
HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

TERAPIA MINIMAMENTE INVASIVA

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA

NUNES RLV, ANTUNES AA, SILVINATO A, BERNARDO WM.

ELABORAÇÃO: 07 DE MAIO DE 2018.

** ESTA DIRETRIZ SUBSTITUI A VERSÃO ANTERIOR DESENVOLVIDA .*

OS PROCEDIMENTOS MINIMAMENTE INVASIVOS (PMIs) PARA O TRATAMENTO DOS SINTOMAS DA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA (HPB) APRESENTAM-SE COMO TÉCNICAS ATRAENTES DEVIDO À SUA FACILIDADE DE REALIZAÇÃO E POSSIBILIDADE DE TRATAMENTO AMBULATORIAL. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É APRESENTAR RECOMENDAÇÕES QUE POSSAM AUXILIAR NA TOMADA DE DECISÃO, FRENTE A PACIENTES COM HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA E INDICAÇÃO DAS DIFERENTES TERAPIAS MINIMAMENTE INVASIVAS. PARA ISSO, FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, COM OS DESCRITORES DE ACORDO COM O PICO: PACIENTE COM HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA, TERAPIA MINIMAMENTE INVASIVA, DESFECHO CLÍNICO E EVENTOS ADVERSOS. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, CENTRAL COCHRANE E LILACS VIA BVS, FORAM RECUPERADOS 1007 TRABALHOS, SENDO QUE DESTES 16 FORAM SELECIONADOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS DO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

Os procedimentos minimamente invasivos (PMIs) para o tratamento dos sintomas da Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) apresentam-se como técnicas atraentes, devido à sua facilidade de realização e possibilidade de tratamento ambulatorial. O desenvolvimento de procedimentos minimamente invasivos mais recentes busca novas abordagens que rivalizem com a metodologia padrão, proporcionando idealmente uma terapia eficaz e com menos efeitos adversos. Do ponto de vista dos pacientes, um PMI bem sucedido proporcionaria: boa tolerabilidade, alívio rápido e duradouro dos sintomas, curto tempo de recuperação com rápido retorno às atividades cotidianas, eventos adversos mínimos e acessibilidade. Como muitos homens descontinuam a terapia medicamentosa, mas destes, proporcionalmente, poucos procuram a cirurgia, há uma grande necessidade médica de um tratamento efetivo que seja menos invasivo que a cirurgia tradicional, reduzindo o risco de iminente disfunção vesical.

RESULTADOS

QUAL A EFICÁCIA E SEGURANÇA DAS DIFERENTES TERAPIAS MINIMAMENTE INVASIVAS NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS DO TRATO URINÁRIO BAIXO NA HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA?

1. Termoterapia transuretral com microondas (TUMT)

Na TUMT a emissão de radiação de microondas através de uma antena intrauretral proporciona calor para o interior da próstata, o que leva à destruição tecidual, apoptose e denervação de receptores α , reduzindo, assim, a obstrução infravesical decorrente¹ (A).

Uma revisão sistemática (RS) com metanálise incluindo 15 ensaios clínicos randomizados (ECRs) avaliou a TUMT em 1.585 pacientes com HPB sintomática com um seguimento entre 3-60 meses. Comparando a TUMT com a termoterapia "sham" (do inglês "simulada"), a TUMT reduziu o escore da gravidade dos sintomas clínicos medidos pelo *International Prostate Symptom Score* (IPSS) [diferença média ponderada [WMD] -5,15, IC95% -6,04 a -4,26] na análise de 4 estudos com 482 pacientes e aumentou o fluxo urinário máximo ($Q_{\text{máx}}$) [WMD 2,01 mL/s, IC95% 0,85-3,16 mL/s] na análise de 6 ensaios com 643 pacientes. A TUMT também apresentou melhora significativa do IPSS (WMD -4,20; IC 95% -3,15 a -5,25) e do $Q_{\text{máx}}$ (WMD 2,30 ml/s, IC 95% 1,47 a 3,13) na comparação com alfa-bloqueadores (em um estudo com 103 pacientes). Esta RS também constatou que a ressecção transuretral da próstata (RTUP) foi melhor para o $Q_{\text{máx}}$ (119% vs. 70%) e que estes pacientes

(1/100 pessoas/ano) foram menos propensos a necessitar de retratamento em relação aos pacientes tratados com TUMT (8/100 pessoas anos). Em comparação à RTUP, a TUMT foi associada à diminuição dos riscos de ejaculação retrógrada, tratamento de estenoses, hematúria, transfusões de sangue e síndrome da ressecção transuretral, mas aumentou os riscos de disúria, retenção urinária e retratamento dos sintomas de HPB. Nenhum estudo avaliou os efeitos da duração dos sintomas, características do paciente, níveis de antígeno prostático específico ou volume da próstata na resposta ao tratamento²(A).

A TUMT é um procedimento ambulatorial e uma alternativa para pacientes idosos com comorbidades que apresentam risco anestesiológico e/ou cirúrgico elevado ou são inaptos ao tratamento invasivo^{1,2}(A)

2. Ablação transuretral prostática com agulha (TUNA)

Na TUNA é fornecido um baixo nível de energia de radiofrequência para a próstata por meio de agulhas transuretrais inseridas até o parênquima prostático.

Uma RS com metanálise de 35 estudos de baixa qualidade , dos quais apenas 9 (26%) eram comparativos, mostrou que a TUNA melhora significativamente o IPSS e o Q_{max} em relação à linha de base. Entretanto, em comparação à RTU, essas melhoras foram significativamente menores em doze meses (diferença da média [DM] de 4,7 para IPSS e 5,9 mL/s para Q_{max}). A TUNA esteve associada a uma maior taxa de retratamento (análise de 17 estudos não comparativos), com acompanhamento médio não relatado (odds ratio [OR] 7,44, IC 95% 2,47-22,43) e menor taxa de complicações (OR 0,14; IC95% 0,05 - 0,14)³(B).

Na comparação com a RTUP, a TUNA está associada a menor prevalência de eventos adversos, incluindo hematuria leve, infecções do trato urinário, estenose uretral, incontinência urinária, disfunção erétil e distúrbios da ejaculação⁴ **(A)**

A TUNA não é adequada para próstatas > 75 mL ou obstrução isolada do colo vesical. Além disso, a TUNA não pode, efetivamente, tratar o lobo mediano⁵ **(D)**.

3. Stent prostático

Os stents prostáticos foram projetados principalmente como uma alternativa ao cateterismo vesical de demora em pacientes sem condições clínicas para o procedimento cirúrgico; entretanto, também foram avaliados como uma opção de tratamento primário em pacientes sem comorbidades significativas. O uso de stents requer musculatura detrusora com bom funcionamento⁶ **(A)**. Os stents permanentes são biocompatíveis, permitindo a epiteliação. Os stents temporários não são epiteliazáveis e podem ser bioestáveis ou biodegradáveis⁷ **(D)**.

Não existem estudos que comparem uso de stents com outros tratamentos ou "sham", apenas um ECR comparou duas versões de um stent temporário em pacientes com obstrução prostática benigna (OPB)⁸ **(B)**.

Uma RS com 20 séries de casos avaliou a colocação do stent uretral permanente biocompatível e reepiteliazável, em 990 pacientes com HBP. Quatorze estudos incluíram apenas pacientes de alto risco cirúrgico. Estes estudos relataram melhoras relevantes nos sintomas e no Qmax. Os dados combinados com pacientes dependentes de cateter mostraram que 84% dos pacientes (148/176) recuperaram a capacidade de micção após o tratamento. Em 606 pacientes avaliados, um total de 104 stents (16%) falhou em um ano e a migração foi a causa mais comum de fracasso (38 stents ou 37%). A maioria dos pacientes

apresentou dor perineal ou sintomas de irritação miccional após a colocação do stent. Portanto, 1 de cada 6 pacientes tiveram o stent removido dentro de um ano devido a complicações e o acompanhamento inadequado impediu conclusões sobre a durabilidade do stent além de 1 ano⁹ (C).

Outra RS incluiu dados de 14 séries de casos e avaliou a eficácia do stent prostático metálico autoexpansível, não epitelizável, em 839 pacientes de alto risco cirúrgico com HBP. A maioria dos estudos era de baixa qualidade e com um seguimento inadequado. Cinco estudos relataram redução no IPSS de 11 a 19 pontos após a inserção do stent. Todos os sete estudos que avaliaram $Q_{máx}$, mostraram aumento de sua taxa (3-11 mL/s), e os quatro que descreveram volumes residuais pós miccionais apresentaram redução do $Q_{máx}$ ¹⁰ (C).

Os stents temporários podem fornecer alívio em curto prazo dos sintomas do trato urinário inferior, secundários à OPB, em pacientes temporariamente impróprios para cirurgia ou após tratamento minimamente invasivo⁷ (C).

4. Lift de Uretra Prostática (PUL)

O "*Prostatic Urethral Lift*" (PUL) é um tratamento minimamente invasivo realizado através de cistoscopia sob anestesia local associada a sedação, ou geral. O PUL consiste num fio de sutura não absorvível com feixes metálicos em cada extremidade que atuam como âncoras. É implantado transfixando os lobos laterais da próstata onde uma extremidade é locada externamente na cápsula e a outra no interior do adenoma. Ele atua comprimindo os lobos laterais ampliando o lúmen da uretra obstruída. A meta do procedimento é criar uma luz contínua do colo vesical ao verumontano.

Em um ECR, 206 pacientes com pelo menos 50 anos de idade, com índice AUASI (*American Urological Association Symptom Index*) 13 ou maior, $Q_{\text{máx}} \leq 12$ mL/s e próstata de 30 a 80 cc, foram randomizados 2:1 para o lift de uretra prostática (N=140) ou procedimento simulado (N=66). O desfecho primário avaliado foi a comparação da redução do AUASI aos 3 meses. Os pacientes do grupo PUL foram acompanhados até 1 ano e avaliados quanto aos sintomas do trato urinário inferior, fluxo urinário máximo, qualidade de vida e função sexual. Aos três meses de seguimento, no grupo PUL houve redução de 50% em relação ao escore inicial do AUASI (22,1 para 11,0 pontos – $p < 0,001$), que permaneceu estável até os doze meses¹¹ **(A)**.

A mudança do AUASI foi 88% maior para o grupo PUL do que no controle sham. Também o $Q_{\text{máx}}$ aumentou significativamente de 8,1 para 12,4 mL/s em relação ao valor basal em três meses e este resultado ainda se manteve em doze meses ($p < 0,001$). A diferença para $Q_{\text{máx}}$ entre os dois grupos foi favorável ao PUL e apresentou significância estatística ($p = 0,005$). Não houve diferença entre os dois grupos em relação ao volume residual pós miccional ($p = 0,30$)¹¹ **(A)**.

Uma análise de 3 anos deste estudo mostrou uma melhora média a partir da linha de base significativa para o IPSS total (41,1%), qualidade de vida (48,8%), $Q_{\text{máx}}$ (53,1%) e IPSS. A melhora sintomática foi independente do tamanho da próstata. Não houve eventos "de novo" de disfunção ejaculatória ou erétil e todas as avaliações da função sexual mostraram estabilidade ou melhora média após o PUL. Quinze dos 140 pacientes do grupo PUL (10%) necessitaram de reintervenção por falha no tratamento até 3 anos¹² **(A)**.

Outro ECR comparou PUL com RTUP randomizando 80 pacientes com sintomas do trato urinário inferior secundários a HBP (45 PUL, 35 RTUP). Em doze meses, a melhora do IPSS foi de -11,4 para o PUL e de -15,4 para a RTUP ($p = 0,05$). Não houve ejaculação retrógrada entre os pacientes com PUL, enquanto 40% dos pacientes do grupo RTUP perderam a

capacidade de ejacular ($p < 0,0001$). A recuperação cirúrgica foi medida utilizando um instrumento validado e confirmou que a qualidade da recuperação foi superior com PUL ($p < 0,01$). O aumento do $Q_{\text{máx}}$ foi maior no grupo RTU ($+13,7 \pm 10,4$ mL/s) na comparação com PUL ($4,0 \pm 4,8$ mL/s) após 12 meses do procedimento¹³ **(B)**.

Uma metanálise de estudos prospectivos e retrospectivos mostrou uma melhora global após o PUL, incluindo IPSS (-7,2 a -8,7 pontos), $Q_{\text{máx}}$ (3,8 a 4,0 mL/s) e qualidade de vida (QoL -2,2 a -2,4 pontos). A função sexual foi preservada com uma pequena melhora estimada em 12 meses (ganho médio padronizado de 0,3-0,4)¹⁴ **(B)**.

As complicações mais comuns relatadas no pós operatório incluíram hematúria (16-63%), disúria (25-58%), dor pélvica (5-17,9%), urgência (7,1-10%), incontinência transitória (3,6-16%) e ITU (2,9-11%). A maioria dos sintomas foi de gravidade leve a moderada e foi resolvida dentro de duas a quatro semanas após o procedimento^{11,12} **(A)**^{13,14} **(B)**.

A obstrução causada por aumento do lobo mediano não pode ser efetivamente tratada pelo PUL, e a eficácia em próstatas grandes ainda não foi demonstrada. Estudos de longo prazo são necessários para avaliar a duração do efeito em comparação com outras técnicas⁵ **(D)**¹⁴ **(B)**.

5. Injeção intraprostática de toxina botulínica tipo A (BoNT-A)

O principal mecanismo de ação da BoNT-A é através da inibição da liberação de neurotransmissores dos neurônios colinérgicos por meio da clivagem da proteína 25 associada ao sinaptossoma (SNAP-25). A BoNT-A também parece atuar em vários outros níveis, modulando as neurotransmissões de terminais nervosos simpáticos, parassimpáticos e sensoriais na próstata, levando a uma redução no crescimento e promoção de apoptose prostática¹⁵ **(D)**.

Uma recente revisão sistemática com metanálise não mostrou diferença na eficácia da BoNT-A em comparação ao placebo, concluindo que não há evidência de benefícios clínicos. Três estudos foram incluídos, com uma amostra total de 522 pacientes (260 no grupo BoNT-A e 262 no grupo controle). A duração dos estudos variou de 8 a 24 semanas. A diferença padronizada média total agrupada na alteração no IPSS para o grupo BoNT-A versus o grupo placebo foi de -1,02 (IC95% -1,97, -0,07). Os outros desfechos (Q_{max} , volume da próstata e volume residual pós miccional) não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos. O efeito placebo na análise de grupo único variou de 0 a 27,9% para IPSS e de -1,1 a 28,7% para Q_{max} (menor para maior, respectivamente)¹⁶ (A).

RECOMENDAÇÃO

Em pacientes com HPB:

A TUMT é um procedimento ambulatorial e uma alternativa para pacientes idosos com comorbidades que apresentem risco anestesiológico elevado ou são inaptos ao tratamento invasivo. (A)

A TUMT é comparável à RTUP na melhora dos sintomas; está associada à diminuição da morbidade, mas com menor melhora no fluxo urinário.

A RTUP apresenta taxas de retratamento mais baixas em comparação com a TUMT. (A)

A TUNA não é adequada para próstatas > 75 mL ou obstrução isolada do colo vesical e não pode tratar lobo mediano efetivamente.(D)

A TUNA é uma alternativa minimamente invasiva, com diminuição da morbidade em comparação à RTUP, mas com menor eficácia.(B)

As taxas de retratamento são mais baixas com RTUP em comparação com o TUNA. (A)

Os stents temporários podem fornecer alívio em curto prazo dos sintomas do trato urinário inferior secundários à OPB, em pacientes temporariamente não elegíveis para cirurgia ou após tratamento minimamente invasivo. (C) Em relação aos eventos adversos, salienta-se a alta taxa de migração do stent.(C)

O Lift de Uretra Prostática melhora o IPSS, o Qmáx e a qualidade de vida. (A)

Existe baixa incidência de efeitos colaterais sexuais com uso de Lift de Uretra prostática. (A)

Uma obstrução por aumento de lobo mediano não pode ser efetivamente tratada com lift de uretra prostática, e a eficácia em próstatas grandes ainda não foi demonstrada. (B)

Não existe evidência, atualmente, para sustentar o uso de BoNT-A em pacientes com sintomas do trato urinário inferior decorrentes de HBP. (A)

REFERÊNCIAS

1. Floratos DL, Kiemeny LA, Rossi C, Kortmann BB, Debruyne FM, de La Rosette JJ. Long-term follow-up of randomized transurethral microwave thermotherapy versus transurethral prostatic resection study. *J Urol* 2001;165:1533-8.
2. Hoffman RM, Monga M, Elliott SP, Macdonald R, Langsjoen J, Tacklind J, et al. Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 12;:CD004135. PMID: 22972068
3. Bouza C, López T, Magro A, Navalpotro L, Amate JM. Systematic review and metanalysis of Transurethral Needle Ablation in symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. *BMC Urol* 2006 21;6:14. PMID: 16790044
4. Boyle P, Robertson C, Vaughan ED, Fitzpatrick JM. A metanalysis of trials of transurethral needle ablation for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004;94:83-8. PMID: 15217437
5. Gravas S, Bach T, Drake M, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TR et al. EAU GUIDELINES ON NONNEUROGENIC MALE LUTS INCLUDING BENIGN PROSTATIC OBSTRUCTION. European Association of Urology 2017. (disponível em: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/Male-LUTS-2017-pocket.pdf>)
6. Guazzoni G, Montorsi F, Coulange C, Milroy E, Pansadoro V, Rubben H, et al. A modified prostatic UroLume Wallstent for healthy patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a European Multicenter Study. *Urology* 1994;44:364-70.
7. Vanderbrink BA, Rastinehad AR, Badlani GH. Prostatic stents for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2007;17:1-6. PMID: 17143103
8. Kijvikai K, van Dijk M, Pes PL, Lertsithichai P, Wijkstra H, de la Rosette J. Clinical utility of "blind placement" prostatic stent in patients with benign prostatic obstruction: a prospective study. *Urology* 2006;68:1025-30. PMID: 17113894
9. Armitage JN, Cathcart PJ, Rashidian A, De Nigris E, Emberton M, van der Meulen JH. Epithelializing stent for benign prostatic hyperplasia: a systematic review of the literature. *J Urol* 2007;177:1619-24. PMID: 17437773

10. Armitage JN, Rashidian A, Cathcart PJ, Emberton M, van der Meulen JH. The thermo-expandable metallic stent for managing benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int* 2006;98:806-10. PMID: 16879446
11. Roehrborn CG, Gange SN, Shore ND, Giddens JL, Bolton DM, Cowan BE, et al. The prostatic urethral lift for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with prostate enlargement due to benign prostatic hyperplasia: the L.I.F.T. Study. *J Urol* 2013;190:2161-7. PMID: 23764081
12. Roehrborn CG, Rukstalis DB, Barkin J, Gange SN, Shore ND, Giddens JL, et al. Three-year results of the prostatic urethral L.I.F.T. study. *Can J Urol* 2015; 22:7772-82. PMID: 26068624
13. Sønksen J, Barber NJ, Speakman MJ, Berges R, Wetterauer U, Greene D, et al. Prospective, randomized, multinational study of prostatic urethral lift versus transurethral resection of the prostate: 12-month results from the BPH6 study. *Eur Urol* 2015;68:643-52. PMID: 25937539
14. Perera M, Roberts MJ, Doi SA, Bolton D. Prostatic urethral lift improves urinary symptoms and flow while preserving sexual function for men with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015;67:704-13. PMID: 25466940
15. Magistro G, Stief CG, Gratzke C. New intraprostatic injectables and prostatic urethral lift for male LUTS. *Nat Rev Urol* 2015;12:461-71. PMID: 26195444
16. Shim SR, Cho YJ, Shin IS, Kim JH. Efficacy and safety of botulinum toxin injection for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and metanalysis. *Int Urol Nephrol* 2016;48:19-30. PMID: 26560471
17. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em <http://www.cebm.net/blog/2009/06/11/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
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. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American college of chest physicians task force. *Chest* 2006;129(1):174-81. PMID: 16424429
20. 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 non randomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual a eficácia e segurança das diferentes terapias minimamente invasivas no tratamento dos sintomas do trato urinário baixo na hiperplasia prostática benigna?

2. Critérios de elegibilidade

Os principais motivos de exclusão foram: não respondiam ao PICO e desenho de estudo.

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos.

3. Busca de Artigos

3.1. Bases de Dados

A base de informação científica consultada foi Medline (via PubMed) e em referências dos estudos selecionados.

3.2. Identificação de descritores

P	Pacientes com sintomas do trato urinário inferior por hiperplasia prostática benigna
I	Terapia minimamente invasiva
C	Outra terapia
O	Desfechos clínicos, eventos adversos

3.3. Estratégia de Pesquisa

Medline/Pubmed - (Lower Urinary Tract Symptoms OR benign prostatic obstruction OR benign prostatic hyperplasia OR benign prostatic hypertrophy OR BPH OR Prostatic Hyperplasia) AND (minimally invasive treatment OR minimally invasive therapy OR minimally invasive therapie* OR MIST OR Microwaves OR Transurethral Needle Ablation OR Catheter Ablation OR embolization therapeutic OR Stent* OR Stents* OR prostatic stent* OR prostatic urethral lift OR intraprostatic injection OR Bacterial Toxins OR Botulinum Toxins, Type A)

Central (Cochrane) - (Lower Urinary Tract Symptoms OR benign prostatic hyperplasia) AND (minimally invasive treatment OR minimally invasive therapy OR Microwaves OR Transurethral Needle Ablation OR prostatic stent OR prostatic urethral lift OR intraprostatic injection OR Bacterial Toxins OR Botulinum Toxins, Type A)

Lilacs via BVS - (Lower Urinary Tract Symptoms OR benign prostatic hyperplasia) AND (minimally invasive treatment OR minimally invasive therapy)

4. Avaliação Crítica

4.1. Relevância – importância clínica

Essa diretriz foi preparada por meio de uma pergunta clinicamente relevante a fim de reunir informações em medicina para padronizar a conduta e ajudar na tomada de decisões durante a terapia minimamente invasiva no tratamento dos sintomas do trato urinário baixo por hiperplasia benigna prostática.

4.2. Confiabilidade – Validade interna

A obtenção da evidência a ser utilizada seguiu as seguintes etapas: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.

As bases de informação científica consultadas foram Medline via Pubmed, Central (Cochrane) e Lilacs via BVS. Busca manual a partir de referências de revisões narrativas, como também dos trabalhos selecionados, foi realizada.

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 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. Não foi feita restrição quanto ao ano de publicação.

Idiomas: português, inglês, espanhol.

4.3. Aplicação dos resultados – Validade externa

O nível de Evidência Científica foi classificado por tipo de estudo segundo Oxford¹⁷ (**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 2**). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD¹⁸, 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 3**), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE¹⁹, 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 2 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

Representatividade e 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 3 - 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 4**).

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

Tabela 4 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

6. Resultados

Trabalhos recuperados (05/2018)

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	1007
Central (Cochrane)	242
Lilacs via BVS	3

Tabela 5 – 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 e terá como componentes: o número de pacientes, o tipo de comparação, a magnitude e a precisão (desvio padrão e IC95%).

Terá a sua força estimada (Oxford¹⁷/GRADE²⁰) 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