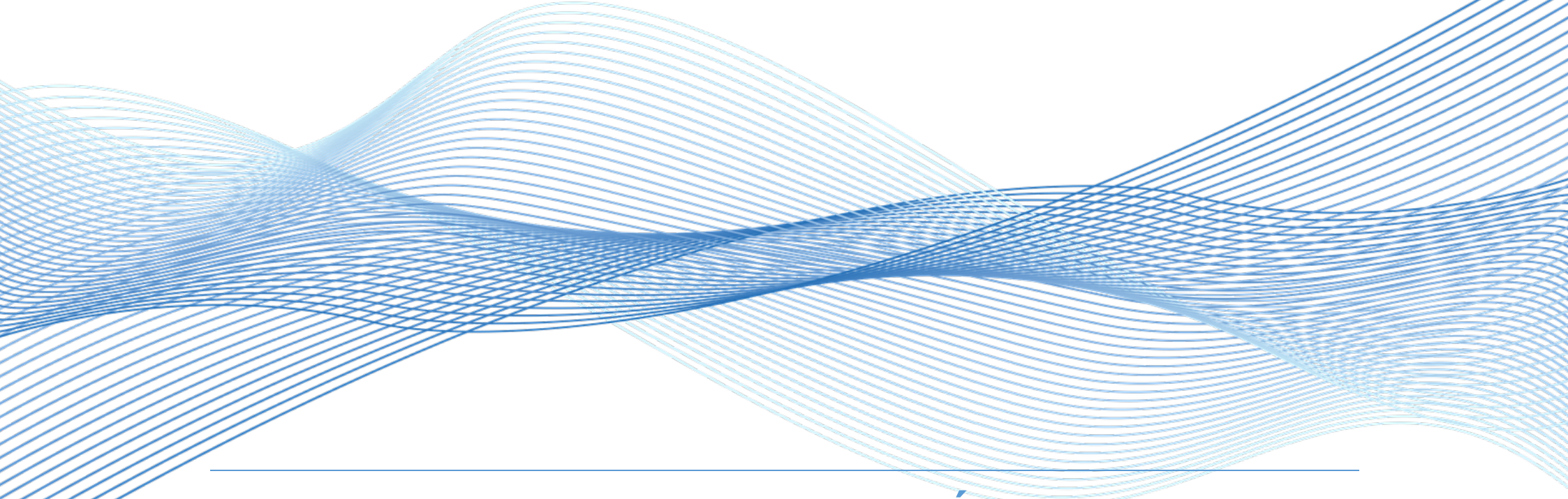




MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

CRITÉRIO SISTEMA PROGNÓSTICO

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

*Chauffaille MLLF, Nascimento ACKV, Tavares RS, Clementino NCD, Pagnano KBB, Nonino A, Funke VAM,
Bendit I, Santos FPS, Mello MCR, Bernardo WM,, Simoes RS, Bernardo WM, Fogliatto LM*

Elaboração: 01 de julho de 2018.

MIELOFIBROSE PRIMÁRIA OU METAPLASIA MIELOIDE AGNOGÊNICA, DESCRITA EM 1870, É UMA DOENÇA HEMATOLÓGICA MALIGNA CRÔNICA CARACTERIZADA POR ESPLENOMEGALIA, UM QUADRO LEUCOERITROBLÁSTICO NO SANGUE PERIFÉRICO, PRESENÇA DE HEMÁCIAS EM LÁGRIMA (DACRIÓCITOS), VÁRIOS GRAUS DE FIBROSE MEDULAR E HEMATOPOIESE EXTRAMEDULAR. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É AVALIAR QUAL O MELHOR CRITÉRIO SISTEMA PROGNÓSTICO PARA MIELOFIBROSE PRIMÁRIA. FOI REALIZADA A PARTIR DA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, ATRAVÉS DO PICO, ONDE P ABORDA PACIENTES COM MIELOFIBROSE PRIMÁRIA, I DE INDICADOR IPSS, C COMPARATIVO COM OUTROS ESCORES PROGNÓSTICOS E TENDO COMO O DESFECHO DE SOBREVIVÊNCIA. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, RECUPERANDO 53 TRABALHOS, SENDO QUE DESTES 21 FORAM SELECIONADOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

A mielofibrose é doença caracterizada por expectativa de vida muito variável, que pode ser de alguns meses a mais de uma década. Desta maneira, a elaboração de modelos que possibilitem a estratificação de risco torna-se necessário a fim de estimar a sobrevivência em longo prazo além de direcionar a escolha da terapia, respeitando sempre as preferências do paciente¹. Várias tentativas têm sido conduzidas para elaboração de sistema preditor confiável do prognóstico da mielofibrose primária, com base em variáveis clínicas verificadas tanto no momento do diagnóstico como durante a evolução da doença, objetivando estimar a sobrevida, a probabilidade de evolução para leucemia mieloide aguda e auxiliar decisões terapêuticas.

RESULTADOS

Dados referentes a informação clínica e hematológica de 62 pacientes com diagnóstico de mielofibrose primária foram avaliados: sobrevida global e fatores prognósticos analisando a relevância clínica dos sistemas de escores prognósticos (Dupriez, Cervantes, Mayo, *International Prognostic Scoring System* e *Dynamic International Prognostic Scoring System*). Utilizando-se dos escores de Cervantes, Dupriez e Mayo, a maioria dos pacientes foi estratificada em grupo de baixo risco (77%, 66% e 50%, respectivamente). No entanto, quando os sistemas de pontuação prognostica IPSS e DIPSS foram utilizados, a maioria dos pacientes foi classificada em uma faixa intermediária de risco, sendo considerados de baixo risco apenas 11% e 13% dos pacientes, de acordo com o sistema utilizado, respectivamente. De maneira geral, a sobrevida em quatro anos foi de 84%. Todos os escores prognósticos, exceto o escore de Dupriez, apresentaram associação significativa com a sobrevida, sendo a sobrevida global maior em pacientes com pontuações mais baixas em comparação àqueles com pontuações mais elevadas (risco intermediário ou elevado). Conduzindo análise multivariada, apenas o sexo feminino e escore de Cervantes estiveram associados a maior sobrevida²(B).

Em um estudo observacional feito com pacientes (n=170) com diagnóstico de mielofibrose primária ou secundária (média etária de 51,5 anos) submetidos a transplante de células hematopoiéticas, autores avaliaram a sobrevida global. A mortalidade esteve correlacionada com a categoria de risco verificada por meio do sistema DIPSS.

Entre os pacientes com risco intermediário-2 e alto risco, as taxas de sobrevida média foram de sete anos e 2,5 anos, para seguimento médio de 4,9 anos (variação de 0,5 a 12,2 anos) e 5,7 anos (variação de 0,6 a 11,1 anos), respectivamente³(B).

Dados referentes a 874 pacientes chineses, com diagnóstico de mielofibrose primária, foram analisados em relação ao impacto prognóstico da esplenomegalia sobre a sobrevida global. Assim, 56,6% apresentaram maiores concentrações de níveis de hemoglobina, maior número de leucócitos, plaquetas, excesso de linhagem blástica no sangue periférico, menor dependência de transfusão de glóbulos vermelhos e menor pontuação verificada no sistema de pontuação de prognóstico - DIPSS. Na análise multivariada, a presença de esplenomegalia apresentou-se como fator prognóstico favorável à sobrevida, independente do risco estabelecido pelo sistema prognóstico DIPSS⁴(B).

Pacientes (n=109) com diagnóstico de mielofibrose primária que apresentavam estudo citogenético da medula óssea foram analisados. Achados citogenéticos foram caracterizados como normais *versus* anormais ou favoráveis (normal ou somente com anormalidade do 13q- ou 20q-) *versus* desfavoráveis (considerando-se aqui todas as outras anormalidades). O número de pacientes distribuídos de acordo com o sistema internacional de pontuação de prognóstico foi de 26, 31, 28 e 24 para baixo, intermediário-1, intermediário-2 e alto risco, respectivamente. Resultados citogenéticos anormais foram encontrados em 33% dos pacientes sendo o resultado desfavorável verificado em 21%. Com tempo médio de seguimento de 35 meses, verificou-se que achados citogenéticos desfavoráveis, mas não os anormais estiveram relacionados a redução no tempo de sobrevida⁵(B).

Outro estudo observacional, avaliou a sobrevida e o impacto dos fatores considerados sobre o prognóstico, em 1.054 pacientes com diagnóstico de mielofibrose primária. Foram analisadas as seguintes características: período de diagnóstico, instituição de origem, gênero, idade maior que 65 anos, presença de sintomas constitucionais (perda de peso superior a 10% do valor basal no ano anterior ao diagnóstico da doença e/ou febre inexplicável ou suores excessivos persiste por mais de um mês), níveis de hemoglobina inferiores a 10,0 g/dL, contagem de leucócitos, presença igual ou superior a 1% de blastos circulantes em sangue periférico e contagem de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$. Para cada fator prognóstico restante, foi dado um ponto sendo que o escore do paciente poderia variar desde zero (0) até o máximo de cinco pontos (5). Desta maneira, quatro grupos prognósticos foram considerados: baixo risco (nenhum fator de mau prognóstico, incluindo 22% dos pacientes sendo verificada sobrevida média de 135 meses); intermediário-1 (presença de um fator prognóstico, incluindo 29% dos pacientes com sobrevida média de 95 meses); intermediário-2 (dois fatores prognósticos; 28% dos pacientes com sobrevida média de 48 meses) e alto risco (três ou mais fatores prognóstico, 21% dos pacientes com sobrevida média de 27 meses)⁶(B).

Pacientes (n=254) foram acompanhados ao longo do tempo, sendo analisado o impacto adicional sobre o prognóstico determinado pela necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos (verificado ao diagnóstico ou durante o primeiro ano após o diagnóstico). Desta coorte, 62 pacientes necessitaram de transfusão sanguínea no momento do diagnóstico; 22 pacientes tornaram-se dependentes da transfusão enquanto 170 indivíduos permaneceram independentes por pelo menos um ano após o diagnóstico. Com período de seguimento médio de 55 meses as médias de sobrevida verificadas foram 35, 25 e 117 meses, respectivamente⁷(B).

Para investigar a dinâmica da aquisição de cada fator de risco durante o seguimento, foram avaliadas a taxa de ocorrência, o tempo para aquisição e sua associação com características ao diagnóstico; envolvendo 525 pacientes . Conduzindo-se análise de regressão multivariada, verificou-se que idade avançada, maior contagem de leucócitos e baixos níveis de hemoglobina, no momento do diagnóstico, apresentaram-se como fatores independentes sobre a incidência de anemia. Empregando-se de análise univariada de sobrevivência pelo modelo de riscos proporcionais de Cox (regressão de Cox), e analisando-se idade (superior a 65 anos), níveis de hemoglobina (inferior a 10,0 g/dL), contagem de leucócitos superior a $25 \times 10^9/L$, contagem de blastos no sangue periférico igual ou maior do que 1% e presença de sintomas constitucionais, foi possível verificar que as razões de risco (hazard ratio) foram de 2,6 (IC95%: 2,04 a 3,45) para a idade, 3,57 (IC95%: 2,78 a 4,58) para contagem de leucócitos, 6,74 (IC95%: 4,93 a 9,21) para níveis de hemoglobina, 3,55 (IC95%: 2,77 a 4,56) para contagem de blastos no sangue periférico e 3,03 (IC95%: 2,60 a 4,20) para sintomas constitucionais⁸(B).

Pacientes (n=565) com diagnóstico de mielofibrose primária foram analisados quanto a presença de anormalidades citogenéticas. Indivíduos com alterações citogenéticas apresentaram reduzidos níveis de hemoglobina e plaquetas. Estiveram ainda mais susceptíveis a sintomas constitucionais, além de serem classificados como pertencentes a alto risco pelo sistema de pontuação de prognóstico DIPSS. Não foi verificada diferença no que diz respeito a idade, gênero, contagem de blastos no sangue periférico ou esplenomegalia. Quatrocentos e trinta e nove pacientes foram classificados como de ~~baixa~~ BAIXO, intermediário-1, intermediário-2 e de alto risco pelo sistema DIPSS sendo observada sobrevida média de 74 meses (IC95%: 28 a 120 meses), 36 meses (IC95%: 20 a 52 meses) e 21 meses (IC95%: 13 a 29 meses), respectivamente.

Considerando o sistema DIPSS associado a alterações citogenéticas (DIPSS-plus), verificou-se que os indivíduos classificados como baixo, intermediário-1, intermediário-2 e de alto risco pelo sistema DIPSS-plus apresentaram sobrevida média de 110 meses (IC95%: 27 a 193 meses), 56 meses (IC95%: 40 a 72 meses) e 26 meses (IC95%: 22 a 30 meses), respectivamente. Indivíduos que apresentavam achados citogenéticos anormais ou desfavoráveis mostraram sobrevida menor em comparação a outros grupos⁹(B).

Pacientes (n=74) (47%) com a mutação JAK2 V617F apresentaram sobrevida global menor (39% *versus* 77%) não sendo, contudo, esta diferença significativa. Pacientes classificados como de alto risco pelo sistema de pontuação de prognóstico IPSS apresentaram sobrevida global menor em detrimento àqueles classificados como de baixo risco.¹⁰(B).

RECOMENDAÇÃO:

Em pacientes com diagnóstico de mielofibrose primária, tanto o Sistema Internacional de Pontuação de Prognóstico – IPSS quanto o Sistema Internacional de Pontuação de Prognóstico Dinâmico – DIPSS e o Sistema Internacional de Pontuação de Prognóstico Dinâmico – DIPSS plus, que avaliam o paciente a qualquer momento de sua evolução utilizando-se os parâmetros do IPSS, apresentam-se como métodos apropriados e validados para identificação de pacientes quanto ao seu prognóstico.

DISCUSSÃO

Apesar da heterogeneidade verificada em todos os sistemas disponíveis, é possível observar que vários parâmetros podem influenciar a sobrevida mesmo que em diferentes níveis, tais como curto intervalo de tempo decorrido entre a manifestação dos sintomas e surgimento dos sinais, presença de sintomas constitucionais, tamanho do baço e fígado, idade, sexo, anemia, trombocitopenia, contagem de reticulócitos, leucócitos, monócitos, aumento na porcentagem de granulócitos imaturos, blastos circulantes, grau de fibrose na biopsia de medula óssea, anormalidades do cariótipo, necessidades transfusionais e transformação leucêmica, entre outros. As razões para esta heterogeneidade surgem dos variados critérios utilizados no momento do diagnóstico, da diversidade dos parâmetros analisados bem como o número de indivíduos incluídos nos estudos. Na mielofibrose primária, vários estudos têm demonstrado a relevância adversa sobre o prognóstico ocasionado por fatores como idade avançada, sexo masculino, anemia (geralmente definida por níveis de hemoglobina $< 10,0$ g/dL), leucocitose e/ou leucopenia (definida por contagem de leucócitos inferior a 4 ou superior a 30×10^9 /L), trombocitopenia (contagem de plaquetas inferior a 100×10^9 /L), contagem de blastos circulantes, sintomas constitucionais, dependência transfusional e anormalidades citogenéticas¹¹⁻¹³(B).

Atualmente, o prognóstico dos pacientes com mielofibrose primária é baseado no modelo denominado Sistema Internacional de Pontuação de Prognóstico (*International Prognostic Scoring System* – IPSS), utilizado para estimar a sobrevida a partir do diagnóstico, e no modelo Sistema Internacional de Pontuação de Prognóstico Dinâmico (*Dynamic International Prognostic Scoring System* – DIPSS), empregado a partir de qualquer fase da doença⁶(B). Tanto o IPSS quanto o DIPSS utilizam os mesmo fatores de risco tais como idade (superior aos 65 anos), níveis de hemoglobina < 10,0 g/dL, contagem de leucócitos superior a $25 \times 10^9/L$, contagem de células blásticas circulantes $\geq 1\%$ e presença de sintomas constitucionais. O sistema de pontuação de prognóstico IPSS foi desenvolvido a partir de uma coorte de 1.054 pacientes com diagnóstico de mielofibrose primária⁶(B). A doença foi estratificada em quatro categorias prognósticas: baixo risco, risco intermediário-1, risco intermediário-2 e alto risco, com diferenças significantes na sobrevida global e risco de transformação para leucemia mieloide aguda (**Tabela 1**)⁶(B). A mediana de sobrevida neste estudo variou de 135 meses para pacientes classificados como sendo de baixo risco a 27 meses para aqueles considerados de alto risco⁶(B).

Tabela 1. Sistema de pontuação prognóstica internacional (IPSS) - Cervantes et al.⁶(B).

Fatores de risco		Pontuação
Idade > 65 anos		1 ponto
Sintomas constitucionais*		1 ponto
Hemoglobina < 10,0 g/dL		1 ponto
Leucócitos > 25.000		1 ponto
Blastos circulantes (≥1%)		1 ponto
Categoria de risco	Pontuação	Mediana de sobrevida
Baixo	0 pontos	135 meses
Intermediário-1	1 ponto	95 meses
Intermediário-2	2 pontos	48 meses
Alto	≥ 3 pontos	27 meses

Adaptado de Funke et al., 2012 ⁷(B).

* Febre inexplicável ou sudorese excessiva com duração superior a um mês, perda de peso superior a 10% do peso habitual um ano antes do diagnóstico de mielofibrose.

Para se definir o prognóstico em qualquer fase da doença, e não só ao diagnóstico, o IWG-MRT avaliou 525 pacientes portadores de MFP acompanhados regularmente e estudou até onde a aquisição dos fatores prognósticos identificados ao IPSS ao longo do tempo afetaria a sobrevida. Desta maneira criou-se um escore prognóstico dinâmico que poderia ser aplicado a qualquer momento da doença, permitindo assim avaliar pacientes mesmo sem todas as informações da época do diagnóstico, sendo possível também avaliar a influência dessas mudanças quando adquiridas no curso da doença. A aquisição de anemia significativa ($< 10 \text{ g/dL}$) obteve o dobro do impacto encontrado no IPSS, sendo então atribuído 2 pontos no escore para esta variável. Os outros fatores de risco (idade, contagem leucocitária maior que $25 \times 10^9/\text{L}$, porcentagem de blastos em sangue periférico igual ou maior que 1% e idade superior a 65 anos) também se mostraram significativos e receberam um ponto no escore. Foram assim definidos 4 grupos prognósticos distintos, com curvas de sobrevida significativamente diferentes das encontradas ao IPSS, ficando conhecido como *Dynamic International Prognostic Scoring System* (DIPSS).

Tabela 2. Sistema de pontuação prognóstica internacional dinâmica (DIPSS) - Passamonti et al.⁸.

Fatores de risco		Pontuação
Idade > 65 anos		1 ponto
Sintomas constitucionais*		1 ponto
Hemoglobina < 10,0 g/dL		2 pontos
Leucócitos > 25.000		1 ponto
Blastos circulantes (≥1%)		1 ponto
Categoria de risco	Pontuação	Mediana de sobrevida
Baixo	0 pontos	Não atingida
Intermediário-1	1 a 2 pontos	170 meses
Intermediário-2	3 a 4 pontos	48 meses
Alto	≥ 5 pontos	18 meses

* Febre inexplicável ou sudorese excessiva com duração superior a um mês, perda de peso superior a 10% do peso habitual um ano antes do diagnóstico de mielofibrose.

Entretanto, esses modelos não levam em consideração outros fatores que apresentam grande impacto prognóstico, como dependência transfusional, plaquetopenia e anormalidades citogenéticas. Assim, um estudo retrospectivo envolvendo pacientes atendidos na Clínica Mayo entre 1970 a 2009 foi realizado, na tentativa de se incorporar esses três fatores ao DIPSS¹¹. Neste estudo, 793 pacientes com cariótipo de medula óssea disponíveis foram analisados, e um novo escore foi obtido. Atribuiu-se um ponto ao grupo com DIPSS Intermediário I, para cariótipo desfavorável, contagens plaquetárias menores que $100 \times 10^9/L$ e dependência transfusional. Pacientes com DIPSS Intermediário 2 e Alto Risco receberam 2 e 3 pontos, respectivamente. Quatro grupos prognósticos foram identificados: baixo risco, intermediário I, intermediário II e alto risco, com sobrevida média de 185, 78, 35 e 16 meses, respectivamente¹¹. A inclusão destes novos fatores permitiu estratificar pacientes com maior precisão esses subgrupos e combinar efetivamente cariótipo, necessidade transfusional e plaquetopenia ao DIPSS. Este escore ficou denominado então como DIPSS *plus*¹⁴.

Tabela 3. Sistema de pontuação prognóstica internacional dinâmica refinado (“plus”) - (DIPSS plus) ¹⁴.

Fatores de risco		Pontuação
DIPSS int-1		1 ponto
DIPPS int-2		2 pontos
DIPPS alto risco		3 pontos
Plaquetopenia < 100.000		1 ponto
Necessidade Transfusional		1 ponto
Cariótipo de Mal Prognóstico **		1 ponto
Categoria de risco	Pontuação	Mediana de sobrevida
Baixo	0 pontos	185 meses
Intermediário-1	1 ponto	78 meses
Intermediário-2	2 a 3 pontos	35 meses
Alto	≥ 4 pontos	16 meses

* Febre inexplicável ou sudorese excessiva com duração superior a um mês, perda de peso superior a 10% do peso habitual um ano antes do diagnóstico de mielofibrose.

** Cariótipo desfavorável: Cariótipo complex ou uma ou duas anormalidades incluindo: +8, -7/7q-, i(17q), -5/5q-, 12p-, inv(3), or rearranjo 11q23.

Vários outros estudos têm sido realizados para tentar a incorporação do impacto prognóstico das várias mutações apresentadas na Mielofibrose, mas ainda não têm sido aplicados na prática clínica.

O papel prognóstico das mutações e sua tentativa de incorporação a índices prognósticos será descrito em outra seção.

REFERÊNCIAS

1. Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):573-82. PubMed PMID: 21220604.
2. Souza MC, Rodrigues CA, Silva MR, Ribeiro J, Tognon R, Castro FA, Simões BP, Souto EX, Chauffaille ML. Application of five prognostic survival scores to primary myelofibrosis in 62 Brazilian patients. *Med Oncol*. 2013;30(2):555. PubMed PMID: 23568162.
3. Scott BL, Gooley TA, Sorrow ML, Rezvani AR, Linenberger ML, Grim J, Sandmaier BM, Myerson D, Chauncey TR, Storb R, Buxhofer-Ausch V, Radich JP, Appelbaum FR, Deeg HJ. The Dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012;119(11):2657-64. PubMed PMID: 22234678.
4. Wang J, Xu J, Gale RP, Xu Z, Li B, Qin T, Zhang Y, Fang L, Zhang H, Pan L, Qu S, Zhang P, Xiao Z. Prognostic impact of splenomegaly on survival of Chinese with primary myelofibrosis. *Leuk Res*. 2014;38(10):1207-11. PubMed PMID: 25182689.
5. Hussein K, Huang J, Lasho T, Pardanani A, Mesa RA, Williamson CM, Ketterling RP, Hanson CA, Van Dyke DL, Tefferi A. Karyotype complements the International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis. *Eur J Haematol*. 2009;82(4):255-9. PubMed PMID: 19215287.
6. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM, Mesa RA, Demory JL, Barosi G, Rumi E, Tefferi A. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895-901. PubMed PMID: 18988864.
7. Tefferi A, Siragusa S, Hussein K, Schwager SM, Hanson CA, Pardanani A, Cervantes F, Passamonti F. Transfusion-dependency at presentation and its acquisition in the first year of diagnosis are both equally detrimental for survival in primary myelofibrosis--prognostic relevance is independent of IPSS or karyotype. *Am J Hematol*. 2010;85(1):14-7. PubMed PMID: 20029953.
8. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, Guglielmelli P, Pungolino E, Caramella M, Maffioli M, Pascutto C, Lazzarino M, Cazzola M, Tefferi A. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010;115(9):1703-8. PubMed PMID: 20008785.
9. Li B, Xu J, Li C, Gale RP, Xu Z, Qin T, Zhang Y, Huang G, Fang L, Zhang H, Pan L, Hu N, Qu S, Xiao Z. Cytogenetic studies and their prognostic contribution in 565 Chinese patients with primary myelofibrosis. *Am J Hematol*. 2014;89(11):1043-6. PubMed PMID: 25132428.

10. Benites BD, Lima CS, Lorand-Metze I, Delamain MT, Oliveira GB, Almeida Dd, Souza CA, Vassallo J, Pagnano KB. Primary myelofibrosis: risk stratification by IPSS identifies patients with poor clinical outcome. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(3):339-43. PubMed PMID: 23644853.
11. Reilly JT, Snowden JA, Spearing RL, Fitzgerald PM, Jones N, Watmore A, Potter A. Cytogenetic abnormalities and their prognostic significance in idiopathic myelofibrosis: a study of 106 cases. *Br J Haematol*. 1997;98(1):96-102. PubMed PMID: 9233570.
12. Visani G, Finelli C, Castelli U, Petti MC, Ricci P, Vianelli N, Gianni L, Zuffa E, Aloe Spiriti MA, Latagliata R, et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and haematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol*. 1990;75(1):4-9. PubMed PMID: 2375922.
13. Rupoli S, Da Lio L, Sisti S, Campanati G, Salvi A, Brianzoni MF, D'Amico S, Cinciripini A, Leoni P. Primary myelofibrosis: a detailed statistical analysis of the clinicopathological variables influencing survival. *Ann Hematol*. 1994;68(4):205-12. PubMed PMID: 8003563.
14. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, Van Dyke D, Hanson C, Wu W, Pardanani A, Cervantes F, Passamonti F, Tefferi A. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392-7. PubMed PMID: 21149668.
15. 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
16. 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.
17. 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
18. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
19. Schemenau J, Baldus S, Anlauf M, Reinecke P, Braunstein S, Blum S, Nachtkamp K, Neukirchen J, Strup C, Aul C, Haas R, Gattermann N, Germing U. Cellularity, characteristics of hematopoietic parameters and prognosis in myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*. 2015;95(3):181-9. PubMed PMID: 25600827.
20. Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Tenschel R, Gromke T, Steckel NK, Koldehoff M, Beelen DW. Dynamic International Prognostic Scoring System scores, pre-transplant therapy and chronic graft-versus-host disease determine outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica*. 2012;97(10):1574-81. PubMed PMID: 22491742.
21. Dupriez B, Morel P, Demory JL, Lai JL, Simon M, Plantier I, Bauters F. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood*. 1996;88(3):1013-8. PubMed PMID: 8704209.
22. Funke VA, Vigorito AC, Setubal DC, Aranha FJ, Sola CB, Medeiros LA. Neoplasias mieloproliferativas. In *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea* 2012. p. 89 – 99.

- 23.** Cervantes F, Barosi G, Demory JL, Reilly J, Guarnone R, Dupriez B, Pereira A, Montserrat E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Br J Haematol.* 1998;102(3):684-90. PubMed PMID: 9722294.
- 24.** Hussein K, Pardanani AD, Van Dyke DL, Hanson CA, Tefferi A. International Prognostic Scoring System-independent cytogenetic risk categorization in primary myelofibrosis. *Blood.* 2010;115(3):496-9. PubMed PMID: 19901264.
- 25.** Patnaik MM, Caramazza D, Gangat N, Hanson CA, Pardanani A, Tefferi A. Age and platelet count are IPSS-independent prognostic factors in young patients with primary myelofibrosis and complement IPSS in predicting very long or very short survival. *Eur J Haematol.* 2010;84(2):105-8. PubMed PMID: 19895568.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual o melhor critério sistema prognóstico para mielofibrose primária?

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, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos da seleção. Revisões sistemáticas e meta-análises foram utilizadas com o princípio de recuperação de referências que porventura haviam sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Foram incluídos ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs) e/ou estudos comparativos observacionais.

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	Mielofibrose primária
I	IPSS
C	Outros escores prognósticos
O	Sobrevida

3.3. Estratégia de Pesquisa

(myelofibrosis OR aleukemic megakaryocytic myelosis OR myeloid metaplasia OR osteomyelofibrosis OR myelosclerosis) AND (IPSS OR DIPSS OR DIPSS-plus OR dynamic international prognosis score system OR Lilley, score) AND (survival OR death OR progression OR leukemic transformation OR acute leukemia OR AML OR acute myeloid leukemia).

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 a fim de reunir informações em medicina para padronizar a conduta, a fim de ajudar na tomada de decisões.

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 Oxford¹⁵ (tabela 04).

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 04: 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 05). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD¹⁶, 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 06), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE¹⁷, 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 05 - 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)	Score e nível da evidência
---	--	---	--	---	---	----------------------------

Tabela 06 - 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 07).

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

Tabela 07 - 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	53

Tabela 08 – 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 (Oxford¹⁵/GRADE¹⁸) 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