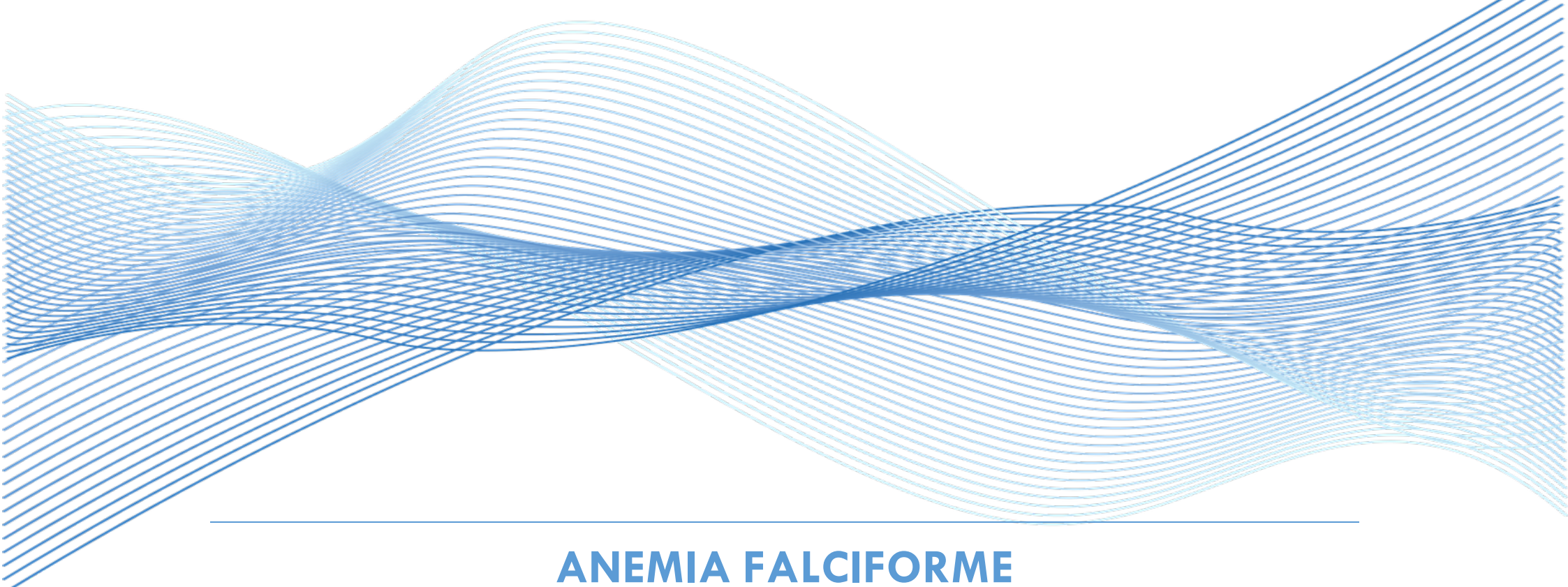




ANEMIA FALCIFORME

DOPPLER TRANSCRANIANO NA PREVENÇÃO DE AVC

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR – ABHH

Loggetto SR, Braga JAP, Veríssimo MPA, Caçado RD, Saad STO, Simões RS, Bernardo WM.

Elaboração: 02 de janeiro de 2018.

A DOENÇA FALCIFORME (DF) ENGLOBA GRUPO DE HEMOGLOBINOPATIAS CRÔNICAS HEREDITÁRIAS, NAS QUAIS AS PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES DA DOENÇA ESTÃO RELACIONADAS COM FENÔMENOS DE VASO-OCCLUSÃO SENDO QUE UMA DAS COMPLICAÇÕES MAIS GRAVES DA DF É O ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É REUNIR INFORMAÇÕES EM MEDICINA PARA PADRONIZAR A CONDUTA, A FIM DE AJUDAR NA TOMADA DE DECISÕES DURANTE O TRATAMENTO. COMO DESFECHO FOI AVALIADA A PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE EPISÓDIOS DE AVC. FOI REALIZADA A PARTIR DA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, RECUPERANDO 246 TRABALHOS, SENDO QUE DESTES 12 FORAM SELECIONADOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA: HÁ EVIDÊNCIAS DE QUE O DOPPLER TRANSCRANIANO DEVE SER REALIZADO EM TODOS OS PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME PARA PREVENÇÃO PRIMÁRIA DE EPISÓDIO DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL? OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme engloba um grupo de hemoglobinopatias crônicas hereditárias de herança autossômica recessiva, associadas a substituição de uma única base nitrogenada na região codificante β^A da hemoglobina que leva a substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia β^A ($\beta 6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Val}$) originando a hemoglobina variante S ($\text{HbS} \rightarrow \alpha_2\beta_2^S$). As doenças falciformes mais frequentes são a anemia falciforme (homozigose da HbS - HbSS), a S β -talassemia e as duplas heterozigoses, (doença SC - HbSC e doença SD - HbSD). As principais manifestações clínicas da doença estão relacionadas a anemia e aos fenômenos de vaso-oclusão causados pela polimerização da HbS, processo dependente da concentração intracelular de HbS, temperatura, associação com outras hemoglobinas e tensão de oxigênio. Uma das complicações mais graves da anemia falciforme é o acidente vascular cerebral que ocorre principalmente por dois mecanismos: vasculopatia oclusiva pela proliferação da íntima e das células musculares lisas na parede das artérias e agregação das células falciformes. No entanto, a base fisiopatológica não se encontra completamente estabelecida.¹(D)

Estudos têm sido conduzidos para identificação dos fatores de risco concorrentes para a doença cerebrovascular, sendo que a detecção alterada da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral em segmentos arteriais do polígono de Willis pelo DTC tem se confirmado como o maior fator de risco para o desenvolvimento de AVC isquêmico.²(D)³⁻⁵(B)

RESULTADOS

Com o intuito de determinar a sensibilidade e especificidade do DTC na detecção de lesões arteriais intracranianas significativas, caracterizadas como redução do diâmetro do lúmen vascular igual ou maior a 50%, 33 pacientes com diagnóstico de anemia falciforme (HbSS) foram submetidos ao DTC e a angiografia cerebral. De um total de 34 exames realizados, o DTC detectou anormalidades significativas em 26 de 29 pacientes, mostrando valores de sensibilidade e especificidade de 90% e 100%, respectivamente.³(B)

Em estudo observacional, autores avaliaram de maneira prospectiva a velocidade do fluxo sanguíneo cerebral por meio do DTC em crianças e adolescentes (três a 18 anos de idade) com anemia falciforme (HbSS). Os resultados foram classificados como normais ou anormais com base na maior velocidade de fluxo na artéria cerebral média (a velocidade anormal foi definida como fluxo igual ou maior a 170 cm/s). O desfecho final foi a ocorrência de AVC clinicamente diagnosticado. Neste estudo, que apresentou seguimento médio de 29 meses, 283 exames de DTC foram realizados em 190 pacientes, sendo que o AVC isquêmico foi diagnosticado em sete pacientes. Em 23 pacientes, os resultados dos exames de DTC eram anormais. Seis dos sete acidentes vasculares cerebrais (85%) ocorreram entre os 23 pacientes que apresentaram resultados anormais ao DTC ($p < 0,00001$ por teste exato de Fisher).⁶(A)

Extensão do estudo observacional publicado em 1992 por Adams e colaboradores⁹(A) incluiu mais 125 pacientes com doença falciforme (HbSS ou HbSβ⁰). Neste estudo, foi possível verificar que 40% (10/25) dos pacientes que apresentavam velocidade média máxima do fluxo sanguíneo cerebral maior ou igual a 200 cm/s apresentaram AVC em detrimento a ocorrência de apenas 2% de AVC (7/290) para aqueles que apresentavam ao DTC velocidade média máxima do fluxo sanguíneo cerebral inferior a 200 cm/s.⁷(A)

O estudo STOP - *Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Disease* testou a hipótese de que transfusões periódicas de concentrado de hemácias para reduzir a HbS abaixo de 30% poderiam diminuir o risco de AVC em pacientes com DTC anormal. Este ensaio clínico multicêntrico randomizado avaliou a incidência de AVC (isquêmico ou hemorrágico) em 130 crianças com doença falciforme (HbSS ou HbSβ⁰), de dois a 16 anos e idade média de 8,3±3,3 anos, com dois DTC alterados (velocidade média do fluxo sanguíneo da artéria carótida interna ou carótida média ≥ 200 cm/s) e sem antecedente de AVC. Um braço do estudo (n=63) foi mantido em regime de transfusão crônica de concentrado de hemácias e o outro braço ficou em tratamento padrão (n=67); uso do ácido fólico e transfusões quando necessário). O objetivo da transfusão crônica de hemácias foi manter níveis de hemoglobina S abaixo de 30%. Ao final do seguimento (média de 19,6 ±6,5 meses), foi possível verificar a ocorrência de dez infartos cerebrais e um caso de AVC hemorrágico no grupo mantido sob cuidados padrão, em comparação com apenas um evento (AVC isquêmico) identificado no grupo randomizado para tratamento com transfusão de concentrado de hemácias. Confirmando, o DTC é um exame importante para a identificação das crianças com doença falciforme (HbSS ou HbSβ⁰) com maior risco de AVC, devendo ser realizado anualmente entre dois e 16 anos de idade.⁸(A)

O estudo STOP II - *Optimizing Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia* - em indivíduos com doença falciforme (HbSS ou HbSβ⁰) e DTC anormal teve como objetivo avaliar se, após pelo menos 30 meses de regime transfusional crônico, seria seguro parar as transfusões se houvesse conversão do DTC para velocidade normal. Foram incluídos 79 pacientes cujo DTC voltou ao normal, sendo 41 no braço sem transfusões e 38 no braço com transfusões. O estudo foi interrompido precocemente porque, no grupo sem transfusão, 14 pacientes voltaram a ter resultado do DTC como alto risco para AVC e duas crianças evoluíram com AVC após média de $4,5 \pm 2,6$ meses (variação de 2,1 a 10,1) da última transfusão. Todas as crianças recebendo tratamento transfusional continuaram com o DTC normal, confirmando a hipótese de que o DTC anormal é fator preditivo para o risco aumentado de AVC na doença falciforme (HbSS ou HbSβ⁰) e de que a parada do tratamento com as transfusões de concentrado de hemácias tem alto índice de reversão para velocidades anormais do DTC.⁹(A)

A avaliação com o DTC foi desfecho secundário analisado pelo Baby-HUG Trial - *Hydroxyurea to Prevent Organ Damage in Children With Sickle Cell Anemia*. À entrada do estudo 192 lactentes, com idade entre sete a 17 meses, foram rastreados pelo DTC e nenhum apresentou risco elevado de AVC. Apenas quatro pacientes exibiram velocidade média máxima com valores condicionais (entre 170 a 199 cm/s). O estudo da correlação demonstrou que a velocidade média máxima do fluxo sanguíneo cerebral aumenta com a idade do paciente, com a maior taxa absoluta de reticulócitos e com menores valores de hemoglobina. Os valores de DTC utilizados neste estudo foram os mesmos do estudo STOP que foi realizado em crianças com doença falciforme (HbSS ou HbSβ⁰) entre dois e 16 anos, de modo que se faz necessário outro estudo para validação do valor normal de DTC na faixa etária com menores de dois anos de idade.¹⁰(B)

Segundo a Diretriz Brasileira para o DTC em crianças e adolescentes com doença falciforme, as recomendações para a frequência do DTC nesses pacientes depende do resultado obtido em cada exame (Tabela 1).¹¹(D)

TABELA 1. RECOMENDAÇÕES DE PERIODICIDADE DO DTC

Resultado do DTC	VFSC (cm/s)	Periodicidade do exame
Ausência de janela	---	Utilizar outro recurso de imagem para analisar evento cerebrovascular
Dificuldade técnica por falta de cooperação	---	Repetir a cada 3 meses. Recomenda-se a avaliação por outro examinador
Baixa VFSC	< 70	Repetir após 1 mês
Normal	< 170	Repetir anualmente
Condicional baixo	170-184	Repetir a cada 3 meses. No caso de resultados subsequentes normais, deve-se adotar a conduta do grupo normal
Condicional alto	185-199	Repetir após 1 mês: - Se resultado condicional baixo, repetir após 3 meses. - Se dois exames alterados como condicional alto, recomenda-se discutir risco de AVC e considerar regime transfusional crônico.
Anormal	≥200-219	Repetir após 1 mês: - Caso o valor se mantenha ≥ 200 cm/s, recomenda-se discutir o risco de AVC e considerar regime transfusional crônico. - Se resultado diminuir para condicional alto, repetir em 1 mês - Se resultado diminuir para condicional baixo, repetir em 3 meses - Se resultado normal, repetir em 1 ano
Anormal	≥ 220	Discutir risco iminente de AVC e considerar regime transfusional crônico

DTC = Doppler Transcraniano; VFSC = velocidade de fluxo sanguíneo cerebral; AVC = acidente vascular cerebral. Adaptado de Lobo CL e cols., 2011.¹¹(D)

SÍNTESE GLOBAL DA EVIDÊNCIA

Os AVC são causa significativa de morbimortalidade em indivíduos com doença falciforme. A base fisiopatológica para ocorrência do AVC ainda não se encontra completamente elucidada, estando provavelmente implicados múltiplos fatores. A vasculopatia com estenose dos grandes vasos cerebrais do polígono de Willis, parte distal da artéria carótida interna e regiões proximais das artérias cerebrais médias e anteriores, é responsável pela maioria dos eventos agudos.²(D)³⁻⁵(B)

O DTC é método de imagem não invasivo, portátil e relativamente barato, que utiliza áreas específicas da calota craniana (janelas acústicas) para acessar a circulação arterial intracraniana medindo as velocidades de fluxo sanguíneo cerebral nas artérias basais. Diferentemente da angiografia, considerado exame padrão-ouro, é menos invasivo e não apresenta riscos de complicações. Em 1992, Adams e colaboradores foram os primeiros pesquisadores a estabelecer a acurácia do DTC na avaliação do risco de AVC isquêmico em crianças assintomáticas com doença falciforme, seguindo-se outros trabalhos sobre o assunto.³(B)⁶⁻⁹(A)

As pesquisas que resultaram na evidência da necessidade de realizar o DTC em todos os pacientes entre dois e 16 anos de idade com doença falciforme (HbSS ou HbSβ⁰) para prevenção primária de episódio de AVC mostraram que:

- O DTC em comparação a angiografia cerebral tem sensibilidade e especificidade de 90% e 100%, respectivamente.⁶(B)
- A velocidade média máxima da artéria cerebral média identificada como normal para estes pacientes é < 170 cm/s; risco intermediário (condicional) para AVC ocorre com velocidade entre 170 e 199 cm/s; e risco elevado de AVC ocorre com a velocidade ≥ 200 cm/s.⁹⁻¹¹(A)

- O estudo **STOP - *Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Disease***, demonstrou, em pacientes entre dois e 16 anos de idade, a indicação absoluta de transfusão de concentrado de hemácias crônica quando a velocidade média máxima da artéria cerebral média for ≥ 200 cm/s confirmada por duas medidas.⁸(A)
- O estudo **STOP II - *Optimizing Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia*** demonstrou que parar o tratamento com as transfusões de concentrado de hemácias tem alto índice de reversão para velocidades anormais do DTC.⁹(A)
- O estudo **Baby-HUG Trial - *Hydroxyurea to Prevent Organ Damage in Children With Sickle Cell Anemia*** teve como um dos desfechos secundários que a velocidade média máxima do fluxo sanguíneo cerebral aumenta com a idade do paciente, com a maior taxa absoluta de reticulócitos e com menores valores de hemoglobina, porém mais estudos são necessários para definir os valores normais do DTC em crianças menores de dois anos de idade.¹⁰(B)

RECOMENDAÇÃO:

O AVC é uma das mais graves complicações da doença falciforme. O melhor fator preditivo é a detecção do aumento da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, por meio da velocidade média máxima da artéria cerebral média obtida pelo DTC. A recomendação é que o DTC seja utilizado (a velocidade do DTC maior ou igual a 200 cm/s) na indicação da transfusão crônica de hemácias para prevenção primária de AVC em pacientes com diagnóstico de doença falciforme (HbSS ou HbS β^0) e idade entre dois e 16 anos.

REFERÊNCIAS

1. Braga JA, Loggetto SR, Campanaro CM, Lyra IM, Viana MB, Anjos AC, et al. Doença falciforme. In: Loggetto SR, Braga JA, Tone LG, editors. Hematologia e Hemoterapia Pediátrica. São Paulo: Atheneu; 2014. p. 139–62
2. Wang WC. The pathophysiology, prevention, and treatment of stroke in sickle cell disease. Curr Opin Hematol. 2007;14(3):191-7. Review. PubMed PMID: 17414206.
3. Adams RJ, Nichols FT, Figueroa R, McKie V, Lott T. Transcranial Doppler correlation with cerebral angiography in sickle cell disease. Stroke. 1992;23(8):1073-7. PubMed PMID: 1636180.
4. Seibert JJ, Miller SF, Kirby RS, Becton DL, James CA, Glasier CM, Wilson AR, Kinder DL, Berry DH. Cerebrovascular disease in symptomatic and asymptomatic patients with sickle cell anemia: screening with duplex transcranial Doppler US--correlation with MR imaging and MR angiography. Radiology. 1993;189(2):457-66. PubMed PMID: 8105505.
5. Verlhac S, Bernaudin F, Tortrat D, Brugieres P, Mage K, Gaston A, Reinert P. Detection of cerebrovascular disease in patients with sickle cell disease using transcranial Doppler sonography: correlation with MRI, MRA and conventional angiography. Pediatr Radiol. 1995;25 Suppl 1:S14-9. PubMed PMID: 8577507.
6. Adams R, McKie V, Nichols F, Carl E, Zhang DL, McKie K, Figueroa R, Litaker M, Thompson W, Hess D. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. N Engl J Med. 1992;326(9):605-10. PubMed PMID: 1734251.
7. Adams RJ, McKie VC, Carl EM, Nichols FT, Perry R, Brock K, McKie K, Figueroa R, Litaker M, Weiner S, Brambilla D. Long-term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler. Ann Neurol. 1997;42(5):699-704. PubMed PMID: 9392568.
8. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, Abboud M, Gallagher D, Kutlar A, Nichols FT, Bonds DR, Brambilla D. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. N Engl J Med. 1998;339(1):5-11. PubMed PMID: 9647873.
9. Adams RJ, Brambilla D; Optimizing Primary Stroke Prevention in Sickle Cell Anemia (STOP 2) Trial Investigators. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. N Engl J Med. 2005 Dec 29;353(26):2769-78. PubMed PMID: 16382063.

10. Pavlakakis SG, Rees RC, Huang X, Brown RC, Casella JF, Iyer RV, Kalpatthi R, Luden J, Miller ST, Rogers ZR, Thornburg CD, Wang WC, Adams RJ; BABY HUG Investigators. Transcranial doppler ultrasonography (TCD) in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(2):256-9. PubMed PMID: 19813252.
11. Lobo CL, Cançado RD, Leite AC, Dos Anjos AC, Pinto AC, Matta AP, et al. Brazilian Guidelines for transcranial doppler in children and adolescents with sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(1):43-8. doi: 10.5581/1516-8484.20110014. PubMed PMID: 23284243; PubMed Central PMCID: PMC3521435.
12. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm
13. 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.
14. 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
15. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Há evidências de que o doppler transcraniano deve ser realizado em todos os pacientes com doença falciforme para prevenção primária de episódio de acidente vascular cerebral?

2. Critérios de elegibilidade

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

Estudos comparativos observacionais (coorte e/ou antes e depois).

Estudos comparativos experimentais (ensaio clínico).

Sem limite de período consultado.

Estudos nas línguas portuguesa, inglesa, espanhola e francesa.

3. Busca de Artigos

3.1. Bases de Dados

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

3.2. Identificação de descritores

P	Paciente com doença falciforme, HbSS ou HbSβ0
I	Doppler transcraniano
C	
O	Prevenção primária de acidente vascular cerebral

3.3. Estratégia de Pesquisa

- Busca de evidências feita nas principais bases científicas: MEDLINE PubMed, Lilacs, SciELO, Embase, Biblioteca Cochrane, Premedline via OVID
- Medline – (Sickle cell anemia AND Ultrasonography, Doppler, Transcranial).
- Busca manual – Referência das referências, revisões e guidelines.

4. Avaliação Crítica

4.1. Relevância – importância clínica

Essas diretrizes foram preparadas por meio de uma pergunta clinicamente relevante relacionada à prevenção primária do acidente vascular cerebral (AVC) na doença falciforme com o exame doppler transcraniano (DTC) a fim de reunir informações em medicina para padronizar a conduta, a fim de ajudar na tomada de decisões durante o tratamento.

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 Oxford¹² (tabela 02).

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 02: 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 3). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD¹³, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore $\geq$ 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 4), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE¹⁴, 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 3 - 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 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 4 - 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 5).

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

Tabela 5 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

6. Resultados

Trabalhos recuperados (01/2018)

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	246

Tabela 6 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica

7. 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 (Oxford¹²/GRADE¹⁵) em 1b e 1c (graus A) ou forte e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca.

8. Conflito de interesse

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

9. 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