



MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

PAPEL DOS IMUNOMODULADORES

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

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

Elaboração: 01 de julho de 2018.

A MIELOFIBROSE É UMA ALTERAÇÃO DA MEDULA ÓSSEA CONSTITUÍDA POR UMA CRESCENTE FIBROSE QUE OCORRE NO TECIDO MEDULAR E QUE ACABA POR AFETAR A PRODUÇÃO DE CÉLULAS SANGUÍNEAS. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É AVALIAR QUAL O PAPEL DOS IMUNOMODULADORES NA MIELOFIBROSE PRIMÁRIA. FOI REALIZADA A PARTIR DA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, ATRAVÉS DO PICO, ONDE P ABORDA PACIENTES COM MIELOFIBROSE PRIMÁRIA, I DE INDICADOR IMUNOMODULADORES E TENDO COMO O DESFECHO DE SOBREVIDA, MORBIDADE, QUALIDADE DE VIDA. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, RECUPERANDO 828 TRABALHOS, SENDO QUE DESTES 30 FORAM SELECIONADOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

RESULTADOS

Pacientes (n=29) que apresentavam diagnóstico de mielofibrose primária e secundária (mielofibrose pós-policitemia vera e pós-trombocitemia essencial), com níveis de hemoglobina inferiores a 10,0 g/dL ou dependência de transfusão de glóbulos vermelhos, foram tratados com pomalidomida (0,5 mg/dia em ciclos de 28 dias) associada a prednisona ministrada nos primeiro três ciclos apenas. Após tempo de seguimento médio de 18,4 meses (média de seis ciclos ministrados), 23 pacientes permaneciam vivos. Após acompanhamento de 11,4 meses, 6 pacientes alcançaram resposta documentada; dois apresentaram melhora clínica (níveis de plaquetas e redução no volume do baço) e quatro tornaram-se independentes da necessidade de transfusões sanguíneas (de acordo com o método Delphi) ¹(B).

Vinte e um pacientes com média etária de 66 anos, que apresentavam diagnóstico de mielofibrose primária e secundária (mielofibrose pós-policitemia vera e pós-trombocitemia essencial) foram tratados inicialmente com pomalidomida (3,0 mg/dia em ciclos de 28 dias, sendo 21 dias com medicamento e sete dias livre do tratamento). Posteriormente, foram ministradas baixas doses do medicamento (0,5 mg/dia) de maneira contínua em 29 pacientes (media etária de 68 anos). No primeiro esquema de ministração da pomalidomida, em virtude dos eventos adversos, o tratamento foi dificilmente tolerado sendo que após três meses do início do seguimento, 12 indivíduos (57%) descontinuaram o medicamento. No segundo esquema de tratamento, 10% dos pacientes apresentaram aumento nos níveis de hemoglobina (aumento igual ou superior

a 2,0 g/dL) o qual se manteve por pelo menos oito semanas. Um total de 28 pacientes (97%) completou pelo menos quatro ciclos de tratamento com pomalidomida. Razões para a descontinuação do tratamento incluíram falta de resposta em 14 pacientes, progressão para leucemia mieloide aguda em um e toxicidade grau 3 em outro paciente²(B).

Em um ensaio multicentrico, vinte e oito pacientes (média etária de 66,5 anos) com diagnóstico de neoplasia mieloproliferativa, dos quais cinco apresentavam mielofibrose primária, receberam tratamento combinado de talidomida, trióxido de arsênio, dexametasona e ácido ascórbico por um ciclo com duração de 12 semanas, seguido pela manutenção da talidomida apenas, por período adicional de três meses. A melhora clínica foi avaliada utilizando critérios do *International Working Group – Myelofibrosis Research and Treatment – IWG-MRT*. Dos 28 pacientes, 75% completaram as 12 semanas de terapia combinada (n=21). Com tempo médio de seguimento de 5,7 meses, identificou-se que 21% dos pacientes (n=6) responderam à TADA, identificando-se nestes indivíduos remissão parcial, redução da esplenomegalia e melhora da anemia, sendo estas respostas observadas apenas entre pacientes que completaram as 12 semanas de terapia combinada. Seguimento estendido foi disponibilizado para avaliação em 15 pacientes sendo que para acompanhamento médio de 24,1 meses, a média de sobrevida livre de progressão da doença foi de 14,4 meses com sobrevida global média de 21,4 meses. Com relação aos eventos adversos, a maior parte dos pacientes apresentaram eventos de gravidade de leve a moderada. Vinte e cinco por cento dos indivíduos (n=7) apresentaram toxicidade hematológica exibindo trombocitopenia, neutropenia e leucocitose. Com relação aos eventos adversos não hematológicos, a fadiga foi o mais comum relatado, acometendo 82% dos pacientes³(B).

Estudo incluiu pacientes (n=94) que participaram em dois ensaios clínicos consecutivos que utilizaram a pomalidomida como terapia de base para a mielofibrose primária e secundária (mielofibrose pós-policitemia vera e pós-trombocitemia essencial) associada ou não a prednisona. Até o ano de 2011, o tratamento com pomalidomida foi descontinuado em 91% dos indivíduos (taxa de abandono de 68% em um ano e 89% em dois anos). Nove por cento dos pacientes permaneceram em tratamento durante período médio de 34 meses. De maneira geral, resposta à anemia, de acordo com os critérios do *International Working Group – Myelofibrosis Research and Treatment – IWG-MRT*, foi identificada em 27% dos pacientes, sendo mais fácil sua ocorrência entre indivíduos que não apresentavam esplenomegalia (46% *versus* 12% respectivamente) e entre aqueles que apresentavam mutação JAK2 V617F (32% *versus* 17% respectivamente) ⁴(B).

Pacientes (n=58) com diagnóstico de mielofibrose primária e secundária (mielofibrose pós-policitemia vera e pós-trombocitemia essencial) e que apresentavam níveis de hemoglobina inferiores a 10,0 g/dL ou necessidade de transfusão sanguínea foram submetidos ao tratamento com pomalidomida utilizado de maneira isolada. Do total de pacientes, 84% completaram integralmente três ciclos do medicamento. Resposta à anemia, de acordo com os critérios elaborados pelo *International Working Group – Myelofibrosis Research and Treatment – IWG-MRT*, foi identificada em 10% dos pacientes, documentada somente entre pacientes que apresentavam mutação JAK2 V617F sendo que nove, tornaram-se independentes da necessidade da transfusão de glóbulos vermelhos. Eventos adversos dos graus 3 e 4 mostraram-se infrequentes, ocorrendo em 7% dos pacientes ⁵(B).

Outro ensaio clínico multicêntrico conduzido entre os anos de 2006 e 2007 com 48 pacientes diagnosticados com mielofibrose e anemia foram submetidos ao tratamento com lenalidomida (10 mg/dia) associado a prednisona em baixas doses por três meses. A mielossupressão foi a principal toxicidade com 88% dos indivíduos apresentando toxicidade hematológica com graus 3 e 4 e 45% dos pacientes apresentando toxicidade não hematológica com graus 3 ou superior. De acordo com o *International Working Group – Myelofibrosis Research and Treatment – IWG-MRT* houve resposta em dez indivíduos (23%), com melhora clínica da anemia em oito pacientes (19%) e/ou diminuição do tamanho do baço em quatro (10%). Análise seriada da medula óssea não mostrou resolução da fibrose ou angiogênese relacionada à doença⁶**(B)**

Pacientes (n=84) com mielofibrose associada à anemia foram randomizados para tratamento com pomalidomida (2,0 mg/dia) associada ao placebo, pomalidomida (2,0 mg/dia) associada a prednisona, pomalidomida (0,5 mg/dia) com prednisona e prednisona associada ao placebo. Melhora na anemia foi documentada em 20 pacientes, incluindo 15 que se tornaram não mais dependentes de transfusão de glóbulos vermelhos. As taxas de resposta nos quatro grupos de tratamento foram de 23%, 16%, 36% e 19% respectivamente. Valores correspondentes para pacientes que receberam número igual ou superior a três ciclos de tratamento (n=62) foram 38%, 23%, 40% e 25% respectivamente. Resposta à pomalidomida com ou sem prednisona manteve-se ao longo do tempo sendo significativamente melhor na ausência de leucocitose. Com relação aos eventos adversos, toxicidades de graus 3 ou superior foram raras e incluíram (em cada braço de tratamento) neutropenia (9%, 16%, 5% e 5%), trombocitopenia (14%, 16%, 9% e 5%) e trombose (9%, 5%, 0% e 0%)⁷**(B)**.

Um grupo com 40 pacientes foi submetidos ao tratamento com lenalidomida (10 mg/dia) nos dias 1 a 21 de um ciclo de 28 dias, durante seis ciclos, associado a prednisona (30 mg/dia) durante ciclo 1; 15 mg/dia no ciclo 2 e 15 mg/dia a cada dois dias durante o ciclo 3. A lenalidomida foi mantida indefinidamente em pacientes que apresentavam benefício clínico. O período de acompanhamento médio foi de 22 meses. O tempo médio para resposta foi de 12 semanas (intervalo entre 2 a 32 semanas). De acordo com o *International Working Group – Myelofibrosis Research and Treatment – IWG-MRT*, três pacientes (7,5%) apresentaram resposta parcial e nove pacientes (22,5%) melhora clínica sustentada (média de 18 meses). Taxas de resposta global foram de 30% para a anemia e 42% para esplenomegalia. Além disso, dez dos 11 respondedores avaliáveis que apresentavam fibrose grau 4 ao início do tratamento apresentaram redução para, pelo menos, uma pontuação de dois. Todos os oito pacientes que apresentavam mutação JAK2 V617F experimentaram redução na carga alelo mutante em comparação a linha de base, que foi superior a 50% em quatro pacientes, incluindo um paciente no qual a mutação se tornou indetectável. Com relação às complicações hematológicas, 23 pacientes (58%) apresentaram neutropenia (graus 3 e 4) e anemia foi identificada em 17 pacientes (42%). Trombocitopenia dos graus 3 e 4 foi identificada em cinco pacientes e trombocitose em seis⁸(B).

Outros 44 pacientes foram submetidos em outro estudo ao tratamento com talidomida (doses iniciais de 200 mg/dia com escalada da dose até atingir dose de 800 mg/dia). Dezoito dos 41 pacientes avaliáveis (que receberam tratamento durante pelo menos 15 dias) demonstraram resposta. Resposta completa (sem inversão da fibrose de medula óssea) foi alcançada em quatro pacientes (10%), resposta parcial foi atingida em quatro indivíduos (10%), e melhoras hematológicas em pacientes com anemia, trombocitopenia e/ou esplenomegalia foram observadas em nove pacientes (21%). Melhora nos níveis de

hemoglobina ocorreram em sete de 35 pacientes (20%); melhora na trombocitopenia ocorreu em cinco de 24 pacientes (21%). Vinte e um por cento dos pacientes (5/24) tornaram-se não dependentes de transfusão de glóbulos vermelhos. Regressão maior ou menor da esplenomegalia foi observada em nove dos 29 pacientes avaliáveis (31%), e regressão completa foi observada em cinco pacientes. Com relação aos eventos adversos, dois pacientes desenvolveram neutropenia de grau 3, com recuperação, retomando o tratamento após redução da dose. Toxicidades relacionadas com o tratamento ministrado foram fadiga (50%), obstipação (48%), prurido (37%), sedação (35%), edema periférico (29%), tremores (23%), neuropatia periférica (22%) e hipotensão ortostática (16%)⁹(B).

Um ensaio clínico randomizado duplo cego (n=52) randomizados para o tratamento com talidomida (400 mg/dia) ou placebo a fim de analisar aumento de 2,0 g/dL nos níveis de hemoglobina ou redução em 20% na necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos. Dos pacientes submetidos a ministração da talidomida apenas dez completaram seis meses de tratamento. Em 180 dias, utilizando-se de análise por intenção de tratamento, não foi observada diferença entre os grupos no que diz respeito à melhora dos níveis de hemoglobina ou redução da necessidade de transfusões de glóbulos vermelhos (três *versus* cinco pacientes, respectivamente). O tamanho do baço, determinado por ultrassonografia, apresentou menor aumento entre pacientes que receberam a talidomida em detrimento ao grupo placebo (p <0,05). A talidomida não demonstrou benefício no escore de gravidade, sobrevivência, morte ou qualquer outro parâmetro clínico ou biológico. Com relação aos eventos adversos, sonolência, distúrbios gastrointestinais, ganho de peso e edema foram significativamente mais frequentes entre os indivíduos que receberam a talidomida¹⁰(A).

Pacientes (n=68) com diagnóstico de mielofibrose com metaplasia mieloide foram submetidos ao tratamento com lenalidomida (10 mg/dia), sendo encontradas taxas de resposta globais foram de 22% para anemia, 33% para esplenomegalia e 50% para trombocitopenia. Eventos adversos de graus 3 ou 4 foram leucopenia (observado em 31% dos pacientes) e trombocitopenia (19%)¹¹**(B)**.

Foram analisados os resultados iniciais e de longo prazo de 36 pacientes em tratamento paliativo de mielofibrose com metaplasia mieloide que receberam talidomida (n=15) ou baixas doses de talidomida (50 mg/dia) associada a prednisona, esta última ministrada durante três meses em doses decrescentes (n=21). Dentre os 36 pacientes analisados (média etária de 65 anos), 20 indivíduos (56%) apresentaram melhora do quadro clínico, sendo identificada melhora na anemia em 15 dos 36 pacientes (42%), trombocitopenia em 10 de 13 pacientes (77%) e esplenomegalia (melhora em cinco de 30 pacientes). Neste estudo, identificou-se que a associação de baixas doses de prednisona ao tratamento com talidomida, em oposição ao esquema onde a talidomida era ministrada isoladamente, foi melhor tolerado e mais eficaz. Após período de acompanhamento médio de 25 meses, identificou-se melhora mantida em dez dos 36 pacientes (28%)¹²**(B)**.

Pacientes (n=16) com média etária de 59 anos e diagnóstico de mielofibrose idiopática, que apresentavam dependência de transfusão de glóbulos vermelhos (n=7), trombocitopenia ou esplenomegalia sintomática (n=6) foram submetidos ao tratamento com talidomida. Quinze pacientes foram avaliados sendo que resposta clínica foi identificada em dez indivíduos. A anemia melhorou em seis dos dez pacientes que estavam anêmicos sendo que dos sete indivíduos que eram dependentes de transfusão sanguínea, quatro tornaram-se independentes. A contagem de plaquetas melhorou em cinco dos sete

pacientes com trombocitopenia e a esplenomegalia regrediu em três dos 13 pacientes. Eventos adversos foram observados em 87% dos pacientes. O medicamento foi interrompido em quatro pacientes em virtude da progressão da doença (dois) ou polineuropatia (dois). Outros eventos adversos foram obstipação (dez pacientes), fadiga (oito pacientes) e edema (dois pacientes) ¹³(B).

Em ensaio clínico fase II, 63 pacientes com média etária de 68 anos e diagnóstico de mielofibrose com metaplasia mieloide foram submetidos ao tratamento com talidomida (doses iniciais de 50 mg/dia). Vinte e dois por cento dos pacientes apresentaram aumento nos níveis de hemoglobina sendo que a necessidade de transfusões foi eliminada em 39% dos casos. A contagem de plaquetas apresentou aumento igual ou superior a $50 \times 10^9/L$ em 22% dos pacientes que apresentavam contagem inicial inferior a $100 \times 10^9/L$. O volume do baço diminuiu mais de 50% do tamanho inicial em 19% dos pacientes. Redução do escore global de gravidade da doença ocorreu em 31% dos pacientes e foi associada com redução significativa da fadiga. Com relação aos eventos adversos, sintomas neurológicos como parestesia, tremor, alteração auditiva, apreensão, depressão ou sintomas extrapiramidais, ocorreram em 38 pacientes (60,3%), no entanto, apenas quatro pacientes (6%) apresentaram toxicidade neurológica de grau 3 ou superior ¹⁴(B).

Vinte um pacientes sintomáticos (média etária de 63 anos) com diagnóstico de mielofibrose com metaplasia mieloide (metaplasia mieloide agnôgena, metaplasia mieloide pós-policitêmica e metaplasia mieloide pós-trombocitêmica) e que apresentavam níveis de hemoglobina $< 10,0 \text{ g/dL}$ ou esplenomegalia sintomática foram tratados com talidomida em baixas doses associada a prednisona (ministrada durante três meses em doses decrescentes). Melhora nos níveis de hemoglobina

foi observada em 13 pacientes (62%). Dentre os dez pacientes que eram dependentes de transfusões de glóbulos vermelhos, sete (70%) melhoraram e quatro (40%) não mais necessitaram das transfusões. Dentre os oito pacientes que apresentavam trombocitopenia (contagem inferior a $100 \times 10^9/L$), 74% (n=6) apresentaram aumento superior a 50% no número de plaquetas. Em quatro pacientes de 21 (19%) foi identificada redução superior a 50% no volume do baço. Eventos adversos relacionados ao uso de corticosteroides foram considerados leves e transitórios. A melhora na resposta clínica não esteve associada à melhora na fibrose intramedular ou angiogênese¹⁵(B).

Autores avaliaram 15 pacientes que foram submetidos ao tratamento com talidomida (dose inicial de 200 mg/dia com escalada da dose de 200 mg/dia a cada mês até atingir dose de 1.000 mg/dia). Aumento na contagem de plaquetas foi identificado em 12 dos 15 pacientes (80%) e aumento nos níveis de hemoglobina em três dos 15 indivíduos (20%). Diminuição da angiogênese e aumento na poiese de megacariócitos na medula óssea foram identificados em 22% e 55%, respectivamente de nove pacientes. A maioria dos pacientes tolerou mal o aumento da dose, sendo que em alguns foi necessária redução em virtude da toxicidade ou intolerância ao medicamento. Apenas dois pacientes (13%) toleraram dose diária de 400 mg. Doze dos 15 pacientes (80%) interromperam o tratamento com talidomida antes do previsto por causa das reações mieloproliferativas (em três), sonolência (um), confusão (um), perturbações visuais (um), diminuição da audição (um), neutropenia (um), dor abdominal aguda (um), e ausência apreciável de benefícios (dois) ¹⁶(B).

Onze dos 12 pacientes foram avaliados para resposta clínica quanto submetidos ao tratamento com talidomida (doses iniciais de 100 mg/dia chegando a 600 mg/dia). Nenhuma progressão da doença foi observada durante o tratamento. As dimensões do baço reduziram em sete de onze pacientes; anemia melhorou em três de quatro casos (dois permanecendo não dependentes de transfusão de glóbulos vermelhos) e melhora da trombocitopenia identificada em 100% dos pacientes que a apresentavam. Os eventos adversos foram frequentes, apesar de não serem graves¹⁷(B).

Outro grupo com 21 pacientes também receberam mesmo medicamento. Do total de pacientes, 90,5% interromperam o tratamento antes de completar os seis meses de uso do medicamento, sobretudo em virtude da sonolência e/ou fadiga, sintomas neurológicos ou neutropenia. Dos 13 pacientes avaliados, os quais fizeram uso do medicamento por período superior a 30 dias, aqueles que apresentavam anemia, com níveis de hemoglobina inferior a 10,0 g/dL, 43% apresentaram melhora. Dos indivíduos que iniciaram o tratamento em virtude da trombocitopenia, 66,6% apresentaram melhora (dois de três pacientes que foram tratados por este distúrbio) ¹⁸(B).

RECOMENDAÇÃO:

O uso da Talidomida na Mielofibrose apresentou taxas de resposta variável, geralmente pequenas e com grande taxa de abandono por intolerância a droga. Seu uso em doses menores (50 mg/dia) e/ou associação a corticosteróides aumenta sua tolerabilidade. O uso concomitante de eritropoietina com corticosteroide contínuo ou de danazol parece conferir melhores taxas de resposta, contudo estudos mais robustos são necessários.

A Lenalidomida e a Pomalidomida, associadas ou não a prednisona, apresentaram maior tolerabilidade com uma menor taxa de abandono por intolerância a droga em relação a Talidomida, mas também com índices de resposta pequenos.

A terapia com imunomoduladores na mielofibrose está associada a um incremento nos níveis de hemoglobina, contagem de plaquetas e redução do baço em pacientes selecionados, embora com eficácia reduzida. Podem ser uma das alternativas no tratamento da anemia na Mielofibrose, onde inexistem tratamentos medicamentosos com boa eficácia e com baixa toxicidade.

DISCUSSÃO

O uso da Talidomida foi avaliado em uma série de estudos, a maioria de braço-único, com doses de 50 a 800 mg/dia. Alguns associaram corticosteroides por um período de 3 meses, com a finalidade de aumentar a tolerabilidade a droga. Os pacientes que utilizaram doses menores de Talidomida e/ou com associação a corticoides apresentaram melhor tolerabilidade, sendo que doses acima de 50 mg/dia levaram a uma grande taxa de abandono.

A maioria dos estudos foi realizada com número reduzido de pacientes, apresentando seguimento variável (3 a 36 meses), mas geralmente muito curto.

Embora muito heterogênea, a taxa de resposta e relação a anemia foi em torno de 20% nos estudos com número mais expressivo de pacientes. Taxas variáveis de incremento nas contagens plaquetárias e redução da esplenomegalia também foram observadas.

O único estudo que avaliou prospectivamente a Talidomida versus Placebo utilizou doses de 200 a 400 mg/dia, sem uso de corticosteroides. Não houve benefício na comparação ao placebo. Entretanto, a taxa de descontinuação por intolerância foi bastante elevada no braço da Talidomida (61,5%).

A associação de eritropoietina e metilprednisolona por 6 meses mostrou-se 100% efetiva quanto a recuperação de citopenias em um estudo com 6 pacientes por 6 meses¹⁰.

Em uma análise retrospectiva envolvendo 88 pacientes, a associação de Danazol a Talidomida apresentou uma taxa de resposta significativamente maior quando comparada a Talidomida isoladamente (71 vs 46%, $p=0.014$), assim como na elevação das contagens plaquetárias (50% vs 30%, $p=0.06$)¹⁷.

Os estudos utilizando Talidomida na Mielofibrose estão resumidos na **Tabela 1**.

TABELA 1

Estudo	Tipo de Estudo	N	Dose Talidomida (mg)	Medicações Combinadas (meses)	Resultados (% resposta / n)	Abandono por toxicidade (% - meses)	Seguimento médio (meses)
Barosi G. et al, 2001 ¹	Prospectivo Braço único	21	100 - 400	---	Anemia: 43 (3 de 7) Plaquetopenia: 66 (2 de 3)	38.1 (1) 76.2 (3) 90.5 (6)	6
Canepa L et al., 2001 ²	Prospectivo	10	200 - 800	---	Anemia, Plaquetopenia e Esplenomegalia – 30	Nenhum	6,25 e 9,5
Pozzato G, et al., 2001 ³	Prospectivo Braço único	06	100 - MDT	---	Anemia: 50	Nenhum	6
Piccaluga PP et al., 2002 ⁴	Prospectivo Braço único	12	100 - 600	---	Anemia: 75 (3 de 4) Plaquetopenia: 100 (2 de 2)	58,3 (7)	10
Mesa RA, et al, 2003 ⁵	Prospectivo Braço Único	21	50	Prednisona (3)	Anemia: 62 Independência Transfusional: 40 (7 de 10) Plaquetopenia: 75 (6 de 8) Esplenomegalia: 19	5 (3)	6
Elliott MA, et al., 2002 ⁶	Prospectivo, braço único	15	200 - 400	---	Anemia: 20 (3 de 15) Plaquetopenia: 86,6 (13 de 15) Esplenomegalia: 25 (3 de 12)	80 (ND)	ND
Merup M, et al. 2002 ⁷	Porspectivo, braço único	15	100 - 800	---	Nenhuma resposta	36 (3)	3
Marchetti M, et al., 2004 ⁸	Prospectivo, braço único	63	50 - 400	---	Anemia: 22 (11 de 49) Independência Transfusional: 39 (7 – 18) Plaquetopenia: 22 (4 de 14) Esplenomegalia: 50	22 (1) 24 (3) 51 (6)	6
Strupp C, et al. 2004 ⁹	Prospectivo Braço único	16	100 - 400	---	Anemia: 60 (6 de 10) Plaquetopenia: 71,4 (5 de 7)	4	9
Leonidas B et al., 2005 ¹⁰	Prospectivo Braço Único	5	50	Eritropoietina (6) Metilprednisolona (6)	Anemia, Neutropenia e Plaquetopenia:100	0	6

Estudo	Tipo de Estudo	N	Dose Talidomida (mg)	Medicações Combinadas (meses)	Resultados (% resposta / n)	Abandono por toxicidade (% - meses)	Seguimento médio (meses)
Abgral JF et al., 2006 ¹¹	Prospectivo Randomizado Dois Braços (vs placebo)	52	200 - 400	---	Nenhuma resposta	61,5 (braço talidomida)	6
Thomas DA et al., 2006 ¹²	Prospectivo Braço único	41	100 - 800	---	Anemia: 20 (7 de 35) Independência Transfusional: 21 (5 de 24) Esplenomegalia: 31 (9 de 29) Plaquetopenia: 21 (5 de 24)	ND	ND
Weinkove R, et al. 2008 ¹³	Prospectivo Braço Único	15	50	Prednisolona (3)	Independência transfusional: 43 (3 de 7) Esplenomegalia: 50	0	8
Hattori Y, et al. 2011 ¹⁴	Prospectivo Braço único	4	50	Prednisolona (3)	Anemia: 25 (1 de 4) Plaquetopenia: 75 (3 de 4)	25 (1)	3
Thapaliya P et al., 2011 ¹⁵	Retrospectivo	50	50	Prednisolona (3 a 6) Ciclofosfamida (14) Etanercept (15)	Anemia: 22 Esplenomegalia: 8	ND	36
Bejanyan N, et al., 2012 ¹⁶	Prospectivo Braço único	5	100	Trióxido de Arsênico Dexametasona Ácido Ascórbico	Anemia: 20 (1 de 5)	ND	24,1
Luo et al., 2018 ¹⁷	Retrospectivo	88	88	Talidomida Prednisona Danazol (42)	Anemia: 58 (sem Danazol: 46 vs com Danazol 71 - p=0.014) Plaquetopenia: 39,77 (sem Danazol: 30 vs com Danazol: 58 - p=0.06)	0	25

MDT – máxima dose tolerável, ND – não disponível

A lenalidomida e pomalidomida são imunomoduladores de segunda geração, criados a partir de modificações da molécula da talidomida objetivando redução da toxicidade e aumento da atividade imunológica. Devido a sua maior tolerância e menor índice de neurotoxicidade em relação a Talidomida, foram estudadas no tratamento da mielofibrose. Tem sido avaliada em ensaios clínicos como agente único ou associado a prednisona. Nestes estudos, observou-se que a taxa de resposta para a anemia variou de 19% a 38%. Em alguns estudos se observou regressão da fibrose medular, enquanto em outros não. O tempo de uso foi variável entre os estudos, indo de 3 a 6 meses. Embora a tolerabilidade tenha sido maior do que a da Talidomida, com uma menor taxa de abandono relacionada a droga, a mielossupressão foi significativa, sendo que 88% dos indivíduos apresentaram toxicidade hematológica com graus 3 e 4, o que levou a redução de dose em vários pacientes. Embora a taxa de resposta pareça ser menor do que a obtida com a talidomida a tolerabilidade foi maior, e alguns pacientes mantiveram resposta mesmo após suspensão do tratamento¹⁹.

Os estudos utilizando Lenalidomida com ou sem Predinisona em Mielofibrose estão resumidos na **Tabela 2**.

TABELA 2

Estudo	Tipo de Estudo	N	Dose Lenalidomida (mg)	Medicações Combinadas (meses)	Resultados (% resposta / n)	Abandono por toxicidade (% - meses)	Seguimento médio (meses)
Tefferi A, et al. 2006 ¹⁸	Prospectivos e Braço único (2)	68	5 a 10	----	Anemia: 22 Esplenomegalia: 33 Plaquetopenia: 50	44 (3) / ND	5 a 19
Tefferi A, et al. 2007 ²⁰ *	Retrospectivo	3	10	----	Anemia: 100 (3 de 3) Esplenomegalia: 100 (2 de 2)	0	12 a 15
Quintas-Cardama A, et al. 2009 ²¹	Prospectivo Braço Único	40	5 a 10	Prednisona (3)	Anemia: 30 Esplenomegalia: 42	22 (6)	22
Mesa RA et al. 2010 ²²	Prospectivo Braço único	48	10	Prednisona (3)	Anemia: 19 Esplenomegalia: 10	14,5 (ND)	27,6
Chihara D, et al. 2016 ¹⁹	Prospectivo Braço único	40	5 a 10	Prednisona (3)	Anemia: 32 Esplenomegalia: 39	17,5 (ND)	108

* Mielofibrose associada a del(5)(q31), ND – não disponível

Uma outra análise combinada de três estudos fase 2 avaliou comparativamente a eficácia da Lenalinomida e Talidomida (44 pacientes receberam talidomida como único agente, 41 receberam lenalidomida e 40 indivíduos uma associação entre lenalidomida e prednisona). Neste estudo foi possível identificar que a terapia baseada no uso da lenalidomida apresentou elevada eficácia em detrimento ao uso da talidomida isoladamente (34 a 38% versus 16%, $p=0,06$). A terapia combinada (lenalidomida associada a prednisona) mostrou uma duração mais prolongada da resposta (média de 34 meses) em comparação ao uso isolado da lenalidomida (7 meses) e talidomida (13 meses); $p=0.42$. Uma quantidade menor de pacientes descontinuou a Lenalidomida com Predinisona (13%) a terapia combinada em virtude dos eventos adversos em detrimento àqueles que foram tratados com agente único (32-39%)²³.

A lenalidomida também foi avaliada em associação com o Ruxolitinibe, em estudo fase II, em 31 pacientes. O esquema terapêutico proposto foi de ciclos de 28 dias com Ruxolitinibe 15 mg VO de 12/12h continuamente associado a 21 dias de lenalidomida, 5mg/dia. O estudo foi terminando precocemente, devido a incapacidade de se obter a eficácia previamente determinada e a uma alta taxa de abandono em relação à lenalidomida nos primeiros três meses²⁴.

Com relação a pomalidomida, efeitos benéficos têm sido relatados em ensaios clínicos. Os estudos fase II estão resumidos na **tabela 3**.

TABELA 3

Estudo	Tipo de Estudo	N	Dose Pomalidomida (mg)	Medicações Combinadas (meses)	Resultados (% resposta / n)	Abandono por Toxicidade (% - meses)	Seguimento médio (meses)
Begna KH, et al. 2011 ²⁵	Prospectivo Braço único	58	0,5 - 2	----	Anemia: 17 * Plaquetopenia: 58 (14 de 24)	---	ND
Daver N,et al. 2013 ²⁶	Prospectivo Braço único	29	0,5	----	Anemia: 10 Independência Transfusional: 20 (2 de 10)	---	ND
Daver N et al., 2014 ²⁷	Prospectivo Braço único	29	0,5	Prednisona (3)	Anemia: 21 Independência transfusional (4 de 18)	---	ND
Schlenk RF et al., 2017 ²⁸	Prospectivo Braço Único Duas coortes	96	Coorte 1 - 0,5 Coorte 2 - 2	Prednisolona **	Coorte 1 - Anemia: 39 Coorte 2 - Anemia: 24	---	ND

* Apenas pacientes JAK2 +.

** se ausência de resposta

ND – não disponível

Estudo prospectivo fase 2, randomizado e duplo-cego, avaliou 84 pacientes com mielofibrose e anemia associada: pomalidomida (2 mg) e placebo vs pomalidomida (2 mg) e predinisona vs pomalidomida (0,5 mg) e predinisona vs predinisona e placebo. Os ciclos de pomalidomida eram de uso oral por 28 dias e a predinisona era de 30 mg/dia, com redução progressiva da dose, por 3 meses. Os índices de resposta foram 23% (95% CI, 5% to 41%), 16% (95% CI, 0% to 33%), 36% (95% CI, 16% to 56%), and 19% (95% CI, 2% to 36%), respectivamente ²⁹.

Outro estudo multicêntrico avaliou pacientes com mielofibrose e anemia associada com dependência transfusional. Foram randomizados 252 pacientes (2:1) para pomalidomida ou placebo. Destes, 152 pacientes receberam pomalidomida e 77 receberam placebo. Não houve diferença nas taxas de resposta em 6 meses, com ambos os grupos apresentando taxa de resposta de 16% ($p=0,87$) ³⁰.

REFERÊNCIAS

1. Barosi G, Grossi A, Comotti B, Musto P, Gamba G, Marchetti M. Safety and efficacy of thalidomide in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol*. 2001;114(1):78–83.
2. Canepa L, Ballerini F, Varaldo R, et al. Thalidomide in agnogenic and secondary myelofibrosis. *Br J Haematol*. 2001;115(2):313–315.
3. Pozzato G, Zorat F, Nascimben F, Comar C, Kikic F, Festini G. Thalidomide therapy in compensated and decompensated myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Haematologica*. 2001;86(7):772–773.
4. PP Piccaluga, G Visani, SA Pileri, S Ascani, T Grafone, A Isidori, M Malagola, C Finelli, G Martinelli, P Ricci, M Baccarani and S Tura. Clinical efficacy and antiangiogenic activity of thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia. A pilot study. *Leukemia* (2002) 16, 1609–1614.
5. Mesa RA, Steensma DP, Pardananani A, Li CY, Elliott M, Kaufmann SH, Wiseman G, Gray LA, Schroeder G, Reeder T, Zeldis JB, Tefferi A. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2003;101(7):2534–41.
6. Elliott MA, Mesa RA, Li CY, et al. Thalidomide treatment in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol*. 2002;117(2):288–296
7. Merup M, Kutti J, Birgergard G, et al: Negligible clinical effects of thalidomide in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Med Oncol* 19:79–86, 2002
8. Marchetti M, Barosi G, Balestri F, et al. Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22:424–31.
9. Strupp C, Germing U, Scherer A, et al. Thalidomide for the treatment of idiopathic myelofibrosis. *Eur J Haematol*. 2004;72(1):52–57.
10. Leonidas B, Aristeidis C, Vasiliki A, Amalia V, Konstantinos BL. Combined treatment with thalidomide, corticosteroids, and erythropoietin in patients with idiopathic myelofibrosis. *Eur J Haematol* 2005; 74: 273–274
11. Abgrall J-F, Guibaud I, Bastie J-N, et al. Thalidomide versus placebo in myeloid metaplasia with myelofibrosis: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *Haematologica*. 2006;91(8):1027–1032.
12. Thomas DA, Giles FJ, Albitar M, et al. Thalidomide therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Cancer*. 2006;106(9):1974–1984.

13. Weinkove R, Reilly JT, McMullin MF, Curtin NJ, Radia D, Harrison CN. Low-dose thalidomide in myelofibrosis. *Haematologica*. 2008;93(7):1100–1101.
14. Hattori Y, Miyakawa Y, Yokoyama K, Yamada T, Du W, Jinzaki M, Shinmoto H, Okamoto S. Prospective study of combination therapy with low-dose thalidomide plus prednisolone ameliorating cytopenia in primary myelofibrosis. *Int J Hematol* (2011) 93:129–131
15. Thapaliya P, Tefferi A, Pardanani A, Steensma DP, Camoriano J, Wu W, Geyer S, Mesa RA. International working group for myelofibrosis research and treatment response assessment and long-term follow-up of 50 myelofibrosis patients treated with thalidomide-prednisone based regimens. *Am J Hematol*. 2011 Jan;86(1):96-8.
16. Bejanyan N, Tiu RV, Raza A, Jankowska A, Kalaycio M, Advani A, Chan J, Saunthararajah Y, Mooney L, Maciejewski JP, Sekeres MA. A phase 2 trial of combination therapy with thalidomide, arsenic trioxide, dexamethasone, and ascorbic acid (TADA) in patients with overlap myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) or primary myelofibrosis (PMF). *Cancer*. 2012;118(16):3968-76. PubMed PMID: 22180010.
17. Luo X, Xu Z, Li B, Qin T, Zhang P, Zhang H, Fang L, Pan L, Hu N, Qu S, Zhang Y, Huang G, Gale RP, Xiao Z. Thalidomide plus prednisone with or without danazol therapy in myelofibrosis: a retrospective analysis of incidence and durability of anemia response. *Blood Cancer Journal* (2018) 8:9.
18. Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, Mesa RA, Thomas D, Lasho TL, Hogan WJ, Litzow MR, Allred JB, Jones D, Byrne C, Zeldis JB, Ketterling RP, McClure RF, Giles F, Kantarjian HM. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2006;108(4):1158-64. PubMed PMID: 16609064.
19. Dai Chihara, Lucia Masarova, Kate J. Newberry, Hoyoung Maeng, Farhad Ravandi, Guillermo Garcia-Manero, Alessandra Ferrajoli, Jorge Cortes, Hagop Kantarjian, and Srdan Verstovsek. Long-term results of a phase II trial of lenalidomide plus prednisone therapy for patients with myelofibrosis. *Leuk Res*. 2016 September ; 48: 1–5.
20. Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA, Pardanani A, Ketterling RP, Hanson CA. Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. *Leukemia*. 2007;21(8):1827–1828.
21. Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Manshouri T, Thomas D, Cortes J, Ravandi F, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Bueso-Ramos C, Verstovsek S. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4760-6. PubMed PMID: 19720904.
22. Mesa RA, Yao X, Cripe LD, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood*. 2010;116:4436-8.
23. Jabbour E, Thomas D, Kantarjian H, et al. Comparison of thalidomide and lenalidomide as therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2011;118:899-902

- 24.** Daver N, Cortes J, Newberry k, Jabbour E, Zhou L, Wang X, Pierce S, Kadia T, Sasaki K, Borthakur G, Ravandi F, Pemmaraju N, Kantarjian H, Verstovsek S. Ruxolitinib In Combination With Lenalidomide As Therapy For Patients With Myelofibrosis. *Haematologica*, 2015, 100: 1058-1063
- 25.** Begna KH, Mesa RA, Pardanani A, Hogan WJ, Litzow MR, McClure RF, Tefferi A. A phase-2 trial of low-dose pomalidomide in myelofibrosis. *Leukemia* (2011) 25, 301–304
- 26.** Daver N, Shastri A, Kadia T, et al. Modest activity of pomalidomide in patients with myelofibrosis and significant anemia. *Leuk Res*. 2013;37(11):1440–1444.
- 27.** Daver N, Shastri A, Kadia T, et al. Phase II study of pomalidomide in combination with prednisone in patients with myelofibrosis and significant anemia. *Leuk Res*. 2014;38(9):1126–1129.
- 28.** R F Schlenk, F Stegelmann, A Reiter, E Jost, N Gattermann, H Hebart, C Waller, A Hochhaus, U Platzbecker, P Schafhausen, I W Blau, W Verbeek, F H Heidel, M Werner, H Kreipe, V Teleanu, A Benner, H Do¨ hner, M Griehammer, K Do¨ hner, Pomalidomide in myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis, *Leukemia*, 2017. 31:889–895.
- 29.** Tefferi A, Verstovsek S, Barosi G, et al. Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2009;27:4563–4569
- 30.** Tefferi A, Al-Ali HK, Barosi G, Devos T, Gisslinger H, Jiang Q, Kiladjian JJ, Mesa R, Passamonti F, Ribrag V, Schiller G, Vannucchi AM, Zhou D, Reiser D, Zhong J, and Gale RP, for the RESUME trialists. A randomized study of pomalidomide vs placebo in persons with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis and RBC-transfusion dependence. *Leukemia* (2017) 31, 896–902.
- 31.** 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
- 32.** 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.
- 33.** 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
- 34.** Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual o papel dos imunomoduladores na 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	Imunomoduladores
C	
O	Sobrevida, morbidade, qualidade de vida

3.3. Estratégia de Pesquisa

3.3.1. Estratégia 1: (primary myelofibrosis OR myelofibroses, primary OR myelofibrosis, primary OR primary myelofibrosis OR bone marrow fibrosis OR bone marrow fibroses OR fibroses, bone marrow OR fibrosis, bone marrow OR myelofibrosis OR myelofibrosis OR idiopathic myelofibrosis OR myeloid metaplasia OR metaplasia, myeloid OR metaplasias, myeloid OR myeloid metaplasia OR myelosclerosis OR myelosclerosis OR myelosis, nonleukemic OR myelosis, nonleukemic OR nonleukemic myeloses OR nonleukemic myelosis OR chronic idiopathic myelofibrosis OR agnogenic myeloid metaplasia OR agnogenic myeloid metaplasia OR metaplasia, agnogenic myeloid OR metaplasias, agnogenic myeloid OR myeloid metaplasia, agnogenic OR myeloid metaplasia, agnogenic OR myelofibrosis with myeloid metaplasia) AND (thalidomide OR lenalidomide OR pomalidomide OR immunologic factors).

3.3.2. Estratégia 2: ((primary myelofibrosis OR myelofibroses, primary OR myelofibrosis, primary OR primary myelofibrosis OR bone marrow fibrosis OR bone marrow fibroses OR fibroses, bone marrow OR fibrosis, bone marrow OR myelofibrosis OR myelofibrosis OR idiopathic myelofibrosis OR myeloid metaplasia OR metaplasia, myeloid OR metaplasias, myeloid OR myeloid metaplasia OR myelosclerosis OR myelosclerosis OR myelosis, nonleukemic OR myelosis, nonleukemic OR nonleukemic myeloses OR nonleukemic myelosis OR chronic idiopathic myelofibrosis OR agnogenic myeloid metaplasia OR agnogenic myeloid metaplasia OR metaplasia, agnogenic myeloid OR metaplasias, agnogenic myeloid OR myeloid metaplasia, agnogenic OR myeloid metaplasia, agnogenic OR myelofibrosis with myeloid metaplasia) AND (thalidomide OR lenalidomide OR pomalidomide OR immunologic factors OR immunosuppressive agents)) AND "therapy/broad"[Filter].

3.3.3. 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 durante o tratamento da mielofibrose.

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 Oxford³¹ (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 JADAD³², 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 SCALE³³, 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)	Escore 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 estratégia 1	1167
PubMed-Medline estratégia 2	829
Estratégia 1 AND Estratégia 2	828

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 (Oxford³¹/GRADE³⁴) 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