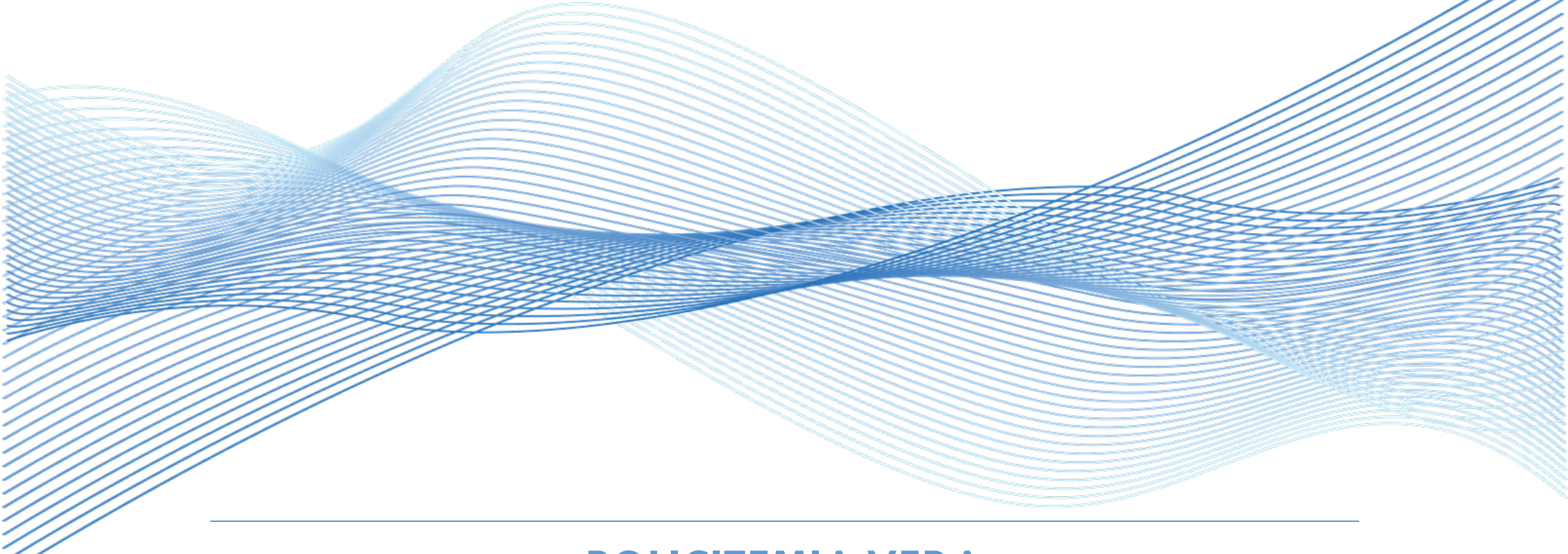




POLICITEMIA VERA

SISTEMA PROGNÓSTICO

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR – ABHH

Nonino A, Fogliatto LM, Tavares RS, Kelman G, Bernardo WM

Elaboração: 10 de maio de 2018.

POLICITEMIA É UM DISTÚRPIO MIELOPROLIFERATIVO CRÔNICO IDIOPÁTICO CARACTERIZADO PELO AUMENTO DA MASSA DE ERITRÓCITOS (ERITROCITOSE), COM ELEVÇÃO DO HCT. HÁ RISCO DE TROMBOSES, EVOLUÇÃO PARA LEUCEMIA AGUDA E TRANSFORMAÇÃO MIELOFIBRÓTICA. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É FORNECER RECOMENDAÇÕES, QUE POSSAM AUXILIAR NA AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO DE PACIENTES PORTADORES DE POLICITEMIA VERA. FOI REALIZADA A PARTIR DA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, ATRAVÉS DO PICO, ONDE P ABORDA PACIENTES COM POLICITEMIA VERA, I DE INDICADOR ESCORE, PROGNÓSTICO, CLASSIFICAÇÃO E TENDO COMO O DESFECHO DE SOBREVIDA, MORTE, PROGRESSÃO, LEUCEMIA, TROMBOSE, ISQUEMIA. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, RECUPERANDO 1979 TRABALHOS, SENDO QUE DESTES 11 FORAM SELECIONADOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

Pacientes com Policitemia Vera (PV) tem sobrevida inferior à da população normal. As causas mais frequentes de morte na PV são eventos trombóticos, hemorrágicos, tumores sólidos e progressão para mielofibrose ou leucemia aguda ¹⁻⁴.

RESULTADOS

QUAL O MELHOR SISTEMA PROGNÓSTICO NA POLICITEMIA VERA?

Um estudo que seguiu 2 coortes populacionais, totalizando 327 pacientes, mostrou Sobrevida Relativa (SR) de 72% e 46% após 10 e 20 anos do diagnóstico, respectivamente. Análise multivariada identificou idade acima de 70 anos, leucócitos acima de $13.000/\text{mm}^3$ e história de tromboembolismo prévio como fatores de risco independentes. Pacientes com 0, 1 ou 2-3 destes fatores apresentaram SR em 10 anos de 84%, 59% e 26%, respectivamente³(B).

Outro estudo seguiu 1545 pacientes com diagnóstico de Policitemia Vera baseado nos critérios diagnósticos da OMS. Além de demonstrar Sobrevida Total (ST) inferior em relação à população geral pareada para sexo e idade, a análise multivariada demonstrou que idade avançada, leucocitose, trombose venosa prévia e cariótipo anormal afetavam a sobrevida de forma independente. A partir destes achados, determinou-se um modelo prognóstico que incluiu os 3 primeiros fatores de risco: idade > 67 anos (5 pontos), idade de 57-66 anos (2 pontos), leucócitos $>15.000/\text{mm}^3$ (1 ponto) e trombose venosa (1 ponto). Deste modo 3 grupos de risco foram definidos: baixo (0 pontos), intermediário (1-2 pontos) e alto (≥ 3 pontos) com ST mediana de 27,8 anos, 18,9 anos e 10,9 anos, respectivamente⁴(B).

Em relação ao risco específico de desenvolvimento de complicações trombo-embólicas, grandes estudos mostraram que idade acima de 65-70 anos e história prévia de trombose^{2,5}(B) bem como leucocitose⁶⁻⁸(B) foram os principais fatores de risco para esta complicação.

Leucocitose mostrou-se ainda fator independente de risco para transformação leucêmica e mielofibrótica. Quanto à correlação entre o uso de hidroxiuréia e aumento do risco de transformação leucêmica, os estudos com seguimentos de maior número de pacientes falhou em demonstrar esta associação⁷(B). Transformação e menor sobrevida também foram observados em pacientes com PV com alterações citogenéticas, que estão presentes em cerca de 20% dos casos^{9,10}(B). Novos dados obtidos por sequenciamento genético direcionado a genes de interesse mostram que a presença de mutações em genes cooperativos às mutações “driver” conferem menores sobrevidas livre de leucemia, mielofibrose e total¹¹(B).

RECOMENDAÇÃO:

Não é possível afirmar qual o melhor Sistema de prognóstico para a Policitemia Vera, uma vez que os escores existentes não foram comparados entre si. Contudo os estudos que exploraram este tema mostram que o avançar da idade, especialmente acima de 57 a 70 anos, histórico prévio de Trombose e Leucocitose são fatores de risco tanto para complicações tromboembólicas como para aumento da Mortalidade (B).

REFERÊNCIAS

1. Dan K, Yamada T, Kimura Y, Usui N, Okamoto S, Sugihara T, Takai K, Masuda M, Mori M; Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group. Clinical features of polycythemia vera and essential thrombocythemia in Japan: retrospective analysis of a nationwide survey by the Japanese Elderly Leukemia and Lymphoma Study Group. *Int J Hematol*. 2006 Jun;83(5):443-9. PMID: 16787877.
2. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, Marilus R, Villegas A, Tognoni G, Barbui T Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2224.
3. Bonicelli G, Abdulkarim K, Mounier M, Johansson P, Rossi C, Jooste V, Andreasson B, Maynadi V, Girodon F. Leucocytosis and thrombosis at diagnosis are associated with poor survival in polycythaemia vera: a population-based study of 327 patients. *Br J Haematol*. 2013;160(2):251.
4. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, Randi ML, Vaidya R, Cazzola M, Rambaldi A, Gisslinger B, Pieri L, Ruggeri M, Bertozzi I, Sulai NH, Casetti I, Carobbio A, Jeryczynski G, Larson DR, Mollauer L, Pardanani A, Thiele J, Passamonti F, Barbui T. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013;27(9):1874.
5. Gruppo Italiano Studio Policitemia. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. *Ann Intern Med*. 1995;123(9):656.
6. Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, Tognoni G, Marchioli R, European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera (ECLAP). Leucocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood*. 2007;109(6):2446.
7. Gangat N, Strand J, Li CY, Wu W, Pardanani A, Tefferi A. Leucocytosis in polycythaemia vera predicts both inferior survival and leukaemic transformation. *Br J Haematol*. 2007;138(3):354.
8. Barbui T, Carobbio A, Rambaldi A, Finazzi G. Perspectives on thrombosis in essential thrombocythemia and polycythemia vera: is leukocytosis a causative factor? *Blood*. 2009;114(4):759.
9. Tang G. et al. Characteristics and clinical significance of cytogenetic abnormalities in polycythemia vera. *Haematologica* 102, 1511-1518 (2017)
10. Barraco D. et al. Cytogenetic findings in WHO-defined polycythaemia vera and their prognostic relevance. *Br. J. Haematol* 2017 (in press).
11. Tefferi, A. et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv*. 1, 21-30 (2016)
12. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm
13. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
14. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
15. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual o melhor sistema prognóstico na Policitemia Vera?

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	Polycythemia Vera, erythremia, polycytheamia, eritrocytosis
I	Score, prognostic, classification
C	----
O	survival, death, progression, leukemic transformation, AML, acute leukemia;

3.3. Estratégia de Pesquisa

((polycythemia OR erythema OR polycythaemia OR erythrocytosis OR polycythemia vera OR Primary Polycythemia OR Polycythemia Rubra Vera* OR Erythremia* OR Osler Vaquez Disease OR Osler-Vaquez Disease) AND ("diagnosis/narrow"[Filter] OR "prognosis/narrow"[Filter]))

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 prognóstico.

4.2. Confiabilidade – Validade interna

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

4.3. Aplicação dos resultados – Validade externa

O nível de Evidência Científica foi classificado por tipo de estudo segundo Oxford¹² (tabela 01).

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

Tabela 01: Grau de recomendação e força de evidência

A evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (Tabela 02). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD¹³, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore $\geq$ três (3), consistentes (grau A).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (Tabela 03), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE¹⁴, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

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

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

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

Tabela 03 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

5. Método de Extração e Análise dos resultados

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

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

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

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

6. Resultados

Trabalhos recuperados (04/2018)

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	1979

Tabela 05 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica

7. Aplicação da evidencia – Recomendação

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

A evidência disponível seguirá alguns princípios de exposição:

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

A síntese global será elaborada considerando a evidência descrita e terá a sua força estimada (Oxford¹²/GRADE¹⁵) em 1b e 1c (graus A) ou forte e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca.

8. Conflito de interesse

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

9. Declaração final

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



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES