatment of sickle cell anemia. *Expert Rev Hematol*. 2020 Oct 2;13(10):1047–55.
31. Torres L, Conran N. Emerging pharmacotherapeutic approaches for the management of sickle cell disease. Vol. 20, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 173–86.
32. Kanter J, Abboud MR, Kaya B, Nduba V, Amilon C, Gottfridsson C, et al. Ticagrelor does not impact patient-reported pain in young adults with sickle cell disease: a multicentre, randomised phase IIb study. *Br J Haematol*. 2019 Jan 1;184(2):269–78.
33. Morrone K, Mitchell WB, Manwani D. Novel Sickle Cell Disease Therapies: Targeting Pathways Downstream of Sickling. Vol. 55, *Seminars in Hematology*. W.B. Saunders; 2018. p. 68–75.
34. Ataga KI, Elsherif L, Wichlan D, Wogu AF, Matsui N, Pawlinski R, et al. A pilot study of the effect of rivaroxaban in sickle cell anemia. *Transfusion (Paris)*. 2021 Jun 1;61(6):1694–8.
35. Forté S, De Luna G, Abdulrehman J, Fadiga N, Pestrin O, Pham Hung D’Alexandry D’Orengiani AL, et al. Thromboprophylaxis Reduced Venous Thromboembolism in Sickle Cell Patients with Central Venous Access Devices: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2022 Mar 1;11(5).
36. Roberts MZ, Gaskill GE, Kanter-Washko J, Kyle TR, Jones BC, Bohm NM. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in patients with sickle cell disease and venous thromboembolism: a retrospective cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2018 May 1;45(4):512–5.