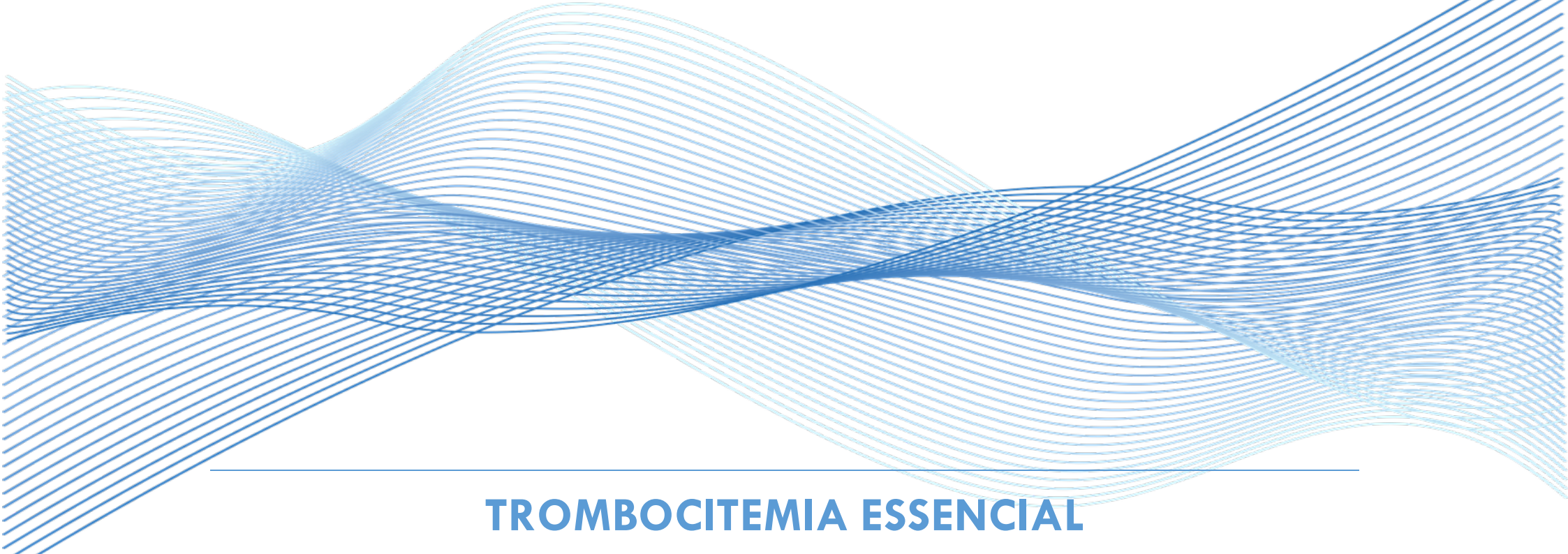




TROMBOCITEMIA ESSENCIAL

TERAPÊUTICA

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, HEMOTERAPIA E TERAPIA CELULAR – ABHH

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

Elaboração: 10 de maio de 2018.

O OBJETIVO DO TRATAMENTO DA TROMBOCITEMIA ESSENCIAL (TE) É PREVENIR COMPLICAÇÕES TROMBÓTICAS E HEMORRÁGICAS E ALIVIAR SINTOMAS VASOMOTORES. ASSIM, ESSA DIRETRIZ TEM A INTENÇÃO DE FORNECER RECOMENDAÇÕES QUE POSSAM AUXILIAR NA ESCOLHA DA MELHOR OPÇÃO TERAPÊUTICA PARA TROMBOCITEMIA ESSENCIAL. FOI REALIZADA A PARTIR DA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, ATRAVÉS DO PICO, ONDE P ABORDA PACIENTES COM MIELOFIBROSE PRIMÁRIA, I DE INTERVENÇÃO COM TRATAMENTO CITORREDUTOR, ANAGRELIDA, HIDROXIUREIA, INTERFERON, INIBIDORES DE JAK, ANTI-AGREGANTES PLAQUETÁRIOS; TENDO COMO O DESFECHO DE SOBREVIDA, MORBIDADE, QUALIDADE DE VIDA. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, RECUPERANDO 80 TRABALHOS, SENDO QUE DESTES 18 FORAM SELECIONADOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

O Objetivo do tratamento da Trombocitemia Essencial (TE) é prevenir complicações trombóticas e hemorrágicas e aliviar sintomas vasomotores (p.ex., cefaleias, tonturas, distúrbios visuais, disestesias em queimação). As opções de tratamento disponíveis não são curativas e não demonstraram capacidade de prevenir transformação para LMA ou Mielofibrose pós TE.

Para definição da necessidade de se iniciar tratamento para um paciente com TE, recomenda-se avaliar os seguintes pontos:

- História de Trombose Venosa (TV) ou arterial (TA) prévias, de abortamento espontâneo e de complicações hemorrágicas;
- Presença e intensidade de sintomas vasomotores;
- Presença de fatores de risco cardiovascular, incluindo Hipertensão Arterial, Diabetes, Tabagismo e Dislipidemia;
- Status mutacional do gene *JAK2* e Cálculo de escores prognósticos, como IPSET-thrombosis¹ e IPSET-thrombosis modificado².

RESULTADOS

TRATAMENTO CITORREDUTOR

O pilar do tratamento é o uso de agente citorredutor [como Hidroxiureia (HU), Anagrelida ou Interferon], geralmente associado a baixa dose de aspirina³(B). São Indicações de Tratamento Citorredutor:

- Histórico prévio de Trombose
- Idade acima de 60 anos
- Doença de Von Willebrand adquirida

Alvo de Tratamento

Embora nenhum estudo tenha comparado diferentes alvos de contagem plaquetária, o objetivo dos maiores estudos clínicos de citorredução foi manter as plaquetas na faixa normal (150.000 a 450.000/mm³) ou próxima do normal (450.000 a 600.000/mm³)⁴⁻⁶(B).

Anagrelida vs Hidroxiureia

Uma meta-análise que incluiu 2 estudos clínicos randomizados (ECR)^{5,6}(**B**) comparou Anagrelida com Hidroxiureia na redução da taxa de trombose, sangramento e morte entre pacientes com TE.

As taxas globais de trombose não foram diferentes entre os dois grupos (RR 0.86, 95%IC 0.64-1.16). No entanto, houve diferença significativa entre os eventos arteriais e venosos (RR 0.64 95% IC 0.45-0.90 e RR 2.67, IC 1.26-6.11, respectivamente), favorecendo HU na redução de TAs e Anagrelida na redução de TVs^{5,6}(**B**).

Incidência de sangramento grave foi menor em pacientes tratados com HU (RR 0.37, 0.18-0.75). Taxa de sangramento de baixo risco, no entanto, não foi diferente entre os grupos (RR 0.82, 0.59-1.15), apesar de haver uma tendência a menor frequência em pacientes tratados com HU^{5,6}(**B**).

Risco de transformação para LMA foi similar nos dois grupos (RR 1.50, 0.43-5.29), enquanto que a transformação para Mielofibrose foi menos comum em pacientes que receberam HU (RR 0.33, 0.13-0.83). Não houve diferença significativa nas taxas de mortalidade nos dois grupos^{5,6}(**B**).

Em um dos 2 estudos randomizados, a frequência de eventos adversos sérios foi mais comum no grupo da Anagrelida, levando a descontinuação definitiva em quase o dobro dos casos (148 vs 79 pacientes)⁶(**B**).

Interferon

Interferon alfa (IFN), na forma convencional ou peguilada, é capaz de reduzir a plaquetose e diminuir os riscos de complicações trombóticas na TE, às custas de maior potencial de toxicidade, necessidade de via parenteral e maior custo. Ao contrário de Anagrelida e HU, pode ser usado de forma segura nas gestações ^{7,8}(B). A resposta é alcançada nos 3 primeiros meses de tratamento na maior parte dos casos.

Doses dos Citorredutores:

- Hidroxiuréia: Iniciar com 15mg/kg/dia e ajustar para obtenção de controle de plaquetas
- Anagrelida: 0,5 a 1mg 2 vezes ao dia (dose máxima unitária=2,5mg; diária=10mg)
- Interferon alfa: 3-4 MUI/dia SC
- Peg-Interferon: 90ug/sem SC

Inibidores de JAK

Ruxolutinibe para pacientes com falha ou intolerância a HU foi testado em estudo de fase 2, randomizado. Quando comparado à melhor terapia disponível, ruxolitinibe não mostrou melhora nas taxas de resposta e, apesar de melhorar alguns sintomas, não determinou redução nas taxas de trombooses, hemorragias ou transformação⁹(B).

Toxicidade dos tratamentos citorreduzores

Tratamento prolongado com agentes citoreduzores pode ser acompanhado por efeitos colaterais, muitas vezes levando à redução da dose, com potencial impacto na eficácia. Uma vez que HU é a terapia citoreduzora mais frequentemente adotada para esta patologia, critérios de definição de intolerância ou resistência a esta droga na TE foram definidos¹⁰(B).

Como meio para superar a falha ou toxicidade com monoterapia, o tratamento combinado com duas drogas, HU + Anagrelida ou HU + IFN pode ser considerado como opção prática para o manejo de pacientes selecionados¹¹(B).

ANTI-AGREGANTES PLAQUETÁRIOS (AAP) NA PROFILAXIA DE TROMBOSES E CONTROLE DE SINTOMAS VASO-MOTORES

Em uma revisão sistemática sobre uso de Anti-agregantes plaquetários (AAP) na TE e Policitemia Vera (PV), não foi selecionado nenhum ECR incluindo pacientes com TE¹²(A).

Estudo retrospectivo avaliou 300 pacientes com TE de baixo risco clássico (idade <60 anos e sem história previa de trombozes), dos quais 198 receberam AAP em monoterapia e 102 foram mantidos em observação. As taxas de eventos trombóticos foram 21,2 e 17,7 por 1000 pacientes-ano, respectivamente (P=0,6). Contudo, pacientes JAK2 V617F positivos não recebendo AAP mostraram risco aumentado de TV (razão da taxa de incidência (IRR):4.0; 95% CI: 1.2-12.9; P = .02) e aqueles com fatores de risco cardiovasculares apresentaram taxas aumentadas de trombozes arteriais (IRR: 2.5; 95% CI: 1.02-6.1; P = .047). Risco aumentado de sangramentos maiores foi observado em pacientes com plaquetas >1.000.000/mm³ recebendo AAP¹³(B).

AAPs são eficazes no controle de sintomas vasomotores associados à TE¹⁴(B).

- Dose: AAS 81-100mg/d;
- Quando não há controle dos sintomas vaso-motores a frequência de dose pode ser aumentada para 81-100mg 12/12hs¹⁵(B).

TERAPIA CITORREDUTIVA + ANTIPLAQUETARIOS VS TERAPIA CITORREDUTIVA ISOLADA

Em um estudo observacional, 247 pacientes com TE de alto risco foram avaliados. A indicação de citoredução incluiu: idade >60 anos, trombocitose extrema, sintomas microvasculares não responsivos a AAPs. Terapia citorredutiva de primeira linha incluiu: HU (n=215), Anagrelida (n=27), IFN (n=4) e Bussulfano (n=1). O seguimento foi de 763 e 685 pacientes-ano para citoredução + baixa dose aspirina e citoredução isolada, respectivamente. A taxa de trombose não foi reduzida significativamente na terapia citorredutiva com a associação da aspirina (14.4 eventos por 1000 pessoas-ano) quando comparada com a terapia citorredutiva isolada (24.8 eventos por 1000 pessoas –ano; p=0.2). No entanto, no subgrupo de pacientes com idade >60 anos, a adição de baixa dose de aspirina foi associada a uma taxa significativamente mais baixa de trombose (8.6 vs 29.2 trombose por 1000 pacientes-ano para o tratamento combinado e citorredutivo isolado, respectivamente, p=0.02). A taxa de sangramento maior foi significativamente superior com a terapia combinada em relação à terapia isolada (14.4 vs 1.4 eventos hemorrágicos por 1000 pacientes-ano respectivamente, p=0.006)¹⁶(B).

Conclui-se que a terapia com baixa dose de aspirina beneficia pacientes com TE de alto risco, com idade > 60 anos recebendo terapia citorrédutiva primária, embora aumente o risco de eventos hemorrágicos maiores¹⁶(B).

DROGAS ANTI-AGREGANTES PLAQUETÁRIAS E ANTICOAGULANTES COMO PROFILAXIA SECUNDÁRIA

Pacientes com PV e TE e história de trombose são aqueles com maior risco de apresentar novos episódios trombóticos. Em pacientes com essas características, tem-se estimado uma incidência de 7.6 eventos trombóticos por 100 pacientes-ano.

Não existem ECRs em pacientes com TE que tenham explorado o papel dos agentes antiplaquetários na prevenção secundária de trombose.

Estudo Retrospectivo com 494 pacientes (235 com PV e 259 com TE) com história prévia de TAs (67,6%), TVs (31%) ou em ambos territórios (1,4%) mostrou que a citorredução reduziu pela metade as recorrências. Prevenção significativa de retrombose nos indivíduos com TV foi obtida com anticoagulante oral (ACO) (HR 0,32; IC 95% 0,15-0,64) e com antiagregantes plaquetários (AAP) (HR 0,42 C 95% 0,22-0,77). Os autores concluem que o uso contemporâneo de ACO após TV e de AAP após TA aumenta o efeito protetivo da citorredução e que há necessidade de estudos prospectivos para definir se estratégias de profilaxia primária baseadas no território acometido podem melhorar a profilaxia secundária¹⁷(B).

Em outro estudo, 150 pacientes (79 com PV e 71 com TE) que tiveram pelo menos 1 episódio de trombose foram tratados com coumarínicos (AVK) e seguidos por um período de 4.3 a 13.9 anos (média de 7.7). Trinta pacientes morreram durante o seguimento; Entre os 25 pacientes que tiveram a causa da morte determinada, 6 pacientes tiveram complicações

trombóticas como causa. Quarenta e dois pacientes (28%) tiveram um total de 58 eventos trombóticos recorrentes (36 venosos e 22 arteriais), para uma incidência de 6.0 por 100 pacientes-ano. Houve uma correlação significativa entre o território vascular envolvido na trombose inicial e nas recorrências. Entre os pacientes com trombose arterial inicial, o evento recorrente também envolveu a árvore arterial em 86% ($p=0.004$). Pacientes com trombose venosa inicial tiveram recorrência envolvendo o mesmo território em 79% dos casos ($p=0.012$). Após um período observacional de 963 pacientes-ano, a incidência de re-trombose foi 4.5 e 12 por 100 pacientes-ano com a terapia AVK e após finalizá-la respectivamente ($p<0.0005$). Eventos trombóticos arteriais e venosos foram significativamente reduzidos com o uso de AVK, sem aumento significativo do risco de sangramento maior¹⁸(B).

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gestação

Hidroxureia e Anagrelide são potencialmente mutagênicos e devem ser evitados nas gestações. Grávidas que necessitem citorredução devem ser tratadas com Interferon-alfa ou, em situações urgentes, com aférese.

Estudos não controlados descrevem benefícios no uso de aspirina, heparina ou Interferon alfa em reduzir complicações materno-fetais, mas apresentam vieses de seleção.

Plaquetoses extremas

Contagem de Plaquetas $> 1.000.000/\text{mm}^3$ não é, isoladamente, recomendação para terapia citorrredutora. Pacientes com plaquetose acima deste nível e atividade de Co-fator da Ristocetina $<30\%$ não devem receber AAP. Pacientes com trombocitose extrema, sangramentos e diagnóstico de Doença de Von Willebrand adquirida devem ser submetidos a citorredução.

RECOMENDAÇÃO:

- Profilaxia secundária de trombose é indicada em todos os pacientes com TE (A), com preferência a anticoagulante oral em casos de TVs prévias e aspirina em baixa dose (81-100mg) nos casos de TAs prévias (C).
- Em pacientes com TE sem história de trombose, profilaxia primária com baixas doses de aspirina é recomendada em pacientes (B):
 - com idade maior ou igual 60 anos independente do status de mutação JAK2V617F
 - em pacientes jovens com mutação JAK2V617F e/ou com fatores de risco cardiovasculares concomitantes.
- Pacientes com sintomas vasomotores (cefaleia, acromelalgia, etc...).
- Não há evidencias que suportem o uso de antiplaquetarios em pacientes jovens (idade <60 anos), sem história prévia de trombozes, sem mutação JAK2 V617F e sem fatores de risco cardiovascular (escore de risco IPSET-thrombosis = 0 ou IPSET-thrombosis modificado = 0) (B)
- Terapia Citorredutora está indicada nas seguintes situações (B):
 - Histórico prévio de Trombose
 - Idade acima de 60 anos
 - Em pacientes com plaquetose extrema e Doença de Von Willebrand Adquirida
 - O alvo terapêutico é a normalização das contagens plaquetárias (B)
 - Hidroxiuréia é a preferência para 1a linha terapia de citorredução (A).
 - Alternativas terapêuticas em caso de intolerância/falha ao HU são: Anagrelida (A) e Interferon-alfa (forma convencional ou peguilada) (B).

REFERÊNCIAS

1. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, et al. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* [Internet]. 20 de dezembro de 2012 [citado 28 de outubro de 2013];120(26):5128–33; quiz 5252.
2. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer Journal*. 2015;5(11):e369-. doi:10.1038/bcj.2015.94.
3. Samuelson B, Chai-Adisaksopha C, Garcia D. Anagrelide compared with hydroxyurea in essential thrombocythemia: a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2015 Nov;40(4):474-9. PMID:25894476.
4. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, Barbui T. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*. 1995;332(17):1132.
5. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, Penka M, Thiele J, Kvasnicka H, et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia : the ANAHYDRET Study , a randomized controlled trial. *Blood*. 2013;121(10):1720–9.1.
6. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. PT 1 Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2005;353(1):33–45.
7. Gowin K, Thapaliya P, Samuelson J, Harrison C, Radia D, Andreasson B, Et al. Experience with pegylated interferon α -2a in advanced myeloproliferative neoplasms in an international cohort of 118 patients. *Haematologica*. 2012 Oct;97(10):1570-3. PMID: 22419578
8. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, Et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5418-24.PMID: 19826111
9. Claire N. Harrison, et al. Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. *Blood* 2017 130:1889-1897
10. Barosi G1, Besses C, Birgegard G, Briere J, Cervantes F, Finazzi G, Gisslinger H, Griesshammer M, Gugliotta L, Harrison C, Hasselbalch H, Lengfelder E, Reilly JT, Michiels JJ, Barbui T. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. *Leukemia*. 2007 Feb;21(2):277-80.
11. Gugliotta L, Besses C, Griesshammer M, Harrison C, Kiladjian JJ, Coll R, ,et al. Combination therapy of hydroxycarbamide with anagrelide in patients with essential thrombocythemia in the evaluation of Xagrid(R) efficacy and long-term safety study. *Haematologica*. 2014 Apr;99(4):679-87. PMID: 24334294
12. Squizzato A, Romualdi E, Passamonti F, Middeldorp S. Antiplatelet drugs for polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Cochrane database of Systematic reviews*.
13. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Pérez-Andreu V,

14. Hernández-Boluda JC, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. *Blood*. 2010 Aug 26;116(8):1205-10; quiz 1387. PMID: 20508163
15. Alvarez-Larrán A, Besses C. Antiplatelet therapy in the management of myeloproliferative neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep*. 2014 Dec;9(4):319-23. PMID: 25120015
16. Tefferi A. Overcoming "aspirin resistance" in MPN. *Blood*. 2012;119(15):3377
17. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Hernández-Boluda JC, Cervantes F, Besses C. Cytoreduction plus low-dose aspirin versus cytoreduction alone as primary prophylaxis of thrombosis in patients with high-risk essential thrombocythaemia: an observational study. *Br J Haematol*. 2013 Jun;161(6):865-71. PubMed PMID: 23577924.
18. De Stefano V, Za T, Rossi E, Vannucchi AM, Ruggeri M, Elli E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: Incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica*. 2008;93(3):372–80.
19. Hernández-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Gómez M, Barba P, Mata MI, et al; Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN). Oral anticoagulation to prevent thrombosis recurrence in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Ann Hematol*. 2015 Jun;94(6):911-8. PMID: 25680896.
20. 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
21. 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.
22. 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
23. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual a terapêutica para a 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 e ensaios clínicos controlados randomizados fases I e II foram excluídos da avaliação.

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	essential thrombocythemia, essential thrombocythaemia, thrombocytosis
I	Treatment, care, medical assistance
C	hydrea, hydroxyurea, hydroxycarbamide, chemotherapy, anagrelide, JAK inhibitor, ruxolitinib, jakafi, warfarin, aspirin, ticlopidine, antiagregation, acetylsalicylic acid, anticoagulation, agrylin
O	death, morbidity, survival, quality of life, progression, leukemic transformation, acute leukemia, AML, acute myeloid leukemia, fibrosis, thrombosis, pulmonar embolic, deep venous, thromboembolic, thromboembolism

3.3. Estratégia de Pesquisa

(essential thrombocythemia OR essential thrombocythaemia OR thrombocytosis) AND (Treatment, care OR medical assistance) AND (hydrea OR hydroxyurea OR hydroxycarbamide OR chemotherapy OR anagrelide OR JAK inhibitor OR ruxolitinib OR jakafi OR warfarin OR aspirin OR ticlopidine OR antiagregation OR acetylsalicylic acid OR anticoagulation OR agrylin) AND (death OR morbidity OR survival OR quality of life OR progression OR leukemic transformation OR acute leukemia OR AML OR acute myeloid leukemia OR fibrosis OR thrombosis OR pulmonar embolic OR deep venous OR thromboembolic OR thromboembolism)

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 Oxford²⁰ (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 JADAD²¹, 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 SCALE²², 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 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 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 (05/2018)

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	80

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 (Oxford²⁰/GRADE²³) 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