

## Tratamento com Hidroxiureia em crianças com Anemia de Células Falciformes em Angola: caracterização da coorte, evolução clínica e laboratorial.

Brigida Santos, Armandina Miranda, Catarina Ginete, Ana Paula Arez, Paula Faustino, Miguel Brito

9 de Dezembro de 2022

## Introdução

- A anemia de células falciformes (ACF) é uma doença genética
  - β6Glu → Val → síntese da hemoglobina de tipo S

LOBO et. al. 2007.

Annu. Rev. Genom. Hum. Genet. 2018.19:113-147.

## Epidemiologia

Doença genética mais prevalente em África

Introdução

Fonte: 2022, Maria Antonieta e J. P.

Gráfico 1. Programa IACF em Luanda e Cabinda de Julho de 2011 a Junho de 2020. Rastreados 489.855 recém-nascidos (11.734 HbSS)

## Eventos clínicos

Introdução

- Decorrem dos fenómenos vaso-oclusivos e hemólise crónica
- Comprometimento de vários órgãos e sistemas

Annu. Rev. Genom. Hum. Genet. 2018.19:113-147.

## Eventos clínicos

- Heterogeneidade inter-pacientes
- Influência de factores genético e ambientais

Pacientes da consulta do Hospital Pediátrico David Bernardino

Introdução

## Modificador Genético

- Hemoglobina Fetal (HbF) α2 γ2
  - Concentração feto 70% com diminuição progressiva para valores de 1% na HbA
  - Influência no curso clínico
  - Manipulação com Hidroxiureia (HU)
  - Resposta da HU variada inter-pacientes

Introdução

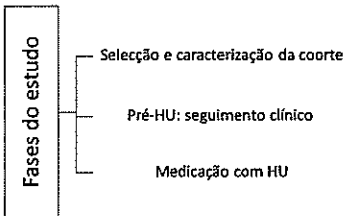
## Objectivo

Caracterizar uma coorte de crianças angolanas com Anemia de Células Falciformes bem como avaliar a variação clínica e laboratorial durante o tratamento com Hidroxiureia.

## Material e Métodos

- População: Pacientes com o diagnóstico de ACF seguidos no Hospital Pediátrico David Bernardino (Luanda) e no Hospital Geral do Bengo (Bengo)
- Idade: 3 aos 12 anos
- Critérios de exclusão: Transfusão nos 3 meses prévios à entrada no estudo  
Medicação prévia com HU  
Tuberculose, HIV ou malignidade
- Aspectos éticos: Participação voluntária  
Assinatura do Consentimento Informado  
Aprovação dos Comitês de Ética
- Análise estatística dos dados: Estatística descritiva e análise inferencial.

## Desenho do Estudo



## Resultados

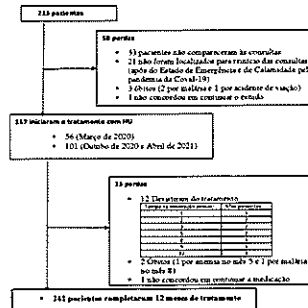
Tabela 1: características demográficas e correlação com o nível de HbF

Variável	Total	Nível de HbF, pouco <= a cerca 7,6%		p
		HbF baixo (<6%)	HbF alto (>6%)	
Hospital Pediátrico David Bernardino	411	N/A	N/A	
Hospital Geral do Bengo	74	N/A	N/A	
Total (n)	215	N/A	N/A	
Compreensão (anos)				
≤ 5	102 (100,0%)	44 (100,0%)	34 (100,0%)	
6 - 9	93 (100,0%)	74 (100,0%)	34 (100,0%)	0,008
> 9	10 (100,0%)	24 (100,0%)	8 (100,0%)	
Total	215	111	35	
Idade média (anos)	4,68 (1,25)	N/A	N/A	
Sexo				
Feminino	115 (100,0%)	74 (100,0%)	28 (100,0%)	0,3
Masculino	100 (100,0%)	71 (100,0%)	23 (100,0%)	
Idade da transfusão (anos)				
< 4	16 (100,0%)	24 (100,0%)	7 (100,0%)	
4 - 9	100 (100,0%)	78 (100,0%)	29 (100,0%)	0,20
10 - 14	31 (100,0%)	21 (100,0%)	9 (100,0%)	
≥ 15	34 (100,0%)	18 (100,0%)	12 (100,0%)	
> 30	15 (100,0%)	4 (100,0%)	7 (100,0%)	

Tabela 2: Características clínicas e correlação com o nível de HbF à entrada no estudo

Variável	Total	Nível de HbF, pouco <= a cerca 7,6%		p
		HbF baixo (<6%)	HbF alto (>6%)	
T. medianação				
Diagnóstico	141 (100,0%)	100 (100,0%)	11 (100,0%)	0,02
Causa desconhecida	48 (100,0%)	26 (100,0%)	17 (100,0%)	0,049
Anemia severa	11 (100,0%)	11 (100,0%)	0 (100,0%)	0,2
Acidose metabólica crónica	1 (100,0%)	0	1 (100,0%)	0,08
Nódulos	1 (100,0%)	0	1 (100,0%)	
Complicações				
Nódulos	109 (100,0%)	131 (100,0%)	52 (100,0%)	
Acidose metabólica crónica	22 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	0,3
Colúmbula	9 (100,0%)	4 (100,0%)	1 (100,0%)	
Hipercalcemia	2 (100,0%)	0 (100,0%)	0	
Neuropatia da cabeça de Somo	1 (100,0%)	1 (100,0%)	0	
Colúmbula	2 (100,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)	
Nº de internamentos por crise				
0	17 (100,0%)	22 (100,0%)	15 (100,0%)	
1 - 3	112 (100,0%)	106 (100,0%)	49 (100,0%)	0,007
4 - 10	22 (100,0%)	19 (100,0%)	0	
> 10	4 (100,0%)	4 (100,0%)	0	
Causa de internamento				
Anemia severa	129 (100,0%)	94 (100,0%)	24 (100,0%)	0,01
Causa desconhecida	11 (100,0%)	4 (100,0%)	2 (100,0%)	0,5
Hipercalcemia	48 (100,0%)	34 (100,0%)	11 (100,0%)	0,5
Neuropatia da cabeça de Somo	1 (100,0%)	1 (100,0%)	0 (100,0%)	0,08
Colúmbula	4 (100,0%)	3 (100,0%)	0 (100,0%)	0,2
AVC	1 (100,0%)	1 (100,0%)	0	
Nº de transfusões				
0	41 (100,0%)	31 (100,0%)	24 (100,0%)	
1 - 3	113 (100,0%)	99 (100,0%)	29 (100,0%)	0,001
4 - 10	10 (100,0%)	10 (100,0%)	0	
> 10	4 (100,0%)	4 (100,0%)	0	
Idade média (anos) (teste de DKS)				
Episódios	11 (100,0%)	6	2 (100,0%)	0,002
Médica	11 (100,0%)	10	4 (100,0%)	

## Retenção dos pacientes no estudo



### Resultados

## Eventos clínicos

**Tabela 3: Frequência dos eventos clínicos nas duas fases do estudo**

Eventos Clínicos	Nº de eventos	
	Fase pré-HU	Tratamento com HU
Epições de dor	155	92
Torções	24	14
Inconfortos	35	21
<b>Total</b>	<b>212</b>	<b>127</b>

### Resultados

## Eventos durante a fase de medicação com HU

- Eventos clínicos**

**Tabela 4: Descrição dos eventos clínicos durante a fase de tratamento**

Idade (anos)	Gênero	Antecedentes	Complicações	Tempo de medicação (mês)	HbF pré- HU (%)	HbF pós- HU (%)
6	M	Anemia severa	Necrose avascular	5	3,4	10,2
11	M	Osteomielite	AVC	2	1,5	12,8
9	F	2 AVC	AVC	12	5,9	10,1
8	M	Anemia severa	AVC	12	1	1,8

- Eventos laboratoriais**
- Neutropénia: severa 3 e ligeira a moderada 23 casos
- Trombocitopénia: 8 casos

### Resultados

## Comparação dos parâmetros laboratoriais nas duas fases do estudo

**Tabela 5: Valores dos parâmetros laboratoriais nas duas fases do estudo**

Parâmetro laboratorial	Pré-HU		Pós-HU		p
	N	Méd.	N	Méd.	
Hemoglobina (g/dl)	215	7,3±0,9	153	7,9±0,95	<0,001
HbA1c (%)	215	7,7±0,8	144	8,8±0,9	<0,001
HbA1c (mmol/mol)	215	25,6±2,9	144	28,8±3,4	<0,001
Resistência (%)	215	10,2±0,6	153	6,9±2,8	<0,001
Leucócitos (10 <sup>9</sup> /L)	215	17,7±4,6	153	9,9±2,9	<0,001
Neutrófilos (10 <sup>9</sup> /L)	215	5,8±2,2	153	4,3±1,5	<0,001
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	215	417,6±177,5	152	409,2±122,3	<0,001
LDH (U/L)	192	498,4±188,8	156	476,6±124,8	0,229
Bilirrubina total (mg/dl)	191	1,5±0,3	156	1,1±0,3	0,223
Bilirrubina direta (mg/dl)	191	0,9±0,9	156	0,3±0,4	0,018
Urea (mg/dl)	185	24,4±18,3	154	15±6,4	0,134
Creatinina (mg/dl)	192	0,5±0,39	154	0,4±0,2	0,193
TGO (U/L)	192	34,6±19,2	156	35,9±22,3	0,814
TGP (U/L)	192	31,1±19,3	156	17,5±12,7	0,018

### Resultados

## HbF nas duas fases do estudo

- A variação média da HbF pré e pós HU foi 5,8±3,8 vs 11,9±6,1.
- Em todas as faixas etárias houve aumento significativo da HbF (p<0,0001).
- O valor médio mais alto atingido após a medicação com HU foi de 11,9% (mínimo 1,8% e máximo de 31%).

Gráfico: Variação da HbF nas duas fases do estudo

### Resultados

## Classificação dos pacientes de acordo à variação dos parâmetros laboratoriais

**Tabela 6: Classificação dos pacientes de acordo à resposta a medicação com HU**

Classificação	Frequência	%
Respondedores	81	57
Não respondedores	55	38,7
Não aderentes	6	4,2

Respondedores: aumento da HbF >5% do valor basal; não respondedores: aumento da HbF <5% do valor basal mas com variação dos parâmetros hematológicos; não aderentes: aumento da HbF <5% e sem alterações nos parâmetros hematológicos

## Conclusão

- Houve segurança e benefícios clínicos durante a medicação com Hidroxiureia
- A resposta laboratorial foi variada podendo estar relacionada com o incumprimento terapêutico ou com a presença de polimorfismos em genes que regulam a expressão da HbF.

## Agradecimentos

- FCT
- Pacientes e responsáveis legais que aceitaram participar no estudo