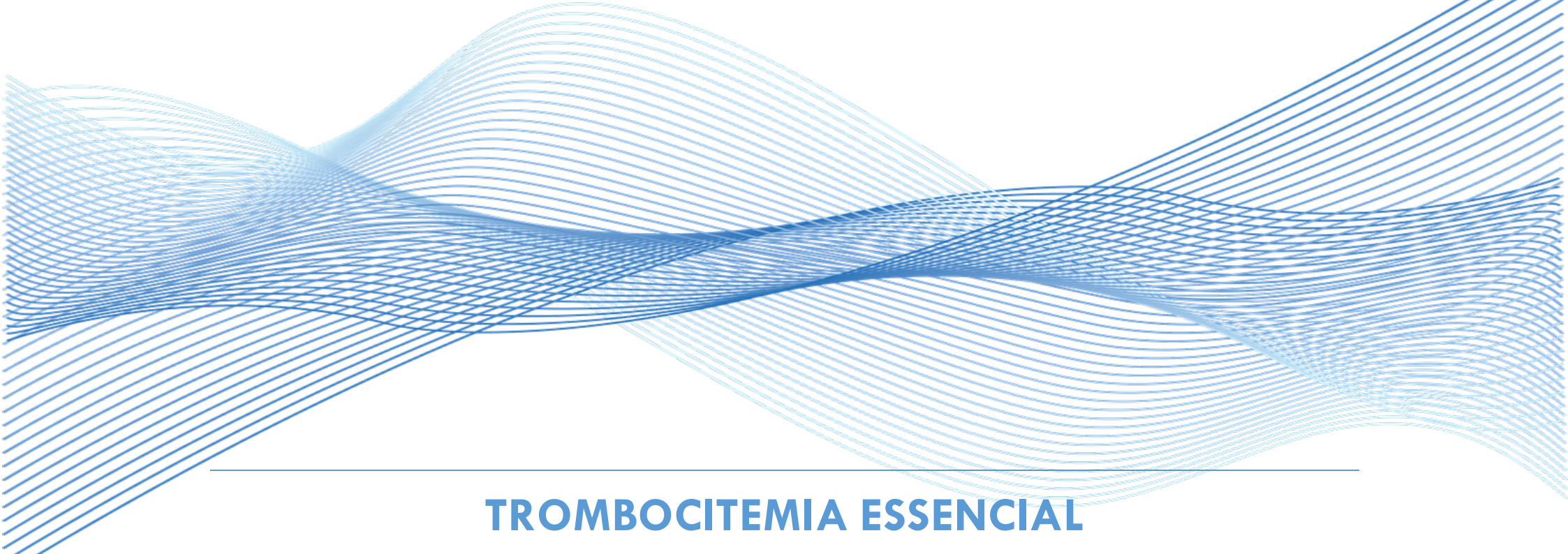




TROMBOCITEMIA ESSENCIAL

MUTAÇÕES NO PROGNÓSTICO

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR

Pagnano KBB, Santos FPS, Tavares RS, Simoes RS, Kelmann G, Bernardo WM.

Elaboração: 01 de agosto de 2017.

A TROMBOCITEMIA ESSENCIAL É UMA NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA CRÔNICA. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É AVALIAR O PAPEL DAS MUTAÇÕES NO PROGNÓSTICO DA TROMBOCITEMIA ESSENCIAL. UTILIZAMOS A FORMA ESTRUTURADA DE FORMULAR A PERGUNTA SINTETIZADA PELO ACRÔNIMO P.I.C.O., ONDE O P CORRESPONDE AOS PACIENTES COM TROMBOCITEMIA ESSENCIAL, I COMO INDICADOR MUTAÇÕES E O DE DESFECHOS PROGNÓSTICO. ATRAVÉS DA ELABORAÇÃO DE QUESTÃO CLÍNICA RELEVANTES E RELACIONADAS COM A TEMÁTICA PROPOSTA, A PARTIR DA PERGUNTA ESTRUTURADA IDENTIFICAMOS OS DESCRITORES QUE CONSTITUÍRAM A BASE DA BUSCA DA EVIDÊNCIA NA BASE DE DADOS MEDLINE-PUBMED, OS ESTUDOS TIVERAM SEUS RESUMOS REVISADOS E APÓS OS CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE (INCLUSÃO E EXCLUSÃO), 28 TRABALHOS FORAM SELECIONADOS PARA RESPONDER ÀS DÚVIDA CLÍNICA (ANEXO I).

INTRODUÇÃO

A **trombocitemia essencial** é uma neoplasia mieloproliferativa crônica, de comportamento relativamente benigno, apesar de seu curso clínico se caracterizar pela ocorrência de distúrbios microvasculares e/ou complicações trombóticas/hemorragicas¹. Durante as primeiras duas décadas da doença, 10% dos pacientes podem apresentar transformação para leucemia aguda, mielofibrose com metaplasia mieloide ou síndrome mielodisplásica²⁻⁵(**B**).

RESULTADOS

A mutação V617F no gene JAK2 encontra-se presente em 23% a 75% dos casos de trombocitemia essencial, no entanto, o impacto desta mutação no fenótipo é objeto de muito debate. Pacientes com a mutação V617F caracterizam-se por níveis mais elevados de hemoglobina, maior contagem de leucócitos e menor contagem de plaquetas ⁶⁻⁹(B). As mutações da região da calreticulina (CALR) estão presente em cerca de 67% dos casos, sendo geralmente as mutações CALR, JAK2 e MPL excludentes entre si¹⁰(B). Nos casos JAK-2 positivos, estudos apontam maior progressão para transformação leucêmica, mielofibrose, bem como maior risco de evolução para policitemia vera, apesar dos resultados serem controversos^{5,11-13}(B).

Um estudo observacional longitudinal analisou aspectos clínicos e prognósticos de pacientes com diagnóstico de trombocitemia essencial ¹²(B). Verificou-se que os portadores da mutação JAK2 V617F apresentaram maior tendência para transformação em policitemia vera, mas não para leucemia mieloide aguda ou mielofibrose ¹²(B). Na análise multivariada, a presença da mutação JAK2 V617F não foi um fator independente para a redução da sobrevida ¹²(B).

Outro estudo que avaliou 105 pacientes com TE mostrou uma tendência para evoluir para mielofibrose quando a carga alélica do JAK2 mutado foi >50% (P=0.09), mas não para LMA⁴(B)

Recentemente, estudos com Sequenciamento de Nova Geração têm mostrado novos genes envolvidos na evolução para MF ou transformação leucêmica. Transformação para mielofibrose é mais frequente em pacientes com mutações adicionais em *SF3B1*, *IDH1/2* e com o aumento da carga alélica do *JAK2*. Mutações adicionais em genes como *DNMT3A*, *SRSF2*, *SF3B1*, *IDH1/2* e *RUNX1* estão relacionadas a um pior prognóstico¹⁴(B). A sobrevida é superior nos casos com CALR mutada, sendo que estes apresentam menor risco de transformação para LMA/SMD. Mutações do *JAK-2*, *MPL* e triplo negativos, além de evolução para MF, são fatores independentes para transformação leucêmica¹⁵(B).

Pacientes com TE com maior carga alélica de CALR mutada apresentam um fenótipo mais proliferativo, com menores níveis de Hb, maior LDH e maior taxa de transformação mielofibrótica, além de maior esplenomegalia¹⁶(B).

Com relação aos eventos tromboembólicos, resultados conflitantes também foram observados. Várias evidências clínicas sugerem associação da mutação JAK2 V617F com eventos trombóticos^{6,7,8,17,18}(B)¹⁹(A).

Uma meta-análise mostrou correlação positiva entre presença da mutação JAK2 V617F e maior risco de trombozes, tanto arteriais quanto venosas (OR=1,68 com IC95%: 1,31 a 2,15 e OR=2,5 com IC95%: 1,71 a 3,66) respectivamente ^{12,20}(B)¹⁹(A).

Fu et al., avaliaram o impacto das mutações CALR, MPL e JAK2 sobre o risco de trombose ¹⁷(B). Verificou-se que de um total de 105 eventos trombóticos relatados em 95 pacientes, a maior parte dos indivíduos (75%) apresentavam a mutação JAK2 V617F em comparação àqueles que apresentavam a mutação no gene da calreticulina e pacientes considerados triplo

negativos ¹⁷(B). Pacientes positivos para a mutação no gene da calreticulina apresentavam sobrevida livre de trombose mais favorável em relação aos pacientes positivos para a mutação JAK2 V617F ¹⁷(B).

Recentemente Bertozzi et al²¹(B). Avaliaram o risco de trombose e hemorragia em pacientes com NMP, sendo que pacientes com JAK2 mutado com carga alélica >75% apresentaram maior incidência de trombose e hemorragia.

Por outro lado, outros estudos, também de base retrospectiva, não estabeleceram associação entre mutação JAK2 V617F e eventos tromboembólicos ^{7,22,23}(B).

Em um estudo que avaliou fatores de risco associados a eventos tromboembólicos em 532 pacientes com diagnóstico de trombocitemia essencial, os autores não verificaram, durante o período de seguimento de 7,6 anos (média), associação da mutação V617F no gene *JAK2* e risco de tromboembolismo ou mesmo redução na sobrevida global²²(B).

No registro populacional Sueco (2008 a 2015), em 1284 pacientes com TE avaliados, 35% apresentaram complicações vasculares. Os seguintes fatores foram considerados de risco para os eventos tromboembólicos ao diagnóstico: idade > 65 anos, leucócitos > 12×10⁹ /L, e a presença da mutação JAK2 V617F²⁴(B).

Esta disparidade sobre a relação dos eventos trombóticos e a mutação JAK2 V617F encontrada na literatura pode ser explicada pela natureza retrospectiva da maior parte dos estudos realizados, bem como pelo pequeno número de pacientes incluídos nestas séries. Não se pode esquecer ainda que idade avançada e história prévia de episódios trombóticos são fatores de risco bem estabelecidos para a ocorrência de trombose em pacientes com neoplasia mieloproliferativa. Em uma

coorte prospectiva de pacientes com diagnóstico de trombocitemia essencial verificou-se que idade avançada, leucocitose, tabagismo e presença de *diabetes mellitus* apresentaram-se como fatores preditores de pior sobrevida ²⁵(B).

Os estudos que exploraram a contribuição de fatores pró-trombóticos hereditários e adquiridos para trombose em pacientes com neoplasia mieloproliferativa forneceram poucos dados significativos. Estudo de coorte histórico envolvendo pacientes com diagnóstico de policitemia vera e trombocitemia essencial mostrou diferença significativa na prevalência do Fator V de Leiden em pacientes com e sem história de eventos trombóticos ²⁶(B). Na mesma linha, um estudo observacional retrospectivo, demonstrou que dentre os fatores analisados (Fator V de Leiden, mutação G20210A no gene da protrombina e mutação C677T no gene da metileno tetrahidrofolato redutase), somente o Fator V de Leiden apresentou-se como o maior contribuinte para ocorrência de eventos tromboembólicos tanto em pacientes com trombocitemia essencial quanto com diagnóstico de policitemia vera ²⁷(B).

RECOMENDAÇÃO:

Pacientes com TE com mutação da CALR são mais jovens, mais frequentemente do sexo masculino e tem maior contagem de plaquetas e menores níveis de Hb e leucócitos que os JAK2 mutados, além de menor risco de trombose. A presença da mutação JAK2 V617F parece estar associada a um maior risco de trombose e de evolução para mielofibrose e transformação leucêmica do que os pacientes com mutação da CALR. Idade, história de trombose previa, mutação do JAK2 , leucocitose >11.000/mm³ e fatores de risco cardiovasculares são fatores de risco para trombose.

REFERÊNCIAS

1. Harrison CN. Essential thrombocythaemia: challenges and evidence-based management. *Br J Haematol*. 2005;130(2):153-65. Review. PubMed PMID: 16029444.
2. Tefferi A, Fonseca R, Pereira DL, Hoagland HC. A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(1):22-8. PubMed PMID: 11155408.
3. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(2):159-66. PubMed PMID: 16471068.
4. Malak S, Labopin M, Saint-Martin C, Bellanne-Chantelot C, Najman A; French Group of Familial Myeloproliferative Disorders. Long term follow up of 93 families with myeloproliferative neoplasms: life expectancy and implications of JAK2V617F in the occurrence of complications. *Blood Cells Mol Dis*. 2012;49(3-4):170-6. PubMed PMID: 22818858.
5. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, Boveri E, Elena C, Pietra D, Boggi S, Astori C, Bernasconi P, Varettoni M, Brusamolino E, Pascutto C, Lazzarino M. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis, and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica*. 2008;93(11):1645-51. PubMed [citation] PMID: 18790799.
6. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, Pacilli A, Pancrazzi A, Pieri L, Fanelli T, Bosi A, Vannucchi AM; Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro Gruppo Italiano Malattie Mieloproliferative Investigators. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood*. 2014;123(10):1552-5. PubMed PMID: 24371211.
7. Chim CS, Sim JP, Chan CC, Kho BC, Chan JC, Wong LG, Law M, Liang R, Kwong YL. Impact of JAK2V617F mutation on thrombosis and myeloid transformation in essential thrombocythemia: a multivariate analysis by Cox regression in 141 patients. *Hematology*. 2010;15(4):187-92. PubMed PMID: 20670476.
8. Larsen TS, Pallisgaard N, Møller MB, Hasselbalch HC. High prevalence of arterial thrombosis in JAK2 mutated essential thrombocythaemia: independence of the V617F allele burden. *Hematology*. 2008;13(2):71-6. PubMed PMID: 18616871.
9. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden JT, Duffy A, Boyd EM, Bench AJ, Scott MA, Vassiliou GS, Milligan DW, Smith SR, Erber WN, Bareford D, Wilkins BS, Reilly JT, Harrison CN, Green AR; United Kingdom Myeloproliferative Disorders Study Group; Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party; Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. *Lancet*. 2005;366(9501):1945-53. PubMed PMID: 16325696. Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(2):159-66. PubMed PMID: 16471068.

10. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013 Dec 19;369(25):2379-90.
11. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR, Finke C, Wassie EA, Pieri L, Gangat N, Fjerza R, Belachew AA, Lasho TL, Ketterling RP, Hanson CA, Rambaldi A,
12. Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, McClure RF, Wadleigh M, Lee SJ, Gilliland DG, Tefferi A. JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. *Br J Haematol*. 2005;131(2):208-13. PubMed PMID: 16197451.
13. Tefferi A, Finazzi G, Thiele J, Barbui T, Pardanani A, Vannucchi AM. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(16):2507-13; quiz 2615. PubMed PMID: 25037629.
14. Senin et al. Non-driver mutations in patients with JAK2V617F-mutated polycythemia vera or essential thrombocythemia with long-term molecular follow-up. *Ann Hematol*.
15. Alvarez-Larran et al. Impact of genotype on leukaemic transformation in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*. 2017 Sep;178(5):764-771. doi: 10.1111/bjh.14762. Epub 2017 May 23.
16. Tefferi A, Fonseca R, Pereira DL, Hoagland HC. A long-term retrospective study of young women with essential thrombocythemia. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(1):22-8. PubMed PMID: 11155408.
17. Fu R, Xuan M, Zhou Y, Sun T, Bai J, Cao Z, Zhang L, Li H, Zhang D, Zhang X, Lv C, Xue F, Liu X, Yang R, Zhang L. Analysis of calreticulin mutations in Chinese patients with essential thrombocythemia: clinical implications in diagnosis, prognosis and treatment. *Leukemia*. 2014;28(9):1912-4. PubMed PMID: 24732593.
18. Patriarca A, Pompetti F, Malizia R, Iuliani O, Di Marzio I, Spadano A, Dragani A. Is the absence of JAK2 mutation a risk factor for bleeding in essential thrombocythemia? An analysis of 106 patients. *Blood Transfus*. 2010;8(1):21-7. PubMed PMID: 20104275.
19. Dahabreh IJ, Zoi K, Giannouli S, Zoi C, Loukopoulos D, Voulgarelis M. Is JAK2 V617F mutation more than a diagnostic index? A meta-analysis of clinical outcomes in essential thrombocythemia. *Leuk Res*. 2009;33(1):67-73. PubMed PMID: 18632151.
20. Antonioli E, Guglielmelli P, Pancrazzi A, Bogani C, Verrucci M, Ponziani V, Longo G, Bosi A, Vannucchi AM. Clinical implications of the JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2005;19(10):1847-9. PubMed PMID: 16079890.
21. Bertozzi et al. Thromboses and hemorrhages are common in MPN patients with high JAK2V617F allele burden. *Annals of Hematology*. August 2017, Volume 96, Issue 8, pp 1297–1302
22. Palandri F, Polverelli N, Catani L, Ottaviani E, Baccarani M, Vianelli N. Impact of leukocytosis on thrombotic risk and survival in 532 patients with essential thrombocythemia: a retrospective study. *Ann Hematol*. 2011;90(8):933-8. PubMed PMID: 21287350.

- 23.** Palandri F, Ottaviani E, Salmi F, Catani L, Polverelli N, Fiacchini M, Martinelli G, Baccarani M, Vianelli N. JAK2 V617F mutation in essential thrombocythemia: correlation with clinical characteristics, response to therapy and long-term outcome in a cohort of 275 patients. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(2):247-53. PubMed PMID: 19235016.
- 24.** Adulkarim et al. Risk factors for vascular complications and treatment patterns at diagnosis of 2389 PV and ET patients: Real-world data from the Swedish MPN Registry. *Eur J Haematol*. 2017 Jun;98(6):577-583. doi: 10.1111/ejh.12873. Epub 2017 Apr 3.
- 25.** Wolanskyj AP, Schwager SM, McClure RF, Larson DR, Tefferi A. Essential thrombocythemia beyond the first decade: life expectancy, long-term complication rates, and prognostic factors. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(2):159-66. PubMed PMID: 16471068.
- 26.** Ruggeri M, Gisslinger H, Tosetto A, Rintelen C, Mannhalter C, Pabinger I, Heis N, Castaman G, Missiaglia E, Lechner K, Rodeghiero F. Factor V Leiden mutation carriership and venous thromboembolism in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2002;71(1):1-6. PubMed PMID: 12221665.
- 27.** Trifa AP, Cucuianu A, Popp RA, Coadă CA, Costache RM, Militaru MS, Vesa ȘC, Pop IV. The relationship between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR mutations and the first major thrombotic episode in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Ann Hematol*. 2014;93(2):203-9. PubMed PMID: 23828072.
- 28.** 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
- 29.** 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.
- 30.** 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
- 31.** Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual o papel das mutações no prognóstico da trombocitemia essencial?

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	Trombocitemia essencial
I	Mutações
C	
O	Prognóstico

3.3. Estratégia de Pesquisa

3.3.1. *(essential thrombocythemia OR essential thrombocythaemia OR thrombocytosis) AND (mutations OR molecular abnormalities OR JAK2 OR BCR-ABL OR exon 12 OR MPL OR CALR OR calreticulin) AND (survival OR death OR progression OR transfusion OR leukemic transformation OR acute leukemia OR AML OR acute myeloid leukemia OR splenomegaly OR anemia OR fibrosis OR thrombosis).*

3.3.2. 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 Oxford²⁸ (tabela 02).

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

Tabela 02: Grau de recomendação e força de evidência

A evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (Tabela 03). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD²⁹, 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 04), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE³⁰, 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 03 - 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 04 - 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 05).

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

Tabela 05 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

6. Resultados

Trabalhos recuperados (05/2017)

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	1096

Tabela 06 – 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 (Oxford²⁸/GRADE³¹) 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