

---

# DOENÇAS MIELOPROLIFERATIVAS

## PAPEL DA BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR – ABHH

*Kneese ACN, Tavares RS, Simoes RS, Kelmann G, Bernardo WM*

Elaboração: 13 de setembro de 2018.

---

**AS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS (NMP) CONSTITUEM UM GRUPO DE DOENÇAS CLONAIAS DAS CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOLÓGICAS, QUE AFETAM UMA OU MAIS LINHAGENS MIELÓIDES. O PROJETO DIRETRIZES DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA (AMB) TEM O APOIO E A PARTICIPAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR (ABHH) DESDE 2012, SENDO ESTA SUA 12ª PUBLICAÇÃO. PARA COMPOR ESTA DIRETRIZ, FORAM CONVIDADOS MÉDICOS HEMATOLOGISTAS COM EXPERIÊNCIA NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PH NEGATIVAS, COM O INTUITO DE AUXILIAR O HEMATOLOGISTA EM SUA PRÁTICA CLÍNICA. FOI REALIZADA A PARTIR DA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, ATRAVÉS DO PICO, ONDE P ABORDA PACIENTES, I DE INTERVENÇÃO OU INDICADOR, C COMPARATIVO E O DESFECHO. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE CADA TEMÁTICA GEROU UM RESULTADO DE ESTUDOS AVALIADOS CRITICAMENTE E SELECIONADOS PARA RESPONDER ÀS DÚVIDAS CLÍNICAS. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DAS DIRETRIZES FORAM EXPOSTOS NO ANEXO I.**

---

## RESULTADOS

---

Foi feita uma avaliação de amostras de biopsia de medula óssea conduzida de forma independente e cega compreendendo um total de 334 pacientes (média etária de 60 anos) que apresentavam aumento significativo ou borderline nos níveis de hemoglobina. Utilizando-se dos dados clínicos e acompanhamento, identificou-se que em apenas treze pacientes (4%), a biopsia de medula óssea não conseguiu diferenciar claramente entre casos de policitemia vera (208 pacientes) e policitemias secundárias (113 pacientes)<sup>1</sup>(B).

Cento e quarenta e duas biopsias de medula óssea (média etária de 62 anos) de pacientes com diagnóstico de trombocitemia essencial de acordo com critérios do PVSG - *Polycythemia Vera Study Group* foram avaliadas utilizando a classificação da OMS, sendo classificadas da seguinte maneira: trombocitemia essencial (21%); mielofibrose idiopática grau 0 (30%); mielofibrose idiopática grau 1 (34%); mielofibrose idiopática grau 2 (10%) e trombocitemia essencial/mielofibrose idiopática (5%). Característica peculiar proliferativa dos megacariócitos foi identificada em todos os casos de trombocitemia essencial. A densidade da microcirculação e o número de células CD 34 positivo foi mais pronunciada nos casos de mielofibrose idiopática em detrimento ao observado para os casos de trombocitemia essencial<sup>2</sup>(B).

Biopsias obtidas de medula óssea de 272 pacientes com trombocitemia essencial (em estrita conformidade com os critérios diagnósticos estabelecidos pelo PVSG) e 35 pacientes com trombocitose reativa foram analisadas. Dezesesseis parâmetros morfológicos baseados na imunohistoquímica e análise semiquantitativa foram analisados. Em contraste ao diagnóstico clínico presuntivo de trombocitemia essencial, características histológicas da medula óssea revelaram grande heterogeneidade. Variáveis de impacto significativo, não identificadas no grupo controle (pacientes com trombocitose reativa), incluíram conteúdo

fibrótico, quantidade e anormalidades citológicas da poiese de megacariócitos, grau de lobulação nuclear e presença de formas gigantes. Em contraste a mielofibrose idiopática, a trombocitemia essencial foi caracterizada por proliferação acentuada da linhagem de megacariócitos sem defeitos de maturação e nenhum aumento relevante nas fibras de reticulina<sup>3</sup>(B)

Uma análise morfológica de biopsias de medula óssea foi conduzida de maneira retrospectiva em 168 pacientes com diagnóstico de trombocitemia essencial baseado nos critérios propostos pelo PVSG. O exame histopatológico revelou que pacientes podiam ser divididos em três grupos distintos: trombocitemia essencial verdadeira, trombocitemia essencial questionável e falsa trombocitemia essencial. Estes grupos foram caracterizados a partir de dados clínicos obtidos à admissão. Casos verdadeiros de trombocitemia essencial foram encontrados em 53 pacientes apresentando ou não discreta esplenomegalia, ausência de anemia relevante ou figuras leucoeritoblásticas em sangue periférico. Os outros pacientes apresentavam sinais e sintomas clínicos compatíveis com a fase pré fibrótica inicial (52 pacientes) ou mielofibrose idiopática precoce com trombocitemia essencial severa (68 pacientes). Nos casos de trombocitemia essencial verdadeira, aumento significativo da celularidade da medula óssea incluindo precursores mieloides ou aumento das fibras de reticulina não foram identificados. De maneira mais proeminente, foi identificada mudanças na poiese de megacariócitos, os quais se revelaram grandes<sup>4</sup>(B).

Outro grupo com 44 pacientes que apresentavam diagnóstico isolado de trombocitemia foram avaliados retrospectivamente e baseado no seguimento clínico e biológico, o diagnóstico de quatro pacientes em seis foi alterado, deixando de ser diagnóstico de mielofibrose inicial para mielofibrose idiopática. Apenas um diagnóstico dos 14 pacientes identificados como portadores de mielofibrose primária foi alterado. Por outro lado, o diagnóstico de trombocitemia essencial verdadeiro não foi alterado em 21 casos<sup>5</sup>(B).

Em outro estudo, biopsias de medula óssea de 127 pacientes que apresentavam diagnóstico de trombocitemia essencial foram revistas. Os critérios da OMS foram aplicados às biopsias de medula óssea por dois patologistas que reclassificaram 127 casos como 102 sendo trombocitemia essencial; 18 com diagnóstico de mielofibrose primária na fase pré fibrótica inicial e sete indivíduos com diagnóstico de mielofibrose primária fase fibrótica. Em 35% dos casos, o diagnóstico foi obtido a partir de consenso<sup>6</sup>(B).

Biopsias extraídas de base de dados de pacientes com plaquetas  $> 450 \times 10^9/L$ , sem evidência de causa reacional, estoques de ferro normais e BCR ABL1 negativo. Assim, 238 pacientes preencheram critérios como portadores de TE pelos critérios do BCSH e 232 pela OMS. O grupo do BCSH mostrou na apresentação valores significativamente maiores de desidrogenase láctica e baço mais frequentemente palpável, assim como menor sobrevida livre de piora da fibrose e pior prognóstico. Após reclassificação dos pacientes de TE identificados pelo BSCH pelos critérios da OMS identificou-se população heterogênea com 141 (59.2%) TE, 77 (32,4%) mielofibrose pré-fibrótica, 16 (6,7%) PV e 4 (1,7%) mielofibrose<sup>7</sup>(B).

Com o intuito de avaliar a inter e intrarreprodutibilidade e concordância entre achados morfológicos e clínicos, 272 biopsias, 229 de pacientes com NMP e 43 controles, de 3 serviços dinamarqueses e um sueco foram avaliados. A concordância baseada em dados morfológicos foi de 53% aumentando para 83% ao se incluir os dados clínicos. Dos 43 casos controles, 41 foram reconhecidos pelos patologistas<sup>8</sup>(B).

---

## DISCUSSÃO

---

A classificação da OMS para as neoplasias mieloproliferativas (NMPs) define a policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE) e mielofibrose primária (MFP) como entidades distintas com base nos dados clínicos, genótipo, fenótipo e achados histomorfológicos de biopsia de medula óssea<sup>9</sup>(B). No entanto, é reconhecido que estas doenças podem trasladar uma a outra fenotipicamente, apresentando ainda tendência a evolução ao longo do tempo. Desta forma, a utilização dos critérios clínicos isoladamente provou ser inadequada para o diagnóstico, destacando-se assim a importância da avaliação histológica, haja vista sua inclusão como critério na classificação da OMS<sup>7,8</sup>(B). Todavia, definições precisas entre as NMPs que apresentam trombocitemia bem como identificação dos estádios iniciais da MFP ainda são controversas, mas de grande importância dada a diferença na expectativa de vida associada a estas doenças<sup>10</sup>(B). É importante reconhecer ainda que algumas características histológicas da medula óssea podem ser determinadas com razoável reprodutibilidade, especificamente aquelas associadas com a celularidade e o grau de fibrose, no entanto, constata-se que avaliação de outras características citológicas, particularmente relacionadas à morfologia dos megacariócitos, são menos confiáveis, o que pode dificultar a validade da distinção entre as doenças com base nos critérios morfológicos subjetivos<sup>1,3,4,11,12</sup>(B).

Apreciação de estudos de base retrospectiva de pacientes inicialmente diagnosticados para TE têm demonstrado que proporção significativa não apresenta critérios histomorfológicos para este diagnóstico, sendo, portanto reclassificados para o diagnóstico de MFP pré-fibrótica. Tal fato foi analisado em série retrospectiva onde revisão de 142 biopsias de medula óssea foram conduzidas em pacientes previamente diagnosticados como portadores de TE de acordo com critérios estabelecidos pelo PVSG - *Polycythemia Vera Study Group*, onde após avaliação cautelosa e seguindo critérios estabelecidos

pela OMS se identificou que os diagnósticos de TE foram restringidos a apenas 21% dos casos, sendo os outros re-designados como sendo de MFP <sup>2</sup>(B).

Outro estudo também retrospectivo analisando a histomorfologia de biopsias de medula óssea de pacientes com diagnóstico prévio de TE pelo critério estabelecido pelo PVSG demonstrou que alguns destes casos eram na verdade casos de MFP pré-fibrótica <sup>3</sup>(B).

Em um outro estudo, com 1104 amostras de biopsia de medula óssea de pacientes com diagnóstico de TE submetidas a revisão central, 180 casos (16%) foram reclassificados como MFP, nos quais se identificou piora significativa para sobrevida ( $p=0.03$ ), transformação leucêmica ( $p=0.007$ ) e progressão da fibrose ( $p=0.019$ )<sup>13</sup>(B).

Estudo retrospectivo mais recente comparou e avaliou o impacto clínico da morfologia de medula óssea no diagnóstico de TE usando diferentes critérios de diferentes entidades. As características clinicopatológicas, prognóstico e eventos adversos durante acompanhamento de pacientes com TE foram comparadas. Partindo de uma base de dados austríaca de 626 pacientes, a biopsia de medula óssea daqueles com plaquetas  $> 450 \times 10^9/L$ , sem evidência de causa reacional, estoques de ferro normais e BCR ABL1 negativo foi revista e classificada como TE se preenchessem os critérios A1 a A3 do BSCH ou da OMS. Foram encontrados 238 pacientes e 232, respectivamente. O grupo do BSCH mostrou na apresentação valores significativamente maiores de desidrogenase láctica e baço mais frequentemente palpável, assim como menor sobrevida livre de progressão de fibrose e pior prognóstico. Após reclassificação dos pacientes de TE identificados pelo BSCH pelos critérios da OMS identificou-se população heterogênea com 141 (59,2%) TE, 77 (32,4%) mielofibrose pré-fibrótica, 16 (6,7%) PV e 4 (1,7%) mielofibrose. Os fatores A1 a A3 utilizados pelo BSCH permitem diagnóstico de TE mesmo sem a análise histomorfológica da medula óssea, mas falham em diferenciar TE de MF pré-fibrótica. A demonstração de maior clareza na

diferenciação das diversas neoplasias mieloproliferativas aplicando-se os critérios da OMS permite melhor apreciação prognóstica e indicação terapêutica<sup>11</sup>(B).

A reprodutibilidade intra e interobservador ao se utilizar as definições para NMP da OMS de 2008, além da colaboração clínica para a concordância diagnóstica foi avaliada por 3 centros dinamarqueses e um sueco. Foram revistas 272 biopsias de 229 pacientes com NMP e de 43 controles por 7 patologistas e analisado o grau de concordância baseado apenas em dados histológicos e também após associação com os dados clínicos. 20 biopsias foram distribuídas por 3 vezes para avaliar a concordância intraobservador. Houve maior consenso a respeito da celularidade, graduação de fibrose, quantificação de granulopoiese e de megacariócitos do que em relação ao tipo de grupamento, tamanho e forma dos megacariócitos. A avaliação morfológica exclusiva foi concordante em 53% dos casos e com a inclusão de dados clínicos, subiu para 83%. Houve alto grau de concordância entre os patologistas participantes na diferenciação entre NMP e as alterações histológicas reacionais<sup>14</sup>(B).

Investigou-se retrospectivamente 397 pacientes positivos para JAK2V617/Exon12 com características de medula óssea de PV segundo a OMS e os respectivos desfechos de trombose, progressão para MF, leucemia aguda e sobrevida global. O objetivo era avaliar o diagnóstico de PV também em pacientes com menores níveis de hemoglobina do que o exigido pelos critérios da OMS de 2008. Os critérios de inclusão eram a presença da mutação JAK2V617F (ou Exon12), a medida da eritropoietina sérica, nenhuma evidência de deficiência de ferro e a disponibilidade de biópsias representativas de medula óssea sem efeito de tratamento prévio. Destes, 257 (65%) preencheram os critérios OMS-2008 completos para o diagnóstico de PV, e os 140 pacientes restantes (35%) foram classificados como PV mascarada, com níveis de hemoglobina ao diagnóstico variando de 16,0 a 18,4 g / dL em homens e de 15. 0 a 16,4 g / dL em mulheres. Em todos os casos de PV mascarda, as características da biópsia de medula óssea foram consistentes com o diagnóstico de PV. Após um acompanhamento médio de 3,8 (0-29,8) e

4,5 (0-21,1) anos para PV mascarada e PV, respectivamente, o tempo para o primeiro evento trombótico foi sobreposto nos dois grupos. A sobrevida global foi pior nos pacientes com PV mascarada em comparação com PV ( $P = 0,011$ ). A mortalidade anual em PV mascarada foi quase duas vezes maior do que a PV, principalmente devido a um excesso de transformação hematológica para Mielofibrose e Leucemia Aguda<sup>15</sup>(B).

Seguindo os guidelines diagnósticos atuais da OMS, um estudo avaliou 690 com TE, dos quais 422 (61%) eram JAK2 positivos, e 397 casos com PV positivos para a mutação *JAK2V617F* ou *JAK2 exon12*, sendo 140 casos (35%) consistentes com PV mascarada (mPV). A conversão de TE para PV nessa série foi raramente documentada, ocorrendo apenas em 1% e 5% dos casos de TE JAK2 negativo e JAK2 positivo, respectivamente<sup>16</sup>(B).

Estudo promovido pelo consórcio *LeukemiaNet* avaliou o consenso e concordância inter-observador entre um painel internacional de seis hematopatologistas sobre a caracterização e reprodutibilidade das características histológicas da medula óssea utilizadas para diagnosticar neoplasias mieloproliferativas em estágio inicial, em particular a diferenciação da chamada policitemia vera mascarada (mPV) da trombocitemia essencial JAK2 positiva (ET). Foram avaliados 98 espécimes de BM de forma independente e cega, sem conhecimento de dados clínicos. Os espécimes incluíram 48 casos de mPV, 31 casos com PV evidente e 19 casos de controle. O último grupo incluiu casos de ET JAK2 positiva, mielofibrose primária, síndrome mielodisplásica e várias condições reativas. O acordo inter-avaliadores foi alto (concordância geral de 92,6%, kappa 0,812), particularmente com relação à separação de mPV de ET. Praticamente todos os casos de mPV foram corretamente classificados como PV de acordo com a morfologia da BM<sup>12</sup>(B).

## *RECOMENDAÇÃO:*

A análise histomorfológica da medula óssea baseada nos critérios da OMS é de extrema importância para a correta classificação, diagnóstico diferencial, definição prognóstica e terapêutica das NMP, sendo factível e acurada com hemopatologistas experientes, informes clínicos adequados aos patologistas e amostras de medula óssea de boa qualidade. Atenção especial é necessária para se distinguir ET de MFP Pré-Fibrótica e TE JAK2 positiva de PV mascarada, onde o prognóstico e terapia adequada são ainda mais díspares.

---

## REFERÊNCIAS

---

1. Thiele J, Kvasnicka HM, Diehl V. Bone marrow features of diagnostic impact in erythrocytosis. *Ann Hematol.* 2005;84(6):362-7. PubMed PMID: 15803315.
2. Florena AM, Tripodo C, Iannitto E, Porcasi R, Ingraio S, Franco V. Value of bone marrow biopsy in the diagnosis of essential thrombocythemia. *Haematologica.* 2004;89(8):911-9. PubMed PMID: 15339673.
3. Thiele J, Kvasnicka HM. Diagnostic differentiation of essential thrombocythaemia from thrombocythaemias associated with chronic idiopathic myelofibrosis by discriminate analysis of bone marrow features—a clinicopathological study on 272 patients. *Histol Histopathol.* 2003;18(1):93-102. PubMed PMID: 12507288.
4. Thiele J, Kvasnicka HM, Zankovich R, Diehl V. Relevance of bone marrow features in the differential diagnosis between essential thrombocythemia and early stage idiopathic myelofibrosis. *Haematologica.* 2000;85(11):1126-34. PubMed PMID: 11064463.
5. Rager O, Parrens M, Brière J, Lippert E, Milpied N, Pellegrin JL, Viillard JF. [Utility of the bone marrow biopsy in the diagnosis of essential thrombocythemia]. *Presse Med.* 2011;40(12 Pt 1):e507-15. PubMed PMID: 21737230.
6. Brousseau M, Parot-Schinkel E, Moles MP, Boyer F, Hunault M, Rousselet MC. Practical application and clinical impact of the WHO histopathological criteria on bone marrow biopsy for the diagnosis of essential thrombocythemia versus prefibrotic primary myelofibrosis. *Histopathology.* 2010;56(6):758-67. PubMed PMID: 20546341.
7. Gisslinger M, Jeryczynski J, Gisslinger B, Wölfler A, Burgstaller S, Buxhofer-Ausch V, Schalling M, Krauth M-T, Schiefer A-I, Kornauth C, ISimonitsch-Klupp I, Beham-Schmid C, Müllauer L and Thielle J. Clinical impact of bone marrow morphology for the diagnosis of essential thrombocythemia: comparison between the BCSH and the WHO criteria. *Leukemia* (2016) 30, 1126–1132. PubMed PMID:26710883.
8. Madelung AB, Bondo H, Stamp I, Loevgreen P, Nielsen SL, Falensteen A et al. World Health Organization-defined classification of myeloproliferative Neoplasms: morphological reproducibility and clinical correlations--the Danish experience. *Am J Hematol* 2013; 88: 1012–1016.
9. Swerdlow, S. H. et al. (eds). WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed, (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2017).
10. Thiele J, Kvasnicka HM. Chronic myeloproliferative disorders with thrombocythemia: a comparative study of two classification systems (PVSG, WHO) on 839 patients. *Ann Hematol.* 2003;82(3):148-52. PubMed PMID: 12634946.
11. Wilkins BS, Erber WN, Bareford D, Buck G, Wheatley K, East CL, Paul B, Harrison CN, Green AR, Campbell PJ. Bone marrow pathology in essential thrombocythemia: interobserver reliability and utility for identifying disease subtypes. *Blood.* 2008;111(1):60-70. PubMed PMID: 17885079.
12. Kvasnicka HM, Orazi A, Thiele J, Barosi G, Bueso-Ramos CE, Vannucchi AM, Hasserjian RP, Kiladjan JJ, Gianelli U, Silver R, Mughal TI, Barbui T. European LeukemiaNet study on the reproducibility of bone marrow features in masked polycythemia vera and differentiation from essential thrombocythemia. *Am J Hematol.* 2017 Oct;92(10):1062-1067.

13. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Ruggeri M, et al. Survival and disease progression in essential thrombocythemia are significantly influenced by accurate morphologic diagnosis: an international study. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 10; 29(23):3179-84. PMID: 21747083.
14. Madelung AB, Bondo H, Stamp I, Loevgreen P, Nielsen SL, Falensteen A et al. World Health Organization-defined classification of myeloproliferative Neoplasms: morphological reproducibility and clinical correlations--the Danish experience. *Am J Hematol* 2013; 88: 1012–1016.
15. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Carobbio A, Rumi E, Luigia Randi M, Betozzi I, Vannucchi AM, Pieri L, Carrai V, Gisslinger B, Müllauer L, Ruggeri M, Rambaldi A, Tefferi A. Masked polycythemia vera (mPV): results of an international study. *Am J Hematol*. 2014 Jan;89(1):52-4.
16. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, Vannucchi AM, Tefferi A. The rate of transformation from JAK2-mutated ET to PV is influenced by an accurate WHO-defined clinico morphological diagnosis. *Leukemia*. 2015 Apr;29(4):992-3.
17. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: [http://cebmr2.ox.ac.uk/docs/old\\_levels.htm](http://cebmr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm)
18. 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.
19. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
20. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

---

## ANEXO I

---

### 1. Dúvida Clínica

Qual o papel da biopsia de medula óssea no diagnóstico da mielofibrose, policitemia vera e trombocitemia?

### 2. Critérios de elegibilidade

Os principais motivos de exclusão foram: não respondiam ao PICO e desfechos intermediários.

Sem limite de período consultado.

Estudos nas línguas portuguesa, inglesa, espanhola.

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos e ensaios clínicos controlados randomizados fases I e II, a principio, foram excluídos da avaliação.

<b>P:</b> Mielofibrose, policitemia Vera, trombocitemia essencial
<b>I:</b> Biopsia de medula óssea
<b>C:</b>
<b>O:</b>

### 3. Busca de Artigos

#### 3.1. Bases de Dados

A base de informação científica consultada foi Medline (via PubMed) e busca manual.

- (essential thrombocythemia OR essential thrombocythaemia OR thrombocytosis OR polycythemia OR polycythaemia OR erythrocytosis OR myelofibrosis OR aleukemic megakaryocytic myelosis OR myeloid metaplasia OR osteomyelofibrosis OR myelosclerosis) AND (bone marrow) AND (diagnosis/broad[filter] OR comparative study OR evaluation study). N = 2179

### 4. Avaliação Crítica

#### 4.1. Relevância – importância clínica

Estas Diretrizes foram preparadas elaborando-se uma série de perguntas de relevância sobre o diagnóstico e tratamento adequado das doenças mieloproliferativas.

#### 4.2. Confiabilidade – Validade interna

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão, separando-se por fim os trabalhos com potencial relevância. Quando o título e o resumo não fossem esclarecedores, buscou-se o artigo na íntegra. Somente os trabalhos cujos textos completos encontravam-se disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

#### 4.3. Aplicação dos resultados – Validade externa

O nível de Evidência Científica foi classificado por tipo de estudo segundo Oxford<sup>17</sup> (tabela 01).

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos / estudos não controlados.
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

**Tabela 01: Grau de recomendação e força de evidência**

A evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (Tabela 02). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD<sup>18</sup>, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (Tabela 03), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE<sup>19</sup>, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

Dados do estudo Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Cálculo da amostra Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	Pacientes Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	Seguimento dos pacientes Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento Intervenção, controle e cegamento	Análise Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Resultado Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

**Tabela 02 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados**

Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos)	Definição da exposição (máx. 1 ponto)	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (máx. 1 ponto)	Comparabilidade de na base do desenho ou da análise (máx. 2 pontos)	Avaliação do desfecho (máx. 1 ponto)	Tempo apropriado de seguimento (máx. 2 pontos)	Escore e nível da evidência
---	--	---	--	---	---	-----------------------------

**Tabela 03 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes**

## 5. Método de Extração e Análise dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (tabela 04).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

**Tabela 04 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo**

## 6. Aplicação da evidencia – Recomendação

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

A evidência disponível seguirá alguns princípios de exposição:

- Será pelo desfecho;
- Terá como componentes: o número de pacientes, o tipo de comparação, a magnitude e a precisão (desvio padrão e IC95%).

A síntese global será elaborada considerando a evidência descrita e terá a sua força estimada (Oxford<sup>17</sup>/GRADE<sup>20</sup>) em 1b e 1c (graus A) ou forte e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca.

## **7. Conflito de interesse**

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

## **8. Declaração final**

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.



## APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES