

UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA - UFDPAR
CURSO DE BACHARELADO EM BIOMEDICINA

ÁLISON MACHADO SANTOS

**O PAPEL DOS GENES RELÓGIO NO PROGNÓSTICO DE NEOPLASIAS
HEMATOLÓGICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

PARNAÍBA - PI

2024

ÁLISON MACHADO SANTOS

**O PAPEL DOS GENES RELÓGIO NO PROGNÓSTICO DE NEOPLASIAS
HEMATOLÓGICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Biomedicina da Universidade
Federal do Delta do Parnaíba - UFDPar, como
requisito para obtenção do título de bacharel
em Biomedicina.

Orientador: Silmar Silva Teixeira

Coorientador: Francisco Victor Costa Marinho

PARNAÍBA - PI

2024

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

S237p Santos, Álison Machado

O papel dos genes relógio no prognóstico de neoplasias hematológicas: uma revisão sistemática [recurso eletrônico] / Álison Machado Santos. – 2024.

62 p.

TCC (Bacharelado em Biomedicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2024.

Orientação: Prof. Silmar Silva Teixeira.

Co-orientador: Francisco Victor Costa Marinho

1. Genes. 2. Neoplasias Hematológicas. 3. Prognóstico 4. Ritmo circadiano. I. Teixeira, Silmar Silva. II. Título.

CDD: 612

ÁLISON MACHADO SANTOS

**O PAPEL DOS GENES RELÓGIO NO PROGNÓSTICO DE NEOPLASIAS
HEMATOLÓGICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Biomedicina da Universidade
Federal do Delta do Parnaíba - UFDPar, como
requisito para obtenção do título de bacharel
em Biomedicina.

DATA DE APROVAÇÃO: 04 / 12 / 2024

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 VALECIA NATALIA CARVALHO DA SILVA
Data: 11/12/2024 12:44:12-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Dra. Valécia Natália Carvalho da Silva
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

Documento assinado digitalmente
 FABIO JOSE NASCIMENTO MOTTA
Data: 11/12/2024 15:24:01-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Dr. Fábio José Motta do Nascimento
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

Documento assinado digitalmente
 THAYANA RIBEIRO SILVA FERNANDES
Data: 11/12/2024 15:38:24-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Ma. Thayaná Ribeiro Silva Fernandes
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, manifesto minha mais profunda gratidão ao que é divino, seja na forma de Deus ou de qualquer manifestação do sagrado que nos guia pela imensidão do universo. Sem essa força maior, os caminhos seriam, sem dúvida, mais árduos e incertos.

Aos meus pais, Maria do Livramento Alves Machado Santos e Raimundo Mendes dos Santos, minha eterna gratidão. Vocês são o meu alicerce, meu porto seguro e a maior fonte de amor e inspiração. Agradeço por cada palavra de encorajamento, por cada gesto de apoio e por acreditarem em mim, mesmo nos momentos em que as dúvidas me dominaram.

Aos meus irmãos, Anderson Mendes Machado e Arilson Machado Santos, expresso minha gratidão por cada conversa, cada risada e cada conselho. Vocês foram essenciais para que eu chegasse até aqui. São partes indispensáveis da minha história, desde os genes que compartilhamos até as memórias construídas ao longo da vida, representando as raízes que me sustentam e as experiências que me moldaram.

Aos meus “doguinhos”, Mel, Mike e Miley, obrigado por partilharem do tipo de amor mais puro e incondicional. Vocês foram uma fonte inesgotável de alegria e consolo nos momentos mais desafiadores. Cada demonstração de carinho e cada instante ao meu lado tornaram essa jornada mais leve e repleta de ternura.

A todos os professores que iluminaram meu caminho, rendo meu mais profundo respeito e agradecimento. Cada aula ministrada, cada orientação oferecida e cada desafio proposto contribuíram significativamente para a minha formação, não apenas acadêmica, mas também humana.

E, por fim, a todos que, de alguma forma, contribuíram para esta conquista, deixo meu sincero reconhecimento. Este trabalho é também um reflexo do apoio recebido e dos laços construídos ao longo do percurso.

RESUMO

Objetivo: Identificar o papel prognóstico dos genes relógio (GR) em neoplasias hematológicas (NH) e suas aplicações na estratificação de risco e monitoramento do tratamento. **Métodos:** Foram realizadas buscas nas bases de dados *PubMed*, *ScienceDirect*, *Embase*, *Scopus* e *Web of Science*, incluindo estudos de coorte e caso-controle que avaliaram a associação entre GR e NH. **Resultados:** A revisão analisou 18 estudos, devidamente selecionados entre os 422 artigos disponíveis na literatura. O delineamento variou em 15 estudos caso controle, 2 coortes e 1 misto, envolvendo a expressão de GR em pacientes com leucemias, linfomas e mieloma múltiplo. GRs como *PER1/2/3*, *BMAL1*, *CRY1/2* e *CLOCK* apresentaram padrões de expressão distintos, os quais se associaram a diferentes desfechos clínicos. **Conclusão:** A análise dos GR em NH forneceu evidências que apoiam a significância prognóstica. Dentre os principais genes estudados, *PER3* destacou-se pela regulação negativa em NH e associação a melhores resultados clínicos com sua restauração, sugerindo um papel supressor de tumor. Novos estudos são necessários para desenvolver tratamentos personalizados.

Palavras-chave: Genes; Ritmo Circadiano; Neoplasias Hematológicas; Prognóstico.

ABSTRACT

Objective: To identify the prognostic role of clock genes (CGs) in hematologic malignancies (HMs) and their applications in risk stratification and treatment monitoring. **Methods:** Searches were performed in the PubMed, ScienceDirect, Embase, Scopus and Web of Science databases, including cohort and case-control studies that evaluated the association between CGs and HMs. **Results:** The review analyzed 18 studies, duly selected among the 422 articles available in the literature. The design varied in 15 case-control studies, 2 cohorts and 1 mixed, involving CG expression in patients with leukemia, lymphoma and multiple myeloma. CGs such as PER1/2/3, BMAL1, CRY1/2 and CLOCK presented distinct expression patterns, which were associated with different clinical outcomes. **Conclusion:** The analysis of CGs in HMs provided evidence supporting the prognostic significance. Among the main genes studied, PER3 stood out for its downregulation in HM and association with better clinical results with its restoration, suggesting a tumor suppressor role. Further studies are needed to develop personalized treatments.

Key words: Genes; Circadian Rhythm; Hematological Neoplasms; Prognosis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
2. MÉTODOS.....	10
3. RESULTADOS.....	12
4. DISCUSSÃO.....	21
5. CONCLUSÃO.....	24
REFERÊNCIAS.....	25
ANEXO A - DECLARAÇÃO PRISMA 2020.....	29
ANEXO B - DIAGRAMA DE FLUXO PRISMA.....	40
ANEXO C - ESCALA NEWCASTLE-OTTAWA (ENO).....	41
ANEXO D - MODELO DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA ACERVO SAÚDE.....	43
ANEXO E - ARTIGO NAS FORMATAÇÕES DA REVISTA.....	49

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias hematológicas (NH) são um grupo heterogêneo de cânceres que afetam o sangue, a medula óssea e os linfonodos (URIBE-HERRANZ et al., 2021). Surgem de células que sofreram mutações, rearranjos cromossômicos associados à expressão inadequada de oncogenes e/ou falhas nas vias de sinalização de alvos específicos, permitindo a progressão descontrolada do ciclo celular e a perda de função em diferentes estágios de maturação (GONÇALVES et al., 2024; EHUDIN et al., 2022). As NH podem afetar tanto as linhagens mieloides quanto as linfóides e são classificadas em vários subtipos, diferenciando-se em suas manifestações fenotípicas e comportamento clínico (GALLIPOLI; HUNTLY, 2018). Em 2020, mais de 1,2 milhão de pessoas em todo o mundo foram diagnosticadas com algum tipo de NH, resultando em mais de 700 mil mortes (URIBE-HERRANZ et al., 2021). Entre elas, destacam-se os linfomas, originados no sistema linfático; o mieloma múltiplo, que envolve plasmócitos da medula óssea; e as leucemias, que afetam células da medula óssea e do sangue (BELLOUCIF Y; LOBRY, 2022; ANDRADES et al., 2023). Esses cânceres representaram aproximadamente 7,5% dos novos diagnósticos e 7,8% dos óbitos por câncer globalmente, ocupando o quinto lugar entre todos os tipos de câncer em termos de prevalência e mortalidade (ANDRADES et al., 2023).

Um dos fatores que influencia a progressão das NH é o comprometimento da hematopoiese (PAATELA et al., 2019). Dependendo do estado de diferenciação, células-tronco hematopoiéticas expressam intrinsecamente alguns genes relógio (GR), que influenciam fortemente o ritmo circadiano (RC), um processo biológico que proporciona uma ritmicidade à regulação de diversas funções fisiológicas e comportamentais (KIM et al., 2023). Isso ocorre por meio de ciclos de *feedback* molecular positivo e negativo, que regulam a expressão gênica (EG) (SANFORD et al., 2022).

Estímulos extrínsecos, como a informação fótica, recebida na retina e transmitida ao sistema nervoso central, promovem a sincronização de vários GR (BENNA et al., 2017). Esses estímulos são impulsionados pela transcrição dos genes *CLOCK* (regulador do relógio circadiano), *BMAL1/ARNTL* (proteína-1 semelhante a Arnt do cérebro e do músculo) e *NPAS2* (proteína 2 do domínio PAS neuronal), que ao ocupar o seu alvo promotor, estimulam a expressão dos genes do relógio central, como *PER1/2/3* (relógios circadianos de período 1, 2 e 3, respectivamente), *CRY1/2* (relógios circadianos de criptocromo 1 e 2, respectivamente) e *TIM* (atemporal). A maior expressão de *PER*, *CRY* e *TIM* permite que eles se liguem aos

complexos *CLOCK-BMAL1* e *NPAS2-BMAL1*, inibindo-os e constituindo o controle negativo (SANFORD et al., 2022).

Os GR regulam a transcrição e tradução ao interagirem com correpressores, coativadores e fatores cromatínicos, controlando metade dos genes codificadores de proteínas. Esse processo influencia diversas vias de sinalização, permitindo que células se sincronizem com os RC e desempenhem funções em diferentes sistemas (REID, 2019; BENNA et al., 2017). A desregulação desses ciclos, junto com variantes genéticas ou funcionamento anormal dos GR, pode afetar a homeostase celular e promover neoplasias (SANFORD et al., 2022).

Devido à alta taxa de incidência de indivíduos diagnosticados com NH e aos efeitos adversos do atual tratamento, compreender os mecanismos moleculares envolvidos na carcinogênese é fundamental (EHUDIN et al., 2022). Esse conhecimento é essencial para pesquisar alvos para prevenção, tratamento e biomarcadores, direcionando a prática clínica para uma medicina precisa e personalizada (GONÇALVES et al., 2024). Por essa razão, os objetivos deste estudo são identificar o papel prognóstico dos GR no desenvolvimento das NH e explorar suas potenciais aplicações na estratificação de risco e no monitoramento de pacientes, visando avanços na personalização do tratamento e controle dessas doenças.

2. MÉTODOS

A revisão sistemática foi estruturada de acordo com a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses - PRISMA* (PAGE et al., 2021) para identificar os estudos que apresentassem informações sobre o papel dos genes do RC no prognóstico das NH. O protocolo de revisão foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews - PROSPERO* (CRD42024563788).

Foram realizadas as buscas em seis bancos de dados: *PubMed*, *ScienceDirect*, *Embase*, *Scopus* e *Web of Science*, para artigos publicados de 10 de outubro de 2004 a 10 de outubro de 2024. A estratégia de busca incluiu descritores controlados, pesquisados no vocabulário *MeSH*, estruturada na *PubMed* e, posteriormente adaptada aos sistemas de busca das outras bases.

Quadro 1 - String de busca

1.		(<i>"Hematologic neoplasia"</i> OR <i>"Blood Cancer"</i> OR <i>"Blood Cancers"</i> OR <i>"Hematologic Malignancies"</i> OR <i>"Hematologic Malignancy"</i> OR <i>"Hematologic Neoplasm"</i> OR <i>"Hematological Malignancies"</i> OR <i>"Hematological Malignancy"</i> OR <i>"Hematological Neoplasm"</i> OR <i>"Hematological Neoplasms"</i> OR <i>"leukemia"</i> OR <i>"Leucocytopenia"</i> OR <i>"Leukemias"</i> OR <i>"lymphoma"</i> OR <i>"Lymphomas"</i> OR <i>"multiple myeloma"</i> OR <i>"Plasma Cell Myeloma"</i> OR <i>"multiple myelomas"</i>)
2.	AND	(<i>"clock genes"</i> OR <i>"circadian rhythms genes"</i> OR <i>"clock gene"</i> OR <i>CLOCK</i> OR <i>BMAL1</i> OR <i>ARNTL</i> OR <i>NPAS2</i> OR <i>PER1</i> OR <i>PER2</i> OR <i>PER3</i> OR <i>CRY1</i> OR <i>CRY2</i> OR <i>TIMELESS</i> OR <i>TIM</i>)
3.	AND	(<i>prognosis</i> OR <i>prevention</i> OR <i>biomarker</i> OR <i>control</i> OR <i>suppression</i>).

Fonte: SANTOS ÁM, et al., 2024.

Após a exclusão de duplicados, os estudos foram selecionados para a triagem de títulos, resumos e aplicação dos critérios de elegibilidade. Os critérios de elegibilidade do estudo foram estabelecidos por dois autores, para posterior avaliação independente dos textos completos. Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por consenso. Todos os estudos atenderam aos seguintes critérios de inclusão: (1) estudos observacionais (coorte ou caso controle), (2) avaliaram a associação entre os GR e as NH, (3) artigos completos publicados nos últimos 20 anos; e os critérios de exclusão foram os seguintes: (1) revisões, comentários, cartas ou relatos de caso, (2) estudos experimentais *in vitro* e em animais, (3) artigos incompletos, (4) pesquisas focadas em outros tipos de cânceres e/ou genes não circadianos.

Os revisores extraíram os dados originais dos artigos publicados e/ou tabelas de materiais suplementares e os organizaram em planilhas de forma independente. Foram recolhidos dados sobre o autor, ano de publicação, delineamento do estudo, características dos participantes (tamanho da amostra, sexo e idade, quando disponíveis), tipo de NH, método de análise de EG, principais genes estudados, diferenças nas expressões, polimorfismos e genótipos relatados, evidências de alterações no RC e métodos estatísticos empregados.

A qualidade metodológica dos estudos de coorte e caso controle foi avaliada pela Escala Newcastle-Ottawa (ENO) (THE OTTAWA HOSPITAL RESEARCH INSTITUTE, 2021), que se baseia no intervalo de uma a nove estrelas, distribuídas de acordo com três critérios amplos: seleção, comparabilidade e exposição (caso-controle) ou desfecho (coortes). Uma pontuação de 0 a 2 foi considerada para estudos de baixa qualidade, 3 a 5 para intermediários e 6 a 9 para estudos de alta qualidade. A ENO foi conduzida de forma independente por dois revisores e os resultados foram comparados até que um consenso fosse alcançado.

3. RESULTADOS

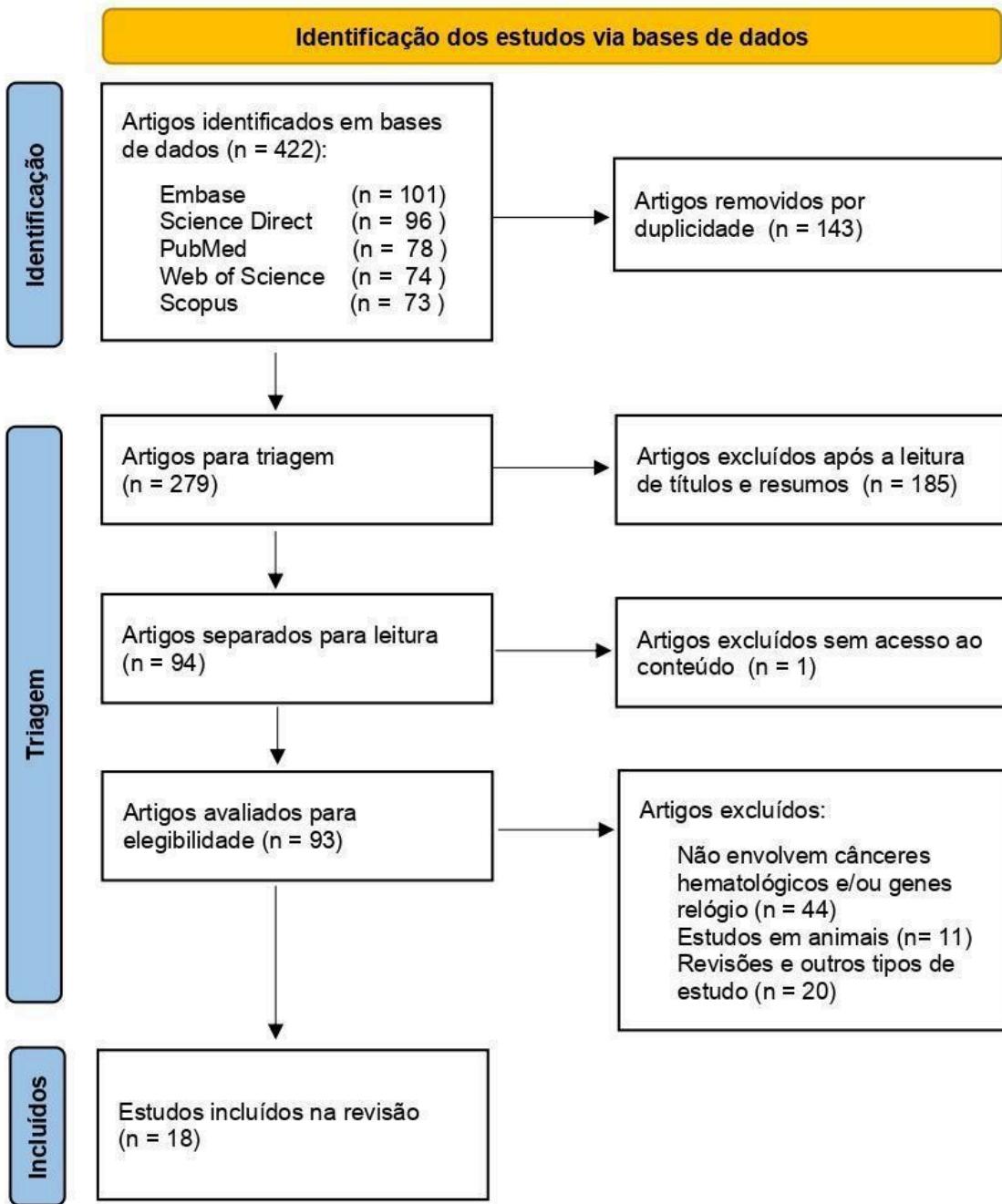
A partir de 422 artigos potencialmente relevantes identificados nas 5 bases de dados, 93 publicações foram lidas integralmente (após a exclusão por duplicidade, verificação de acesso e leitura de títulos/resumos) e 18 atenderam aos critérios de elegibilidade (**Figura 1**). Os artigos foram avaliados pela ENO e incluídos na síntese narrativa.

O delineamento dos estudos foi heterogêneo, com 15 estudos caso-controle (7 propriamente ditos e 8 sendo seguimentos de ensaio clínico aleatório - SECA), 2 coortes (1 retrospectivos e 1 prospectivo) e um misto, com amostras populacionais distintas para caso-controle e coorte integrando um SECA. Nos estudos de caso-controle, o número de participantes variou de 30 a 996 indivíduos de ambos os sexos, com maior frequência para o sexo feminino, pertencentes a faixa etária acima dos 60 anos, com exceção do trabalho de Oğuz et al. (2022), que foi realizado em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda (LLA). Nos coortes, o número de participantes variou de 46 a 100 indivíduos de ambos os sexos, com a maior frequência para o sexo masculino, pertencentes a faixa etária abaixo dos 60 anos, e com tempo de seguimento variando entre 4 e 88 semanas (**Quadro 2**).

As NH foram observadas com a seguinte frequência: cinco populações com leucemia mieloide aguda (LMA); três com leucemia mieloide crônica (LMC); duas com LLA; quatro com leucemia linfocítica crônica (LLC); três com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB); duas com linfomas do tipo não-Hodgkin (LNH); e duas com mieloma múltiplo (MM). A grande maioria em fases iniciais da doença ou não especificadas. No que se refere à avaliação de qualidade metodológica dos estudos via ENO, quinze foram classificados como de alta qualidade e três de nível intermediário (**Quadro 2**).

Sobre a análise da expressão dos GR, cinco estudos utilizaram da técnica *polymerase chain reaction (PCR)*, dez *quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-qPCR)* (10), um *MassARRAY SNP Genotyping* e dois artigos extraíram de bancos de dados biológicos (*Gene Expression Profiling Interactive Analysis – GEPIA*; e *The Cancer Genome Atlas Program - TCGA*). Os seguintes métodos estatísticos foram utilizados: para comparações, destacaram-se o teste t de Student (10), ANOVA e qui-quadrado (6 cada); na análise de sobrevivência, Kaplan-Meier (5) e log-rank (3); para associações, regressão logística (5) e Spearman (3). A curva ROC (1) foi utilizada para avaliação de modelos prognósticos, enquanto medidas descritivas, como média ± desvio padrão, também foram frequentes (6).

Figura 1 - Diagrama de fluxo do processo de seleção dos estudos – Modelo PRISMA 2020



Fonte: De autoria própria, 2024.

Quadro 2 - Características gerais dos estudos selecionados.

Referência	NH	Delineamento	Amostra Total	Sexo ^{CA}	Idade ^{CA} (anos)	Classificações ^{CA}	EG	ENO
Oğuz R, et al., 2022	LLA	Caso controle	174 (CA 74; CO 100)	50 ♂ / 24 ♀	8,07 [†] (\pm 5,09)	LLAB (n=61); LLAT (n=13)	PCR	9
Hanoun M, et al., 2012	LLC	Caso controle	111 (CA 76; CO 35)	53 ♂ / 23 ♀	61 [†]	SEB: A (n=53); B (n=17); C (n=4); NI (n=2)	qRT-PCR	9
Rana S, et al., 2013	LLC	Caso controle	74 (CA 37; CO 37)	27 ♂ / 10 ♀	62.81 [†] \pm 10.84	SEB: A (n=37)	qRT-PCR	9
Habashy DM, et al., 2018	LLC	Coorte prospectivo (TS = 20 meses)	100	64 ♂ / 36 ♀	61 [†] (FE 55-68)	SEB: A (n=36); B (n=12); C (n=52)	qRT-PCR	8
Rahman S, et al., 2017	LMA, LLA, LMC e LLC	Caso controle ^{SECA}	105 (CA 75; CO 30)	♂ / ♀	NI	LMA (n=26); LLA (n=22); LMC (n=13); LLC (n=14)	qRT-PCR	8
Gery S, et al., 2005	LMA	Caso controle ^{SECA}	30 (CA 21; CO 9)	♂ / ♀	NI	NI	RT-PCR	6
Hu D, et al., 2022	LMA	Caso controle ^{SECA}	243 (CA 173; CO 70)	NI	NI	NI	GEPIA	5
Wang D, et al., 2023	LMA	Caso controle e coorte retrospectivo (TS = 7 anos [†]) ^{SECA}	108 (CA 52; CO 10; COO 46)	32 ♂ / 14 ♀	<55 (n=27); \geq 55 (n=19)	Alta EG de <i>BMAL1</i> (n=23); Baixa EG de <i>BMAL1</i> (n=23)	PCR	8
Yin Z, et al., 2022	LMA	Caso controle ^{SECA}	243 (CA 173; CO 70)	NI	NI	NI	TCGA	4
Yang MY, et al., 2011	LMC	Caso controle	149 (CA 95; CO 54)	48 ♂ / 47 ♀	35 [†] (FE 25–72) RD ; 43 [†] (FE 21–80) ^{FA/FCB} ; 42 [†] (FE 26–83) ^{RHC/RC} ; 38 [†] (FE 16–74) ^{RCC/RM}	RD (n=15); FA/FCB (n=9); RHC/RC (n=16); RCC/RM (n=55)	qRT-PCR	9

Referência	NH	Delineamento	Amostra Total	Sexo ^{CA}	Idade ^{CA} (anos)	Classificações ^{CA}	EG	ENO
Wang N, et al., 2020	LMC	Caso controle ^{SECA}	60 (CA 30; CO 30)	21♂ / 9 ♀	56 [†] (FE 19-86)	NI	<i>qRT-PCR</i>	6
Gutiérrez-Monreal MA, et al., 2015	LDGCB	Caso controle	83 (CA 33; CO 50)	15 ♂ / 18 ♀	< 60 (n=20); ≥ 60 (n=13)	SER: I/II (n=19); III/IV (n=14)	<i>PCR</i>	8
Tan X, et al., 2021	LDGCB	Coorte retrospectivo (TS = 4-88 meses)	61	39 ♂ / 22 ♀	<60 (n=46); ≥60 (n=15)	SER: I/II (n=23); III/IV (n=38)	<i>qRT-PCR</i>	9
Thoenissen NH, et al., 2012	LDGCB	Caso controle ^{SECA}	122 (CA 114; CO 8)	NI	NI	LDGCB-NVEB (n=50); LCM (n=21); LF (n=25); LB (n=18)	<i>qRT-PCR</i>	6
Hoffman AE, et al., 2009	LNH	Caso controle ^{SECA}	982 (CA 455; CO 527)	455 ♀	61,88 [†]	LTCB (n=365); LDGCB (n=135); LF (n=105); LLC (n=54); LZM (n=30); Outros (n=41); LTCT (n=33); LPCT-SOE (n=58)	<i>MassARR AY</i>	8
Zhu Y, et al., 2007	LNH	Caso controle	996 (CA 461; CO 535)	461 ♀	<60 (n=187); ≥60 (n=274)	LTCB (n=369); LDGCB (n=147); LF (n=106); LLC (n=54); LZM (n=31); Outros (n=31); LTCT (n=33); LPCT-SOE (n=59)	<i>PCR</i>	8
Serin I, et al., 2023	MM	Caso controle	250 (CA 150; CO 100)	73 ♂ / 77 ♀	56 [†] (FE 32-70)	κ/λ (n=83/39); G/A (n=79/18); Cadeias leves (n=25)	<i>PCR</i>	8
Yan X, et al., 2024	MM	Caso controle ^{SECA}	22 (CA 19; CO 3)	NI	NI	NI	<i>qRT-PCR</i>	3

Legenda: Faixa etária (FE); não informado (NI); casos (CA); controle (CO); coorte (COO); seguimento de um ensaio clínico aleatório (SECA); média (†); leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC); leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica crônica (LLC), linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma não-Hodgkin (LNH), mieloma múltiplo (MM); sistema de estadiamento Binet (SEB); sistema de estadiamento Rai (SER); recém-diagnosticados (RD); fase acelerada e fase de crise blástica (FA/FCB); resposta hematológica completa e resposta citogenética (RHC/RC); resposta citogenética completa e resposta molecular (RCC/RM) linfoma de todas as células B (LTCB); linfoma folicular (LF); linfoma de zona marginal (LZM); linfoma de todas as células T (LTCT); linfoma periférico de células T sem outra especificação (LPCT-SOE); linfoma difuso de grandes células B negativo para o vírus Epstein - Barr (LDGCB-NVEB); linfoma de células do manto (LCM); linfoma de Burkitt (LB). **Fonte:** De autoria própria, 2024.

GR foram investigados com a seguinte frequência: *PER1* (2), *PER2* (7), *PER3* (5), *NPAS2* (1), *CRY1* (4), *CRY2* (3), *BMAL1* (6), *CLOCK* (4) e *TIM* (1). A maioria dos artigos investigou exclusivamente um GR, com exceção de Rana S, et al. (2013), Rahman S, et al. (2017), Hu D, et al. (2022) e Yang MY, et al. (2011) que quantificaram a expressão de 3 a 6 genes cada (**Quadro 2**). Outros genes, como *CCND1*, *WEE1*, *SIRT1*, *REV-ERBA*, *MYC*, *PPARA* e *CSNK1E*, foram citados por participarem no ciclo celular e/ou gênese dos cânceres.

Durante o curso da LLA, *PER3* foi regulado negativamente e sua expressão aumentada foi associada a melhores resultados. As frequências do genótipo 5R/5R e do alelo 5R do *PER3* foram consideradas significativamente menores em pacientes com LLA infantil, enquanto o alelo 4R, mais frequente. (OĞUZ et al., 2022). *CLOCK* apresentou-se reduzido, mas seus níveis foram restaurados aos observados nos controles após o sucesso do tratamento (RAHMAN et al., 2017).

Em LLC, Rana et al. (2013) relataram expressão regulada negativamente para a maioria dos genes circadianos e do ciclo celular, incluindo *BMAL1*, *PER1/2*, *C-MYC* e *CCND1*, enquanto *CLOCK* e *WEE1* foram regulados positivamente em comparação aos controles. Ademais, evidenciou que o trabalho em turnos rotativos e baixos níveis de melatonina também podem contribuir para perturbar ainda mais o RC e, portanto, na manifestação da LLC. Rahman et al. (2017) reafirmam a menor expressão de *PER2* e *BMAL1*, incluindo *CRY1* e *CLOCK*, e relatam que *CRY2* não é afetado após o diagnóstico ou início do tratamento. Entretanto, Hanoun et al. (2012) apontaram discordâncias sobre a expressão de *CRY1*, ao observar níveis significativamente maiores em pacientes de alto risco de LLC, enquanto foi silenciado em casos de baixo risco devido à hipermetilação da ilha CpG do promotor aberrante (PA). Habashy et al. (2018) encontraram que 94% dos pacientes com LLC apresentavam expressão de *CRY1* no diagnóstico, associada a marcadores desfavoráveis, como CD38+ e Zap-70+, e citogenética intermediária ou desfavorável.

No diagnóstico da LMA, há redução na EG de *PER2*, *BMAL1*, *CRY2* e *CLOCK*, com tendência de restabelecimento desses níveis após o tratamento (RAHMAN et al., 2017). Em 42% das amostras de pacientes com LMA, os níveis de *PER2* tiveram uma queda significativa em comparação com controles (GERY et al., 2005). Raman et al. (2017), descreveu *CLOCK* como um gene sensível à terapia, tornando-o um potencial biomarcador da eficácia do tratamento e/ou o retorno à atividade circadiana normal.

Em contrapartida, Hu et al. (2022), Yin et al. (2022) e Wang et al. (2023) observaram *BMAL1* significativamente superexpresso na LMA, além de associá-lo ao prognóstico

desfavorável, com rápida progressão e menor sobrevida. Yin et al. (2022) utilizou da curva de característica de operação do receptor (ROC) para indicar que *BMAL1* é um preditor relevante para sobrevivência, com uma área sob a curva de 0,533, 0,619 e 0,622 para 1, 2 e 3 anos, respectivamente. Ademais, a expressão de *BMAL1* mostrou correlação com várias células imunes (NK totais, CD56, macrófagos, linfócitos T CD8+ e B), favorecendo a função de infiltração dessas células no microambiente tumoral (YIN et al., 2022). *PER1* e *PER2* apresentaram alta expressão e correlação positiva em Hu et al. (2022), e *CRY2* foi regulado positivamente durante a recidiva (RAHMAN et al., 2017). Todavia, as metodologias utilizadas por Hu et al. (2022) e Yin et al. (2022) obtiveram notas inferiores às dos artigos que relataram redução de *PER2* e *BMAL1*, respectivamente, devido à escassez de informações sobre os participantes.

Após o diagnóstico de LMC, os GR centrais (*PER2/3*, *BMAL1*, *CRY1/2*, *CSNK1E*, *TIM*, *NR1D1* e *PPARA*) e auxiliares (*SIRT1* e *MYC*) apresentaram regulação negativa significativa (RAHMAN et al., 2017; WANG et al., 2020), enquanto a transcrição de *CLOCK*, em amostras de FA/FCB, foram ligeiramente diminuídas (YANG et al., 2011). Wang et al. (2020) relatou a significativa correlação negativa entre os níveis de expressão de mRNA de *PER2* e *MYC*. Yang et al. (2011) destaca que a interrupção dos RC de EG pode alterar o equilíbrio que restringe e promove a divisão celular, resultando em sobrevivência e proliferação de células tumorais, e Rahman et al. (2017) observou que *CRY2* foi regulado acima dos níveis de controle após um curso inicial de quimioterapia de 3 meses.

Três polimorfismos de nucleotídeo único (*SNPs*) do gene *CRY2*, *rs11038689*, *rs7123390* e *rs1401417*, foram associados ao risco de LNH, principalmente em casos de LTCB e LF. Uma análise dos diplótipos *CRY2* confirmou essas descobertas significativas (HOFFMAN et al., 2009). Em contraste, os genótipos variantes *Thr* do gene *NPAS2*, quando comparados àqueles com o genótipo homozigoto *Ala*, apresentaram risco reduzido de LNH (OR = 0,66), especialmente para LTCB (OR = 0,61) (ZHU et al., 2007).

Para LDGCB, um subtipo de LNH, o *SNP rs10462020* de *PER3* indicou melhor prognóstico, com diferença significativa na sobrevida global (SG) entre pacientes contendo genótipos mutados e aqueles não mutados (GUTIÉRREZ-MONREAL et al., 2015). A expressão de *CLOCK* foi significativamente aumentada em comparação com amostras controle, e foi inversamente correlacionada com *tripartite motif containing 35* (*TRIM35*), um gene que participa da morte celular. Ademais, houve correlação negativa entre *CLOCK* e CD56/CD16, dois biomarcadores de células NK; e SG significativamente pior em pacientes

com alta expressão de *CLOCK*, quando comparados a pacientes com baixa (TAN X, et al., 2021). Segundo Thoennissen et al. (2012), a EG de *PER2* e *CEBPA* sofre acentuada redução, em comparação com amostras controle (ambas com $p < 0,001$).

Sobre MM, observou-se que a menor expressão de *PER3* impactou significativamente na redução da taxa de sobrevida livre de progressão (SLP) e SG, resultando em até 5 anos a menos em comparação com pacientes que apresentam níveis elevados (YAN X, et al., 2024). Serin et al. (2023) associou o polimorfismo de repetição em tandem de número variável (*VNTR*) 4R/4R de *PER3* à menores SLP, cerca de 40,4%, enquanto o SLP do genótipo 5R/5R foi significativamente maior, embora baixo, em 86%. Apesar da menor nota na ENO, YAN et al. (2024) relataram resultados semelhantes aos obtidos nos melhores avaliados. Os principais resultados foram resumidos no **Quadro 3** e as associações entre NH e GR podem ser observadas na **Figura 2**.

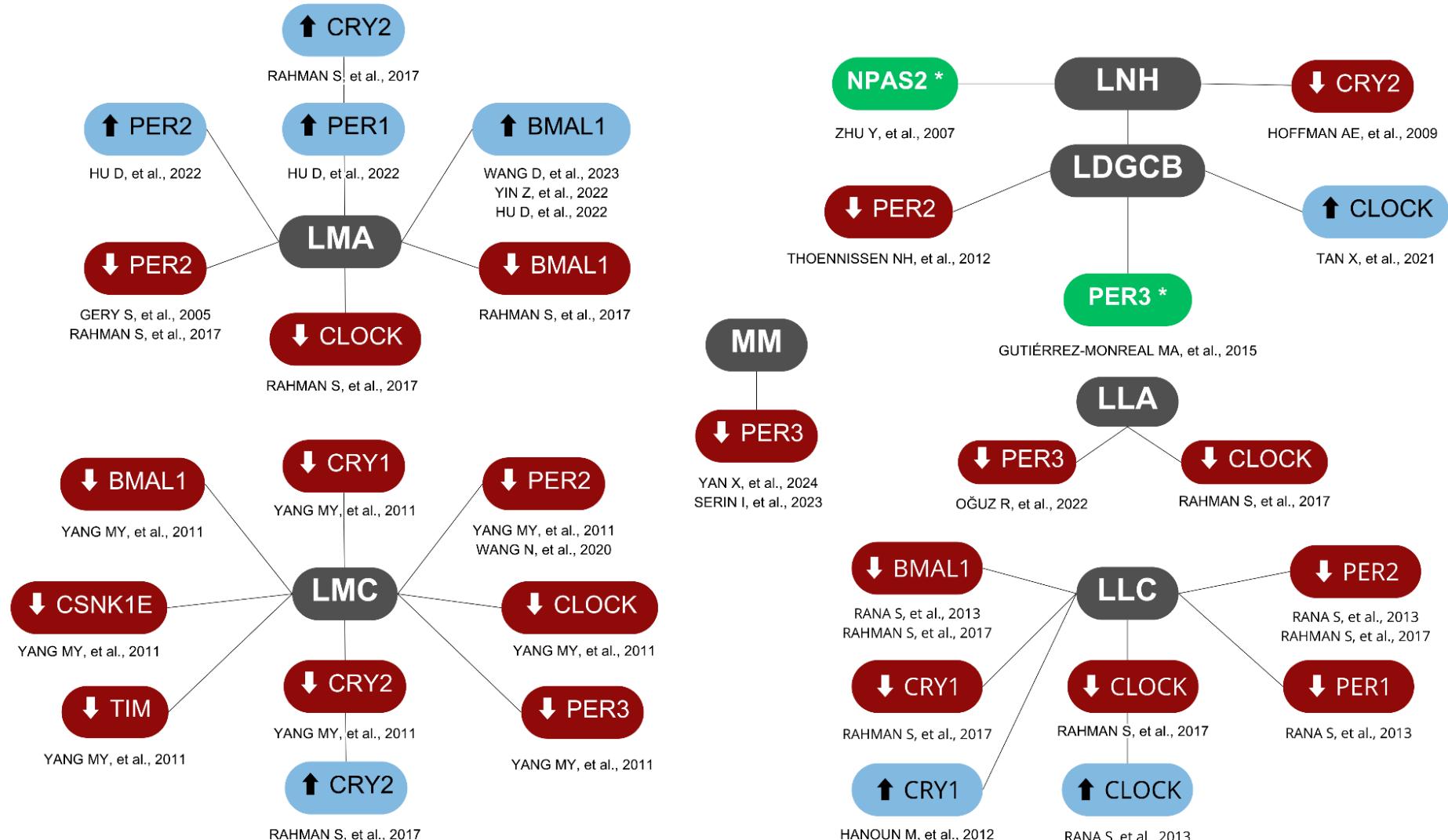
Quadro 3 – Resumo dos principais resultados encontrados nos estudos selecionados

Referência	NH	GR	ARD	ARF
Oğuz R, et al., 2022	LLA	<i>PER3</i>	↓ EG e alelo 4R	↑ EG, genótipo 5R/5R e alelo 5R
Hanoun M, et al., 2012	LLC	<i>CRY1</i>	↑ mRNA em PAR	A hipermetilação da ilha CpG do PA
Rana S, et al., 2013	LLC	<i>BMAL1</i> , <i>CLOCK</i> , <i>PER1</i> e <i>PER2</i>	↓ EG de <i>BMAL1</i> , <i>PER1</i> , <i>PER2</i> , <i>MYC</i> e <i>CCND1</i> ; ↑ EG <i>CLOCK</i> e <i>WEE1</i>	↑ EG
Habashy DM, et al., 2018	LLC	<i>CRY1</i>	↑ EG de <i>CRY1</i> ; ↑ CD38 ⁺ , Zap-70 ⁺ e CD38 ⁺ Zap-70 ⁺ duplo; citogenética desfavorável/intermediária	↓ EG de <i>CRY1</i> ; ↑ CD38 ⁻ , Zap-70 ⁻ e CD38 ⁻ Zap-70 ⁻ duplo; citogenética favorável
Rahman S, et al., 2017	LMA, LLA, LMC e LLC	<i>PER2</i> , <i>BMAL1</i> , <i>CRY1</i> , <i>CRY2</i> , <i>CLOCK</i> , <i>NR1D1</i> e <i>PPARA</i>	LMA: ↓ EG dos GR e ↑ <i>CRY2</i> na recidiva; LMC: ↓ EG dos GR; LLA: ↓ EG de <i>CLOCK</i> ; LLC: ↓ EG dos GR	EG restabelecida após tratamento
Gery S, et al., 2005	LMA	<i>PER2</i>	↓ EG	↑ EG
Hu D, et al., 2022	LMA	<i>BMAL1</i> , <i>PER1</i> e <i>PER2</i>	↑ EG e PER1 positivamente correlacionado com PER2	↓ EG
Wang D, et al., 2023	LMA	<i>BMAL1</i>	↑ EG e ↓ sobrevida	↓ EG e ↑ sobrevida
Yin Z, et al., 2022	LMA	<i>BMAL1</i>	↑ EG e infiltração no microambiente tumoral	↓ EG
Yang MY, et al., 2011	LMC	<i>PER2</i> , <i>PER3</i> , <i>CRY1</i> , <i>CRY2</i> , <i>BMAL1</i> , <i>TIM</i> e <i>CLOCK</i>	↓ EG para <i>PER2</i> , <i>PER3</i> , <i>CRY1</i> , <i>CRY2</i> , <i>CSNK1E</i> e <i>TIM</i> ; ↓ EG de <i>CLOCK</i> na FA/FCB	↑ EG

Referência	NH	GR	ARD	ARF
Wang N, et al., 2020	LMC	<i>PER2</i>	↓ EG e correlação negativa entre PER2 e MYC	↑ EG
Gutiérrez-Monreal MA, et al., 2015	LDGCB	<i>PER3</i>	↓ SG em pacientes não SNP rs10462020	↑ SG em pacientes SNP rs10462020 e
Tan X, et al., 2021	LDGCB	<i>CLOCK</i>	↑ EG de <i>CLOCK</i> ; ↓ EG de <i>TRIM35</i> , CD56 e CD16	↓ EG
Thoenen NH, et al., 2012	LDGCB	<i>PER2</i>	↓ EG	↑ EG
Hoffman AE, et al., 2009	LNH	<i>CRY2</i>	↑ risco em pacientes SNP rs11038689, rs7123390 e rs1401417	↓ risco em pacientes não SNP rs11038689, rs7123390 e rs1401417
Zhu Y, et al., 2007	LNH	<i>NPAS2</i>	Genótipo homozigoto Ala/Ala	variantes Thr
Serin I, et al., 2023	MM	<i>PER3</i>	Genótipo 4R/4R	Genótipo 5R/5R
Yan X, et al., 2024	MM	<i>PER3</i>	↓ EG; SLP e SG com redução de 5 anos	↑ EG

Legenda: Menor (↓); Maior (↑); expressão gênica (EG); Leucemia mieloide aguda (LMA); leucemia mieloide crônica (LMC); leucemia promielocítica aguda (LPA); leucemia linfoblástica aguda (LLA); leucemia linfocítica crônica (LLC); Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB); Linfoma não-Hodgkin (LNH); Mieloma múltiplo (MM); leucemia linfoblástica aguda de células B (LLACB); fase acelerada e fase de crise blástica (FA/FCB); Sobrevida livre de progressão (SLP); sobrevida global (SG). **Fonte:** De autoria própria, 2024.

Figura 2 - Associações dos GR com os diferentes tipos de NH



Legenda: Seta para baixo (↓) gene regulado negativamente; Seta para cima (↑) gene regulado positivamente; asterisco (*) variante/genótipo associado a melhor prognóstico; leucemia mieloide aguda (LMA); leucemia mieloide crônica (LMC); leucemia linfoblástica aguda (LLA); leucemia linfocítica crônica (LLC); linfoma difuso de grandes células B (LDGCB); linfoma não-Hodgkin (LNH); mieloma múltiplo (MM). **Fonte:** De autoria própria, 2024.

4. DISCUSSÃO

Os resultados sobre a expressão dos GR foram variados, com destaque para *BMAL1*, *CRY1/2* e *CLOCK*, que evidenciaram perfis de regulação conflitantes entre os estudos. Apesar das variações, os dados sugerem que a desregulação dos GR pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento de NH, visto que a maioria dos estudos apresentaram dados significativos, tanto em comparação com indivíduos saudáveis (nos estudos de caso-controle) quanto com pacientes de melhor prognóstico (nos coortes). Xu et al. (2024), corrobora que essas alterações na EG, sejam elas reguladas de forma positiva ou negativa, podem contribuir para a proliferação de células tumorais ao comprometer o equilíbrio do ciclo celular.

Wang et al. (2012) descreveram que a interação entre *PER3* e a *checkpoint quinase 2* (*CHK2*), uma quinase versátil e multifuncional que regula a resposta celular a danos no DNA, é essencial para a supressão de tumores, visto que a superexpressão de *PER3* ativa *CHK2*, resultando em redução da proliferação celular e aumento da apoptose. Wang et al. (2020) relataram que *PER2* em LMC foi negativamente correlacionada com *MYC*, um oncogene cuja superexpressão frequentemente leva à hiperproliferação celular, sugerindo que pode servir como uma estratégia terapêutica potencial.

Yin et al. (2022) destacaram a inconsistência do papel de *BMAL1* em diferentes tipos de câncer. Na LMA, apresenta alta expressão e atua como um gene estimulador de tumor, e em caso de silenciamento, propicia a menor proliferação. No entanto, em outros tipos de câncer, especialmente tumores sólidos como o câncer de mama (CM) (BEVINAKOPPAMATH et al., 2021), age suprimindo o tumor, ao estimular atividade imunológica, incluindo a infiltração de células NK e macrófagos (XU et al., 2024). O aumento de *CLOCK*, junto a *BMAL1*, foi relacionada às características clínicas avançadas e invasivas de câncer colorretal (CCR), no entanto, outros experimentos indicaram que esses dois genes podem inibir a proliferação das células tumorais (RAO; LIN , 2022).

CRY1 e *CRY2* demonstraram efeitos divergentes em relação ao câncer. Em CM (XIA et al., 2023) e CCR (RAO; LIN 2022), foi observada uma redução significativa de *CRY2*, sendo que em níveis mais elevados, foram associados a um tempo de sobrevida livre de metástase mais longo e à supressão do crescimento tumoral. O papel de *CRY1* na progressão do câncer ainda é inconclusivo, mas está frequentemente relacionado ao agravamento do CCR, junto com os genes *BMAL1* e *TIM* (RAO; LIN, 2022). Modificações pós-tradicionais, como a acetilação de *CRY2* pela p300, podem alterar sua função e reverter o efeito supressor do tumor; contudo,

enzimas como *SIRT7* mostraram eficácia na remoção da acetilação de proteínas, restaurando seu papel supressor (XIA et al., 2023).

A expressão dos genes *PER1/2/3* foi regulada negativamente em todos os cânceres estudados. A redução de *PER3*, correlacionada com a hipermetilação do PA, está associada à incidência e ao desenvolvimento de outros seis tipos de câncer (carcinoma invasivo de mama, adenocarcinoma de cólon, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, carcinoma de células papilares renais de rim [CCPRR], adenocarcinoma de pulmão [ACP] e carcinoma endometrial do corpo uterino) e foi associada a múltiplos fatores clinicopatológicos, bem como a redução da SG do paciente (WANG et al., 2012; LI et al., 2024). Experimentos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que *PER3*, em níveis adequados, inibiu a progressão de CCPRR e ACP, e que o tratamento com decitabina, um inibidor de metilação de DNA, aumentou a expressão de *PER3* e inibiu as funções das células CCPRR ao reduzir o nível de metilação das ilhas CpG (LI et al., 2024).

O genótipo 5R/5R e alelo 5R de *PER3* foram menos frequentes em pacientes com NH. Resultados semelhantes foram encontrados em Yeğin et al. (2020), onde pacientes com carcinoma de bexiga e os genótipos 4R/4R e 4R/5R apresentaram maior taxa de recorrência, progressão e cistectomia radical, enquanto essa associação não se aplicou a *PER3* com o genótipo 5R/5R. No entanto, Alexander et al. (2015) indicou que indivíduos com VNTR *PER3* de 5R podem ser mais suscetíveis à formação de adenomas. Os SNPs também podem desempenhar um papel no risco de um indivíduo desenvolver câncer. Certos SNPs nos genes *PER*, *CRY*, *BMAL1* e *CLOCK* foram relatados como correlacionados com o aumento do risco de câncer (KISAMORE et al., 2024).

Salienta-se, que variações nas expressões dos genes estão intimamente relacionados a diversos fatores, como tipo de neoplasia, sexo, idade, raça, estágio clínico e grau de diferenciação tumoral dos pacientes (QIU et al., 2019). Estudos em modelos de câncer humano e animal reforçam que a interrupção dos RC é um fator endógeno que contribui na promoção da tumorigênese de mamíferos, visto que o RC coopera para o funcionamento da sinalização neuroendócrina, hormonal e tráfego de células imunes (SANFORD et al. 2022). Em modelos experimentais murinos, a disfunção circadiana via jetlag crônico impulsionou a oncogênese e a metástase do carcinoma hepatocelular e linfoma induzido por radiação (KISAMORE et al., 2024), destacando a importância da manutenção/restauração do RC para a homeostase celular e correta EG.

Devido a heterogeneidade dos resultados, novos estudos observacionais com amostras populacionais melhores definidas, de maior tamanho e qualidade, assim como experimentos adicionais *in vitro* e *in vivo*, são necessários para compreender essa complexa relação. O uso de técnicas como estudo de associação genômica ampla, transcriptômica e análise epigenética podem ajudar a identificar os mecanismos específicos pelos quais esses genes influenciam o desenvolvimento e a progressão das NH, contribuindo para novas estratégias de prevenção, tratamento e monitoramento.

5. CONCLUSÃO

A análise dos GR em NH forneceu evidências que apoiam a significância prognóstica da regulação de *PER1*, *PER2*, *PER3*, *BMAL1*, *CLOCK*, *NPAS2*, *CRY1* e *CRY2*, apesar do panorama de expressão heterogêneo e variáveis padrões de sobrevida. Todavia, *PER3* destacou-se como o principal gene regulado negativamente no agravamento das NH e com o seu restabelecimento correlacionado com melhores resultados clínicos, revelando um potencial papel como supressor de tumores. Urge-se de novos estudos para identificação de outros alvos e aperfeiçoamento de técnicas moleculares que possam contribuir para o tratamento e monitoramento personalizado dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, Melannie; BURCH, James B.; STECK, Susan E.; *et al.* Case-control study of the PERIOD3 clock gene length polymorphism and colorectal adenoma formation. **Oncology reports**, v. 33, n. 2, p. 935–941, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3892/or.2014.3667>>.
- ANDRADES, Alvaro; PEINADO, Paola; ALVAREZ-PEREZ, Juan Carlos; *et al.* SWI/SNF complexes in hematological malignancies: biological implications and therapeutic opportunities. **Molecular cancer**, v. 22, n. 1, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12943-023-01736-8>>. Acesso em: 10 jul. 2024.
- BELLOUCIF, Yannis; LOBRY, Camille. Super-enhancers dysregulations in hematological malignancies. **Cells (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 2, p. 196, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/cells11020196>>. Acesso em: 10 jul. 2024.
- BENNA, Clara; HELFRICH-FÖRSTER, Charlotte; RAJENDRAN, Senthilkumar; *et al.* Genetic variation of clock genes and cancer risk: a field synopsis and meta-analysis. **Oncotarget**, v. 8, n. 14, p. 23978–23995, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.15074>>. Acesso em: 15 jul. 2024.
- BEVINAKOPPAMATH, Supriya; RAMACHANDRA, Shobha Chikkavaddaragudi; YADAV, Anshu Kumar; *et al.* Understanding the emerging link between circadian rhythm, Nrf2 pathway, and breast cancer to overcome drug resistance. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, p. 719631, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.719631>>.
- EHUDIN, Melanie A.; GOLLA, Upendarrao; TRIVEDI, Devnah; *et al.* Therapeutic benefits of selenium in hematological malignancies. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 14, p. 7972, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms23147972>>. Acesso em: 11 jul. 2024.
- GALLIPOLI, Paolo; HUNTLY, Brian J. P. Novel epigenetic therapies in hematological malignancies: Current status and beyond. **Seminars in cancer biology**, v. 51, p. 198–210, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.semcan.2017.07.005>>.
- GERY, Sigal; GOMBART, Adrian F.; YI, William S.; *et al.* Transcription profiling of C/EBP targets identifies Per2 as a gene implicated in myeloid leukemia. **Blood**, v. 106, n. 8, p. 2827–2836, 2005. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-01-0358>>.
- GONÇALVES, Ana Cristina; ALVES, Raquel; SARMENTO-RIBEIRO, Ana Bela. Advancements in biomarkers and molecular targets in hematological neoplasias. **International journal of molecular sciences**, v. 25, n. 12, p. 6570, 2024. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms25126570>>. Acesso em: 10 jul. 2024.
- GUTIÉRREZ-MONREAL, Miguel A.; VILLELA, Luis; BALTAZAR, Severiano; *et al.* A PER3 polymorphism is associated with better overall survival in diffuse large B-cell lymphoma in Mexican population. **Cancer biomarkers: section A of Disease markers**, v. 15, n. 5, p. 699–705, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3233/CBM-150511>>.
- HABASHY, Deena Mohamed; EISSA, Deena Samir; ABOELEZ, Mona Mahmoud. Cryptochrome-1 gene expression is a reliable prognostic indicator in Egyptian patients with

chronic Lymphocytic leukemia: A cohort prospective study. **Turkish journal of hematology**, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4274/tjh.2017.0169>>.

HANOUN, Maher; EISELE, Lewin; SUZUKI, Masako; *et al.* Epigenetic silencing of the circadian clock gene CRY1 is associated with an indolent clinical course in chronic lymphocytic leukemia. **PloS one**, v. 7, n. 3, p. e34347, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0034347>>.

HOFFMAN, Aaron E.; ZHENG, Tongzhang; STEVENS, Richard G.; *et al.* Clock-cancer connection in non-Hodgkin's lymphoma: a genetic association study and pathway analysis of the circadian gene cryptochrome 2. **Cancer research**, v. 69, n. 8, p. 3605–3613, 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4572>>.

HU, Dan; SHEN, Zhenji; YUAN, Lin. MIR-320a/b inhibits cell viability and cell cycle progression by targeting aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like in acute promyelocyte leukaemia. **Polish journal of pathology: official journal of the Polish Society of Pathologists**, v. 73, n. 2, p. 99–110, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5114/pjp.2022.118711>>.

KIM, Hyeyon-Ki; RADAK, Zsolt; TAKAHASHI, Masaki; *et al.* Chrono-exercise: Time-of-day-dependent physiological responses to exercise. **Sports medicine and health science**, v. 5, n. 1, p. 50–58, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.smhs.2022.11.003>>.

KISAMORE, Claire O.; KISAMORE, Caleb A.; WALKER, William H., 2nd. Circadian rhythm disruption in cancer survivors: From oncogenesis to quality of life. **Cancer medicine**, v. 13, n. 20, p. e70353, 2024. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/cam4.70353>>.

LI, Yaoxu; LI, Wenjuan; DENG, Jinhai; *et al.* PER3 promoter hypermethylation correlates to the progression of pan-cancer. **Clinical epigenetics**, v. 16, n. 1, p. 140, 2024. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13148-024-01760-5>>.

OĞUZ, Rüştü; GÖKÇE, Müge; PEHLIVAN, Sacide; *et al.* Associations of XRCC4, eNOS, and PER3 VNTR variants with childhood acute lymphoblastic leukemia in Turkish patients. **Bakirkoy Tip Dergisi / Medical Journal of Bakirkoy**, v. 18, n. 4, p. 463–470, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.4274/bmj.galenos.2022.2021.11-14>>.

PAATELA, Ellen; MUNSON, Dane; KIKYO, Nobuaki. Circadian regulation in tissue regeneration. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 9, p. 2263, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms20092263>>. Acesso em: 15 jul. 2024.

PAGE, Matthew J.; MCKENZIE, Joanne E.; BOSSUYT, Patrick M.; *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 372, p. n71, 2021. Disponível em: <<https://www.bmjjournals.org/content/372/bmj.n71>>. Acesso em: 14 jul. 2024.

QIU, Meng-Jun; LIU, Li-Ping; JIN, Si; *et al.* Research on circadian clock genes in common abdominal malignant tumors. **Chronobiology international**, v. 36, n. 7, p. 906–918, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/07420528.2018.1477792>>.

RAHMAN, Sabhi; AL-HALLAJ, Al-Shaimaa; NEDHI, Atef; *et al.* Differential expression of circadian genes in leukemia and a possible role for Sirt1 in restoring the circadian clock in

chronic myeloid leukemia. **Journal of circadian rhythms**, v. 15, n. 1, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5334/jcr.147>>.

RANA, Sobia; MUNAWAR, Mustafa; SHAHID, Adeela; *et al.* Deregulated expression of circadian clock and clock-controlled cell cycle genes in chronic lymphocytic leukemia. **Molecular biology reports**, v. 41, n. 1, p. 95–103, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11033-013-2841-7>>.

REID, Kathryn J. Assessment of circadian rhythms. **Neurologic clinics**, v. 37, n. 3, p. 505–526, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2019.05.001>>.

SANFORD, Ana Beatriz Aguiar; DA CUNHA, Leidivan Sousa; MACHADO, Caio Bezerra; *et al.* Circadian rhythm dysregulation and leukemia development: The role of clock genes as promising biomarkers. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 15, p. 8212, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms23158212>>. Acesso em: 15 jul. 2024.

SERIN, I.; PEHLIVAN, S.; DEMIR, I.; *et al.* A new clock is running for multiple myeloma: Circadian Clock Protein-period 3 (PER-3) polymorphism. **Balkan journal of medical genetics: BJMG**, v. 25, n. 2, p. 37–43, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.2478/bjmg-2022-0026>>.

TAN, Xiyan; CAO, Fuyang; TANG, Feiyu; *et al.* Suppression of DLBCL progression by the E3 ligase Trim35 is mediated by CLOCK degradation and NK cell infiltration. **Journal of immunology research**, v. 2021, p. 9995869, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1155/2021/9995869>>.

THE OTTAWA HOSPITAL RESEARCH INSTITUTE. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. **OHRI.CA**, 2021. Disponível em: <http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp>. Acesso em: 9 nov. 2024.

THOENNISSEN, Nils H.; THOENNISSEN, Gabriela B.; ABBASSI, Sam; *et al.* Transcription factor CCAAT/enhancer-binding protein alpha and critical circadian clock downstream target gene PER2 are highly deregulated in diffuse large B-cell lymphoma. **Leukemia & lymphoma**, v. 53, n. 8, p. 1577–1585, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2012.658792>>.

URIBE-HERRANZ, Mireia; KLEIN-GONZÁLEZ, Nela; RODRÍGUEZ-LOBATO, Luis Gerardo; *et al.* Gut Microbiota influence in hematological malignancies: From genesis to cure. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 3, p. 1026, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3390/ijms22031026>>. Acesso em: 10 jul. 2024.

WANG, Dan; WANG, Fenglin; ZHANG, Haixia; *et al.* Circadian clock protein Bmal1 accelerates acute myeloid leukemia by inhibiting ferroptosis through the EBF3/ALOX15 axis. **Cancer science**, v. 114, n. 8, p. 3446–3460, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/cas.15875>>.

WANG, Na; MI, Miaomiao; WEI, Xiaonan; *et al.* Circadian clock gene Period2 suppresses human chronic myeloid leukemia cell proliferation. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 20, n. 6, p. 147, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3892/etm.2020.9276>>.

WANG, Xiaoliang; YAN, Dongwang; TENG, Mujian; *et al.* Reduced expression of PER3 is associated with incidence and development of colon cancer. **Annals of surgical oncology**, v. 19, n. 9, p. 3081–3088, 2012. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-012-2279-5>>.

XIA, Kangkai; LI, Shujing; YANG, Yuxi; *et al.* Cryptochrome 2 acetylation attenuates its antiproliferative effect in breast cancer. **Cell death & disease**, v. 14, n. 4, p. 250, 2023. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41419-023-05762-8>>.

XU, Jiayu; HUANG, Xueyuan; GOU, Siqi; *et al.* Unraveling the role of the circadian clock genes in cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma: A prognostic indicator for prognostic, immunotherapy response, and chemotherapy sensitivity. **Journal of cancer**, v. 15, n. 9, p. 2788–2804, 2024. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7150/jca.94063>>.

YAN, Xiao; XU, Kaihong; XU, Zhijuan; *et al.* GLYR1 transcriptionally regulates PER3 expression to promote the proliferation and migration of multiple myeloma. **Genomics**, v. 116, n. 3, p. 110846, 2024. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ygeno.2024.110846>>.

YANG, Ming-Yu; YANG, Wen-Chi; LIN, Pai-Mei; *et al.* Altered expression of circadian clock genes in human chronic myeloid leukemia. **Journal of biological rhythms**, v. 26, n. 2, p. 136–148, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1177/0748730410395527>>.

YIN, Zhao; LI, Fang; ZHOU, Qinjun; *et al.* A ferroptosis-related gene signature and immune infiltration patterns predict the overall survival in acute myeloid leukemia patients. **Frontiers in molecular biosciences**, v. 9, p. 959738, 2022. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.3389/fmoleb.2022.959738>>.

ZHU, Yong; LEADERER, Derek; GUSS, Carly; *et al.* Ala394Thr polymorphism in the clock gene NPAS2: a circadian modifier for the risk of non-Hodgkin's lymphoma. **International journal of cancer**, v. 120, n. 2, p. 432–435, 2007. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.22321>>.

ANEXO A - DECLARAÇÃO PRISMA 2020



Informe especial

A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas*

Matthew J. Page¹, Joanne E. McKenzie¹, Patrick M. Bossuyt², Isabelle Boutron³, Tammy C. Hoffmann⁴, Cynthia D. Mulrow⁵, Larissa Shamseer⁶, Jennifer M. Tetzlaff⁶, Elie A. Akk⁶, Sue E. Brennan¹, Roger Chou⁹, Julie Glanville¹⁰, Jeremy M. Grimshaw¹¹, Asbjørn Hróbjartsson¹², Manoj M. Lalu¹³, Tianjing Li¹⁴, Elizabeth W. Loder¹⁵, Evan Mayo-Wilson¹⁶, Steve McDonald¹, Luke A. McGuinness¹⁷, Lesley A. Stewart¹⁸, James Thomas¹⁹, Andrea C. Tricco²⁰, Vivian A. Welch²¹, Penny Whiting¹⁷, David Moher²²

Como citar

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. Rev Panam Salud Pública. 2022;46:e112. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.112>

RESUMO

A declaração dos Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA), publicada em 2009, foi desenvolvida para ajudar revisores sistemáticos a relatar de forma transparente por que a revisão foi feita, os métodos empregados e o que os autores encontraram. Na última década, os avanços na metodologia e terminologia de revisões sistemáticas exigiram a atualização da diretriz. A declaração PRISMA substitui a declaração de 2009 e inclui novas orientações para relato que refletem os avanços nos métodos para identificar, selecionar, avaliar e sintetizar estudos. A estrutura e apresentação dos itens foram modificadas para facilitar a implementação. Neste artigo, apresentamos a lista de checagem PRISMA 2020 de 27 itens, uma lista de checagem expandida que detalha as recomendações para relato para cada item, a lista de checagem PRISMA 2020 para resumos e os fluxogramas revisados para novas revisões e para atualização de revisões.

Palavras-chave

Guia; revisão sistemática; metanálise; escrita médica.

* Tradução oficial para o português da versão original em inglês publicada no *BMJ*, aprovada pelo grupo PRISMA. Acesso ao artigo original: BMJ 2021;372:m71. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>. Em caso de discrepância, prevalecerá a versão original em inglês. Este artigo também é publicado em *Epidemiología y Servicios de Salud*, doi: 10.5123/S1679-497420220003. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença Creative Commons Attribution (CC BY 4.0), que permite a outros distribuir, remixar, adaptar e construir sobre este trabalho, para uso comercial, desde que o trabalho original seja devidamente citado.

¹ Monash University, School of Public Health and Preventive Medicine, Melbourne, Austrália ↳ Matthew J Page, matthew.page@monash.edu

² University of Amsterdam, Amsterdam University Medical Centres, Amsterdã, Holanda.

³ Université de Paris, Centre of Epidemiology and Statistics, Paris, França

⁴ Bond University, Faculty of Health Sciences and Medicine, Gold Coast, Austrália

⁵ University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, Estados Unidos

⁶ University of Ottawa, School of Epidemiology and Public Health, Ottawa, Canadá

⁷ Evidence Partners, Ottawa, Canadá

⁸ American University of Beirut, Clinical Research Institute, Beirute, Líbano

⁹ Oregon Health & Science University, Department of Medical Informatics and Clinical Epidemiology, Portland, Oregon, Estados Unidos

¹⁰ University of York, York Health Economics Consortium, York, Reino Unido

¹¹ Ottawa Hospital Research Institute, Clinical Epidemiology Program, Ottawa, Canadá

¹² University of Southern Denmark, Department of Clinical Research, Odense, Dinamarca

¹³ Ottawa Hospital, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Ottawa, Canadá

¹⁴ University of Colorado Denver, School of Medicine, Denver, Colorado, United States

¹⁵ Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

¹⁶ Indiana University School of Public Health-Bloomington, Department of Epidemiology and Biostatistics, Bloomington, Indiana, Estados Unidos

¹⁷ University of Bristol, Bristol Medical School, Bristol, Reino Unido

¹⁸ University of York, Centre for Reviews and Dissemination, York, Reino Unido

¹⁹ University College London, Social Research Institute, London, Reino Unido

²⁰ University of Toronto, Institute of Health Management, Policy, and Evaluation, Toronto, Canadá

²¹ Brûlé Research Institute, Methods Centre, Ottawa, Ontario, Canadá

²² Ottawa Hospital Research Institute, centre for Journalology, Ottawa, Canadá

 Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 IGO, que permite o uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado. Não são permitidas modificações ou uso comercial dos artigos. Em qualquer reprodução do artigo, não deve haver nenhuma sugestão de que a OPAS ou o artigo a valem qualquer organização ou produtos específicos. Não é permitido o uso do logotipo da OPAS. Este aviso deve ser preservado juntamente com o URL original do artigo. Crédito do logotipo e texto em acesso aberto: PLoS, sob licença Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported

PONTOS PRINCIPAIS

Para garantir que uma revisão sistemática agregue valor aos usuários, os autores devem preparar um relato transparente, completo e preciso de por que a revisão foi feita, o que foi feito e o que encontraram.

A declaração PRISMA 2020 fornece orientações para relato atualizadas para revisões sistemáticas, que refletem os avanços nos métodos para identificar, selecionar, avaliar e sintetizar estudos.

A declaração PRISMA 2020 consiste em uma lista de checagem de 27 itens, uma lista de checagem expandida que detalha as recomendações de relato para cada item, a lista de checagem PRISMA 2020 para resumos e fluxogramas revisados para novas revisões e para atualização de revisões.

Prevemos que a declaração PRISMA 2020 beneficiará autores, editores e revisores pares de revisões sistemáticas e diferentes usuários de revisões, incluindo desenvolvedores de diretrizes, formuladores de políticas, profissionais da saúde, pacientes e outras partes interessadas.

As revisões sistemáticas desempenham diversas funções críticas. Elas podem fornecer sínteses do estado do conhecimento em um campo, a partir das quais futuras prioridades de pesquisa podem ser identificadas; podem abordar questões que, de outra forma, não seriam respondidas por estudos individuais; podem identificar problemas em pesquisas primárias que devem ser corrigidos em estudos futuros; e podem gerar ou avaliar teorias sobre como ou por que fenômenos ocorrem. As revisões sistemáticas geram vários tipos de conhecimento para diferentes usuários das revisões (como pacientes, profissionais de saúde, pesquisadores e formuladores de políticas).^{1,2} Para garantir que uma revisão sistemática agregue valor aos usuários, os autores devem preparar um relato transparente, completo e preciso de por que a revisão foi feita, o que eles fizeram (como os estudos foram identificados e selecionados) e o que encontraram (como características dos estudos incluídos e resultados de meta-analises). Diretrizes atualizadas de relato permitem aos autores alcançar esses objetivos.³

A declaração Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) publicada em 2009 (aqui denominada PRISMA 2009)⁴⁻¹⁰ é uma diretriz de relato que foi desenvolvida para lidar com relatos incompletos de revisões sistemáticas.¹¹ A declaração PRISMA 2009 incluiu uma lista de checagem de 27 itens recomendados para relatar revisões sistemáticas e um artigo de “explicação e elaboração”¹²⁻¹⁶ fornecendo orientações de relato adicionais para cada item, juntamente com exemplos de relatos. As recomendações foram amplamente endossadas e adotadas, conforme evidenciado por sua publicação simultânea em múltiplos periódicos, citação em mais de 60.000 artigos (Scopus, agosto de 2020), endosso de quase 200 periódicos e organizações de revisões sistemáticas e adoção em várias disciplinas. Evidências de estudos observacionais sugerem que o uso da declaração PRISMA 2009 está associado a relatos mais completos de revisões sistemáticas,¹⁷⁻²⁰ embora haja espaço para melhoria na adesão à diretriz.²¹

Muitas inovações na condução de revisões sistemáticas ocorreram desde a publicação da declaração PRISMA 2009. Por exemplo, os avanços tecnológicos permitiram o uso de processamento de linguagem natural e aprendizado de máquina (*machine learning*) para identificar evidências relevantes,²²⁻²⁴ métodos foram propostos para sintetizar e apresentar resultados quando a meta-análise não é possível ou apropriada,²⁵⁻²⁷ e novos métodos foram desenvolvidos para avaliar o risco de viés nos resultados dos estudos incluídos.^{28,29} As evidências sobre as fontes de vieses nas revisões sistemáticas têm se acumulado, culminando no desenvolvimento de novas ferramentas para

avaliar a condução das revisões sistemáticas.^{30,31} A terminologia usada para descrever processos de revisão específicos também evoluiu, como na mudança da avaliação da “qualidade” para a avaliação da “certeza” no corpo de evidências.³² Além disso, o cenário de publicações se transformou, com vários caminhos agora disponíveis para registrar e disseminar protocolos de revisões sistemáticas,^{33,34} disseminar publicações de revisões sistemáticas e compartilhar dados e materiais, como servidores de pré-publicação (*preprints*) e repositórios acessíveis ao público. Para capturar esses avanços no relato de revisões sistemáticas, foi necessária uma atualização da declaração PRISMA 2009.

DESENVOLVIMENTO DO PRISMA 2020

Uma descrição completa dos métodos usados para desenvolver o PRISMA 2020 está disponível em outra publicação.³⁵ Identificamos itens do PRISMA 2009 que costumavam ser relatados de forma incompleta, examinando os resultados de estudos que investigaram a transparência do relato de revisões publicadas.^{17,21,36,37} Identificamos possíveis modificações na declaração PRISMA 2009, revisando 60 documentos que fornecem orientações para o relato de revisões sistemáticas (incluindo diretrizes, manuais, ferramentas e estudos de meta-ciência).³⁸ Essas revisões da literatura foram utilizadas para informar o conteúdo de um inquérito com sugestões de modificações nos 27 itens do PRISMA 2009 e possíveis itens adicionais. Os participantes foram questionados se acreditavam que deveríamos manter cada item do PRISMA 2009 como está, modificá-lo ou removê-lo, e se deveríamos adicionar cada item adicional. Metodologistas de revisões sistemáticas e editores de periódicos foram convidados a preencher a pesquisa *online* (110 de 220 convidados responderam). Discutimos o conteúdo e a escrita propostos para a declaração PRISMA 2020, conforme informado pelos resultados da revisão e do inquérito, em uma reunião presencial de dois dias com 21 membros, em setembro de 2018, em Edimburgo, Escócia. Ao longo de 2019 e 2020, distribuímos um rascunho inicial e cinco revisões da lista de checagem e do artigo de explicação e elaboração aos coautores para comentários. Em abril de 2020, convidamos 22 revisores sistemáticos que expressaram interesse em fornecer comentários sobre a lista de checagem PRISMA 2020 para compartilhar suas opiniões (por meio de uma pesquisa *online*) sobre o leiaute e a terminologia usados em uma versão preliminar da lista de checagem. Comentários foram recebidos de 15 indivíduos e considerados pelo primeiro autor, e revisões consideradas

necessárias foram incorporadas antes que a versão final fosse aprovada e endossada por todos os coautores.

A DECLARAÇÃO PRISMA 2020

Escopo da diretriz

A declaração PRISMA 2020 foi elaborada principalmente para revisões sistemáticas de estudos que avaliam os efeitos de intervenções em saúde, independentemente do delineamento dos estudos incluídos. No entanto, os itens da lista de checagem são aplicáveis a publicações de revisões sistemáticas que avaliam outras intervenções (como intervenções sociais ou educacionais), e muitos itens são aplicáveis a revisões sistemáticas com objetivos diferentes dos de avaliar intervenções (como avaliação de etiologia, prevalência ou prognóstico). O PRISMA 2020 destina-se ao uso em revisões sistemáticas que incluem sumarizações (como meta-análise ou outros métodos de sumarização estatística) ou que não incluem sumarização (devido a apenas um estudo elegível ter sido identificado, por exemplo). Os itens do PRISMA 2020 são relevantes para revisões sistemáticas de métodos mistos (que incluem estudos quantitativos e qualitativos), mas diretrizes de relato abordando a apresentação e sumarização de estudos qualitativos também devem ser consultadas.^{39,40} O PRISMA 2020 pode ser usado para revisões sistemáticas novas, revisões sistemáticas atualizadas ou revisões sistemáticas continuamente atualizadas (“vivas” – “living”). No entanto, para revisões sistemáticas atualizadas e vivas, pode haver considerações adicionais que precisam ser abordadas. Em pontos nos quais estão disponíveis conteúdos relevantes de outras diretrizes de relato, fazemos referência a essas diretrizes nos itens do artigo de explicação e elaboração⁴¹ [como PRISMA para buscas⁴² nos itens 6 e 7, diretriz de relato de sínteses sem meta-análise (SWiM)²⁷ no item 13d]. O **Quadro 1** inclui um glossário de termos usados em toda a declaração PRISMA 2020.

O PRISMA 2020 não tem como objetivo orientar a condução de revisões sistemáticas, para as quais recursos abrangentes estão disponíveis.⁴³⁻⁴⁶ No entanto, a familiaridade com o PRISMA 2020 é útil para planejar e conduzir revisões sistemáticas de modo a garantir que todas as informações recomendadas foram contempladas. O PRISMA 2020 não deve ser usado para avaliar a condução ou a qualidade metodológica de revisões sistemáticas; outras ferramentas existem para este propósito.^{30,31} Além disso, o PRISMA 2020 não se destina ao relato de protocolos de revisão sistemática, para os quais uma declaração separada está disponível [declaração PRISMA para Protocolos (PRISMA-P) 2015^{47,48}]. Finalmente, extensões da declaração PRISMA 2009 foram desenvolvidas para orientar o relato de meta-análises em rede,⁴⁹ meta-análises de dados individuais,⁵⁰ revisões sistemáticas de eventos adversos,⁵¹ revisões sistemáticas de estudos de acurácia de testes diagnósticos⁵² e revisões de escopo;⁵³ para esses tipos de revisões, recomendamos que os autores relatem suas revisões de acordo com as recomendações do PRISMA 2020, juntamente com as orientações específicas para a extensão.

COMO USAR O PRISMA 2020

A declaração PRISMA 2020 (incluindo as listas de checagens, explicação e elaboração e fluxograma) substitui a declaração

PRISMA 2009, que não deve mais ser usada. O **Quadro 2** resume as mudanças mais notáveis em relação à declaração PRISMA 2009. A lista de checagem PRISMA 2020 inclui sete seções com 27 itens, alguns dos quais incluem subitens (**Tabela 1**). Uma lista de checagem para resumos de periódicos e conferências para revisões sistemáticas está incluída no PRISMA 2020. Esta lista de checagem para resumos é uma atualização da declaração PRISMA para resumos de 2013,⁵⁴ refletindo o conteúdo novo e modificado no PRISMA 2020 (**Tabela 2**). Um modelo de fluxograma PRISMA é fornecido, e pode ser modificado, dependendo de a revisão sistemática ser original ou atualizada (**Figura 1**). Recomendamos que os autores consultem o PRISMA 2020 no início do processo de relato, já que a utilização prospectiva dos itens pode ajudar a garantir que todos os itens sejam incluídos. Para ajudar a manter o controle dos itens relatados, o site da declaração PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>) inclui modelos preenchíveis das listas de checagens para baixar e completar (também disponível no material suplementar deste artigo). Também criamos um aplicativo na internet que permite aos usuários preencher a lista de checagem por meio de uma interface amigável⁵⁵ (disponível em <https://prisma.shinyapps.io/checklist/> e adaptado do aplicativo *Transparency Checklist*).⁵⁶ A lista de checagem preenchida pode ser exportada para Word ou PDF. Modelos editáveis do fluxograma também podem ser baixados do site da declaração PRISMA.

Preparamos um documento de explicação e elaboração atualizado, no qual explicamos por que o relato de cada item é recomendado e apresentamos pontos-chaves que detalham as recomendações de relato (aqui referidas como elementos).⁴¹ A estrutura de pontos-chaves é nova no PRISMA 2020 e foi adotada para facilitar a implementação das orientações.^{60,61} Uma lista de checagem expandida, que compreende uma versão resumida dos elementos apresentados no documento de explicação e elaboração, com as referências e alguns exemplos removidos, está disponível em material suplementar. Recomenda-se consultar o documento de explicação e elaboração para mais informações ou esclarecimentos.

Periódicos e editores podem impor limites de palavras e seções, e limites no número de tabelas e figuras permitidas no artigo principal. Nesses casos, se as informações relevantes para alguns itens já aparecem em um protocolo de revisão acessível ao público, consultar o protocolo pode ser suficiente. Como alternativa, é recomendado inserir descrições detalhadas dos métodos usados ou resultados adicionais (como para desfechos menos críticos) em arquivos suplementares. O ideal é que os arquivos suplementares sejam depositados em um repositório de uso geral ou institucional de acesso aberto que forneça acesso gratuito e permanente ao material (como Open Science Framework, Dryad, figshare). A referência ou link para as informações adicionais deve ser incluída no artigo principal. Finalmente, embora o PRISMA 2020 forneça um modelo de onde as informações podem ser localizadas, a localização sugerida não deve ser vista como prescritiva; o princípio orientador é garantir que a informação seja relatada.

DISCUSSÃO

O uso do PRISMA 2020 tem o potencial de beneficiar muitas partes interessadas. O relato completo permite que os leitores avaliem a adequação dos métodos e, portanto, a confiabilidade dos resultados. Apresentar e resumir as características

QUADRO 1. Glossário de termos**Revisão sistemática**

Uma revisão que usa métodos explícitos e sistemáticos para agrupar e sintetizar os resultados dos estudos que abordam uma questão claramente formulada.⁴³

Sumarização estatística

A combinação de resultados quantitativos de dois ou mais estudos. Isso engloba meta-análise de estimativas de efeito (descritas abaixo) e outros métodos, como a combinação de p-valores, cálculo do intervalo e distribuição dos efeitos observados e contagem de votos com base na direção do efeito (ver McKenzie e Brennan²⁵ para descrição de cada método).

Meta-análise de estimativas de efeito

Técnica estatística usada para sintetizar resultados quando as estimativas de efeito do estudo e suas variâncias estão disponíveis, produzindo um resumo quantitativo dos resultados.²⁵

Desfecho

Um evento ou medida coletada para os participantes de um estudo (como qualidade de vida, mortalidade).

Resultado

A combinação de uma estimativa pontual (como uma diferença de médias, razão de risco ou proporção) e a medida de sua precisão (como um intervalo de confiança/credibilidade) para um desfecho determinado.

Publicação (report)

Um documento (impresso ou eletrônico) que fornece informações sobre um estudo específico. Pode ser um artigo científico, *preprint*, resumo de conferência, dados de registro de estudo, relatório de estudo clínico, dissertação, manuscrito não publicado, relatórios governamentais ou qualquer outro documento que forneça informações relevantes.

Registro (record)

O título ou resumo (ou ambos) de um artigo indexado em um banco de dados ou *site* (como o título ou resumo de um artigo indexado no Medline). Os registros que se referem à mesma publicação (como o mesmo artigo científico) são "duplicações"; entretanto, os registros que se referem a publicações meramente parecidas (como um resumo semelhante submetido a duas conferências diferentes) devem ser considerados registros únicos.

Estudo

Uma pesquisa, como um ensaio clínico, que inclui um grupo definido de participantes e uma ou mais intervenções e desfechos. Um "estudo" pode ter várias publicações. Essas publicações podem incluir, por exemplo, o protocolo, plano de análise estatística, características dos pacientes no início do estudo (*baseline*), resultados do desfecho primário, resultados de eventos adversos, resultados de desfechos secundários e resultados de análises adicionais mediadoras e moderadoras.

QUADRO 2. Mudanças mais notáveis em relação à declaração PRISMA 2009

Inclusão da lista de checagem PRISMA 2020 para relato de resumos (ver item 2 e Tabela 2).

Movimentação do item 'Protocolo e registro' do início da seção Métodos da lista de checagem para uma nova seção Outros, com inclusão de um subitem que recomenda que os autores descrevam alterações nas informações fornecidas no registro ou no protocolo (ver item 24a-24c).

Modificação do item 'Busca' para recomendar que os autores apresentem estratégias de pesquisa completas para todas as bases de dados, registros e *sites* pesquisados, não somente de pelo menos uma base de dados (ver item 7).

Modificação do item 'Seleção dos estudos' na seção Métodos, para esclarecer quantos revisores selecionaram cada registro e publicação recuperados, se trabalharam de forma independente e, se aplicável, detalhes das ferramentas de automação usadas no processo (ver item 8).

Acréscimo de um subitem ao item 'Lista de dados', recomendando que os autores relatem como os desfechos foram definidos, quais resultados foram coletados e métodos para selecionar um subconjunto de resultados dos estudos incluídos (ver item 10a).

Divisão do item 'Síntese dos resultados', na seção Métodos, em seis subitens, recomendando que os autores descrevam: os processos usados para decidir quais estudos eram elegíveis para cada síntese; métodos necessários para preparar os dados para síntese; métodos usados para tabular ou exibir visualmente os resultados de estudos individuais e sínteses; métodos usados para sumarizar os resultados; métodos usados para explorar as possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo (como análises de subgrupo, metaregressões); e análises de sensibilidade usadas para avaliar a robustez dos resultados sumarizados (ver item 13a-13f).

Acréscimo de um subitem ao item 'Seleção dos estudos' na seção Resultados, recomendando que os autores citem estudos que pareciam cumprir os critérios de inclusão, mas que foram excluídos, e expliquem por que foram excluídos (ver item 16b).

Divisão do item 'Síntese dos resultados', na seção Resultados, em quatro subitens, recomendando aos autores: resumir brevemente as características e o risco de viés entre os estudos que contribuiram para a sumarização; apresentar os resultados de todas as sumarizações estatísticas realizadas; apresentar resultados de investigações de possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo; e apresentar os resultados de análises de sensibilidade (ver item 20a-20d).

Acréscimo de novos itens recomendando aos autores relatar métodos empregados e resultados da avaliação de certeza (ou confiança), no corpo de evidências, para cada desfecho (ver itens 15 e 22).

Acréscimo de um novo item recomendando que os autores declarem conflitos de interesse (ver item 26).

Acréscimo de um novo item recomendando que os autores indiquem se os dados, o código analítico e outros materiais usados na revisão estão disponíveis publicamente e, em caso afirmativo, onde podem ser encontrados (ver item 27).

dos estudos que contribuem para uma síntese permite que os profissionais de saúde e os formuladores de políticas avaliem a aplicabilidade dos resultados ao seu contexto. Descrever a certeza no corpo de evidências para um resultado e as implicações das descobertas deve ajudar os formuladores de políticas, gerentes e outros tomadores de decisão a formular recomendações apropriadas para a prática ou políticas. O relato completo

de todos os itens do PRISMA 2020 também facilita a replicação e atualizações de revisões, bem como a inclusão de revisões sistemáticas em *overviews* (revisões de revisões sistemáticas) e diretrizes, para que as equipes possam melhorar o trabalho que já foi feito e diminuir o desperdício de pesquisa.^{36,62,63}

Atualizamos a declaração PRISMA 2009 por meio da adaptação das orientações da Rede *Enhancing the QUALity and*

TABELA 1. Itens da lista de checagem PRISMA 2020

Seção e tópico	Item	Item da lista de checagem	Localização do item relatado
Título			
Título	1	Identifique a publicação como uma revisão sistemática.	
Resumo			
Resumo	2	Veja a lista de checagem PRISMA 2020 para Resumos.	
Introdução			
Justificativa	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita dos objetivos ou questões abordadas pela revisão.	
Métodos			
Crítérios de elegibilidade	5	Especifique critérios de inclusão e exclusão da revisão e como os estudos foram agrupados nas sumarizações.	
Fontes de informação	6	Especifique todas as bases de dados, repositórios de registros, sites, organizações, listas de referências e outras fontes pesquisadas ou consultadas para identificar estudos. Especifique a data em que cada fonte foi pesquisada ou consultada pela última vez.	
Estratégia de busca	7	Apresente as estratégias de busca completas para todas as bases de dados, repositórios de registros e sites, incluindo filtros ou limites usados.	
Processo de seleção	8	Especifique os métodos usados para decidir se um estudo atendeu aos critérios de inclusão da revisão, incluindo quantos revisores selecionaram cada registro e publicação recuperados, se trabalharam de forma independente e, se aplicável, detalhes de ferramentas de automação utilizadas no processo.	
Processo de coleta de dados	9	Especifique os métodos usados para coletar dados das publicações, incluindo quantos revisores coletaram dados de cada publicação, se eles trabalharam de forma independente, quaisquer processos para obter ou confirmar dados com os autores do estudo e, se aplicável, detalhes de ferramentas de automação utilizadas no processo.	
Lista de dados	10a	Liste e defina todos os desfechos cujos dados foram coletados. Especifique se foram coletados de cada estudo todos os resultados compatíveis com cada domínio de desfecho (ex.: para todas as medidas, ponto de tempo, análises), e se não, quais os métodos usados para decidir quais resultados coletar.	
	10b	Liste e defina todas as outras variáveis cujos dados foram coletados (ex.: características dos participantes e da intervenção, fontes de financiamento). Descreva pressupostos adotados para casos de informações faltantes ou pouco claras.	
Avaliação do risco de viés dos estudos	11	Especifique os métodos usados para avaliar o risco de viés nos estudos incluídos, incluindo detalhes da(s) ferramenta(s) usada(s), quantos revisores avaliaram cada estudo e se trabalharam de forma independente e, se aplicável, detalhes de ferramentas de automação usadas no processo.	
Medidas de efeito	12	Especifique para cada desfecho a(s) medida(s) de efeito (ex.: risco relativo, diferença de médias) usadas na sumarização ou apresentação dos resultados.	
Métodos de síntese	13a	Descreva os processos usados para decidir quais estudos foram elegíveis para cada síntese [ex.: tabulação das características da intervenção do estudo e comparação com os grupos planejados para cada sumarização (item 5)].	
	13b	Descreva métodos demandados para preparar os dados para apresentação ou síntese, como manejo de dados faltantes nas estatísticas de sumarização ou conversões de dados.	
	13c	Descreva métodos usados para tabular ou ilustrar visualmente os resultados de estudos individuais e sínteses.	
	13d	Descreva métodos usados para sumarizar os resultados e apresente justificativa para a(s) escolha(s). Se uma meta-análise foi realizada, descreva o(s) modelo(s), método(s) para identificar a presença e extensão da heterogeneidade estatística e o(s) pacote(s) de software utilizado(s).	
	13e	Descreva métodos usados para explorar as possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados dos estudos (ex.: análise de subgrupo, metaregressão).	
Avaliação de vieses de publicação	13f	Descreva análises de sensibilidade conduzidas para avaliar a robustez dos resultados sumarizados.	
	14	Descreva métodos usados para avaliar o risco de viés devido a resultados faltantes em uma sumarização (decorrente de vieses de publicação).	
	15	Descreva métodos usados para avaliar a certeza (ou confiança) no corpo de evidências de um desfecho.	
Resultados			
Seleção dos estudos	16a	Descreva os resultados do processo de busca e seleção, desde o número de registros identificados na busca até o número de estudos incluídos na revisão, idealmente por meio de um fluxograma.	
	16b	Cite estudos que parecem cumprir os critérios de inclusão, mas que foram excluídos e explique por que foram excluídos.	
Características dos estudos	17	Cite cada estudo incluído e apresente suas características.	

(Continua)

TABELA 1 (Cont.)

Seção e tópico	Item	Item da lista de checagem	Localização do item relatado
Risco de viés nos estudos	18	Apresente as avaliações do risco de viés de cada estudo incluído.	
Resultados de estudos individuais	19	Para todos os desfechos, apresente para cada estudo: (a) estatística sumária para cada grupo (quando apropriado) e (b) estimativa de efeito e sua precisão (ex.: intervalo de confiança/credibilidade), idealmente utilizando tabelas estruturadas ou gráficos.	
Resultados das sínteses	20a	Para cada síntese, resuma brevemente as características e o risco de viés entre os estudos contribuintes.	
	20b	Apresente os resultados de todas as sumarizações estatísticas realizadas. Se meta-análises foram feitas, apresente para cada uma a estimativa resumida e sua precisão (por exemplo, intervalo de confiança/credibilidade) e medidas de heterogeneidade estatística. Se estiver comparando grupos, descreva a direção do efeito.	
	20c	Apresente os resultados de todas as investigações das possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo.	
	20d	Apresente os resultados de todas as análises de sensibilidade conduzidas para avaliar a robustez dos resultados sumarizados.	
Vieses de publicação	21	Apresente avaliações de risco de viés devido a resultados faltantes (decorrentes de vieses de publicação) para cada sumarização avaliada.	
Certeza da evidência	22	Apresente avaliações da certeza (ou confiança) no corpo de evidências para cada desfecho avaliado.	
Discussão			
Discussão	23a	Forneca uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências.	
	23b	Discuta limitações das evidências incluídas na revisão.	
	23c	Discuta limitações dos processos empregados na revisão.	
	23d	Discuta as implicações dos resultados para a prática, política e pesquisas futuras.	
Outras informações			
Registro e protocolo	24a	Forneça informações de registro da revisão, incluindo o nome do repositório e o número de registro, ou declare que a revisão não foi registrada.	
	24b	Indique onde o protocolo de revisão pode ser acessado ou indique se o protocolo não foi preparado.	
	24c	Descreva e explique quaisquer alterações nas informações fornecidas no registro ou no protocolo.	
Apoio revisão.	25	Descreva as fontes de apoio financeiro ou não financeiro para a revisão e o papel dos financiadores ou patrocinadores na revisão.	
Conflito de interesses	26	Declare quaisquer conflitos de interesse dos autores da revisão.	
Disponibilidade de dados, código e outros materiais	27	Relate quais dos itens a seguir estão disponíveis publicamente e onde podem ser encontrados: modelos de formulários para coleta de dados; dados extraídos dos estudos incluídos; dados usados para todas as análises; comando analítico; outros materiais usados na revisão.	

Transparency Of health Research (EQUATOR) para o desenvolvimento de diretrizes para relatos de pesquisa em saúde.⁶⁴ Avaliamos a completude dos relatos de revisões sistemáticas publicadas,^{17,21,36,37} revisamos os itens incluídos em outros documentos que fornecem orientações para revisões sistemáticas,³⁸ entrevistamos metodologistas de revisões sistemáticas e editores de periódicos acerca de suas opiniões sobre como revisar a declaração PRISMA original,³⁵ discutimos os achados em uma reunião presencial e preparamos este documento por meio de um processo iterativo. Nossas recomendações são baseadas nas revisões e pesquisas conduzidas antes da reunião presencial, considerações teóricas sobre quais itens facilitam a replicação e ajudam os usuários a avaliar o risco de viés e aplicabilidade das revisões sistemáticas e a experiência dos coautores com a autoria e o uso de revisões sistemáticas.

Várias estratégias para aumentar o uso de diretrizes de relato e melhorar os artigos têm sido propostas. Elas incluem professores que introduzem diretrizes de relato em currículos de pós-graduação para promover bons hábitos de relato

para cientistas em início de carreira,⁶⁵ editores de periódicos e agentes reguladores que endossam o uso de diretrizes de relato;¹⁸ revisores pares que avaliam a adesão às diretrizes de relato;^{61,66} periódicos exigindo que os autores indiquem onde, em seus manuscritos, aderiram a cada item da relato;⁶⁷ e autores utilizando ferramentas de relato *online* que indicam automaticamente a necessidade de relatos completos na fase de redação.⁶⁸ Intervenções multifacetadas, onde mais de uma dessas estratégias são combinadas, podem ser mais eficazes (como o preenchimento de listas de checagens juntamente com verificações editoriais).⁶⁸ No entanto, das 31 intervenções propostas para aumentar a adesão às diretrizes de relato, os efeitos de apenas 11 foram avaliados, principalmente em estudos observacionais com alto risco de viés devido a fatores de confusão.⁶⁹ Não está claro quais estratégias devem ser usadas. Pesquisas futuras podem explorar barreiras e facilitadores para o uso do PRISMA 2020 por autores, editores e revisores pares, planejando intervenções que abordem as barreiras identificadas e avaliando essas intervenções por

TABELA 2. Lista de checagem PRISMA 2020 para resumos*

Seção e tópico	Item	Itens da lista de checagem
Título		
Título	1	Identifique a publicação como revisão sistemática.
Introdução		
Objetivos	2	Forneça uma declaração explícita dos objetivos ou perguntas principais que a revisão aborda.
Métodos		
Critérios de elegibilidade	3	Especifique os critérios de inclusão e exclusão da revisão.
Fontes de informações	4	Especifique as fontes de informação (ex.: bases de dados, repositórios) usadas para identificar os estudos e a data em que cada um foi pesquisado pela última vez.
Risco de viés	5	Especifique os métodos usados para avaliar o risco de viés nos estudos incluídos.
Síntese dos resultados	6	Especifique os métodos usados para apresentar e sintetizar os resultados.
Resultados		
Estudos incluídos	7	Apresente o número total de estudos incluídos e participantes e resuma as características relevantes dos estudos.
Síntese dos resultados	8	Apresente os resultados para os desfechos primários, de preferência indicando o número de estudos incluídos e participantes de cada. Se meta-análise foi feita, relate a estimativa sumária e o intervalo de confiança/credibilidade. Se estiver comparando grupos, indique a direção do efeito (ou seja, qual grupo é favorecido).
Discussão		
Limitações das evidências	9	Forneça um breve resumo das limitações das evidências incluídas na revisão (ex.: risco de viés dos estudos, inconsistência e imprecisão).
Interpretação	10	Forneça uma interpretação geral dos resultados e implicações relevantes.
Outros		
Financiamento	11	Especifique a fonte primária de financiamento da revisão.
Registro	12	Informe o repositório e o número de registro.

*Esta lista de checagem de resumos mantém os mesmos itens incluídos na declaração PRISMA para resumos publicada em 2013,⁵¹ mas foi revisada para tornar o texto consistente com a declaração PRISMA 2020 e inclui um novo item recomendando aos autores especificar os métodos usados para apresentar e sintetizar os resultados (item 6).

meio de ensaios clínicos randomizados. Para informar possíveis revisões da diretriz, também seria relevante conduzir estudos de usabilidade (*think-aloud*),⁷⁰ para entender como revisores sistemáticos interpretam os itens e estudos de confiabilidade, para identificar itens onde há interpretação variada dos itens.

Encorajamos os leitores a enviar evidências que informem qualquer uma das recomendações do PRISMA 2020 (por meio do site da declaração PRISMA: <http://www.prisma-statement.org/>). Para melhorar a acessibilidade do PRISMA 2020, várias traduções da diretriz estão em andamento (veja as traduções disponíveis no site da declaração PRISMA). Encorajamos editores e publicadores de periódicos a aumentar a conscientização sobre o PRISMA 2020 (por exemplo, referindo-se a ele nas “Instruções aos autores” do periódico), endossando seu uso, aconselhando os editores e revisores a avaliar as revisões sistemáticas submetidas em relação às listas de checagens PRISMA 2020, e fazer alterações nas políticas dos periódicos para accomodar as novas recomendações de relato. Recomendamos que extensões do PRISMA existentes^{47,49-53, 71, 72} sejam atualizadas para refletir o PRISMA 2020 e aconselhar os desenvolvedores de novas extensões do PRISMA a usar o PRISMA 2020 como o documento base.

CONCLUSÃO

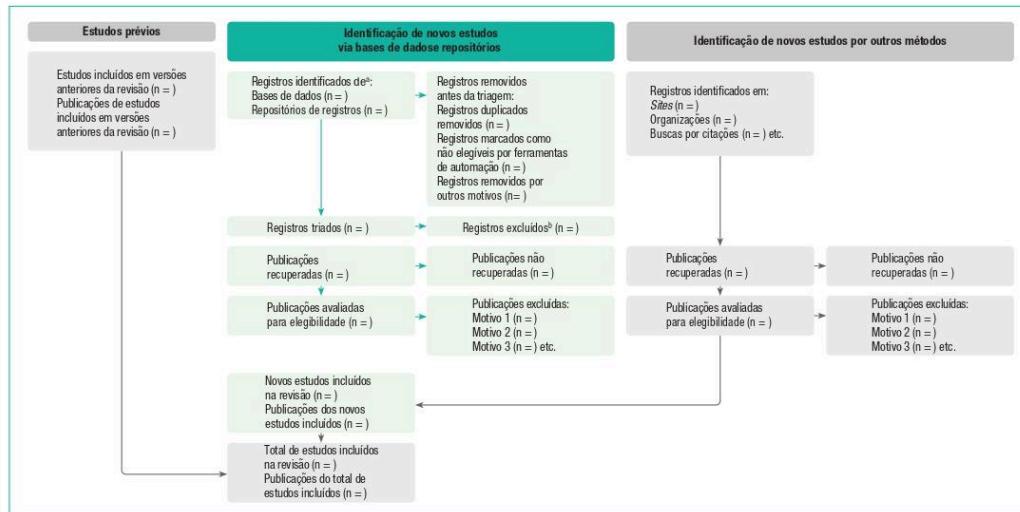
Prevemos que a declaração PRISMA 2020 beneficiará autores, editores e revisores pares de revisões sistemáticas e diferentes usuários de revisões, incluindo desenvolvedores de diretrizes, formuladores de políticas, profissionais da saúde, pacientes e outras partes interessadas. Por fim, esperamos que a adoção

da diretriz resulte em relatos mais transparentes, completos e precisos de revisões sistemáticas, facilitando assim a tomada de decisão baseada em evidências.

Agradecimentos. Dedicamos este artigo a Douglas G Altman e Alessandro Liberati (*in memoriam*), cujas contribuições foram fundamentais para o desenvolvimento e implementação da declaração PRISMA original.

Agradecemos aos seguintes colaboradores por completarem a pesquisa para gerar discussões na reunião de desenvolvimento: Xavier Armoiry, Edoardo Aromataris, Ana Patricia Ayala, Ethan M Balk, Virginia Barbour, Elaine Beller, Jesse A Berlin, Lisa Bero, Zhao-Xiang Bian, Jean Joel Bigna, Ferrán Catalá-López, Anna Chaimani, Mike Clarke, Tammy Clifford, Ioana A Cristea, Miranda Cumpston, Sofia Dias, Corinna Dressler, Ivan D Florez, Joel J Gagnier, Chantelle Garrity, Long Ge, Davina Ghersi, Sean Grant, Gordon Guyatt, Neal R Haddaway, Julian PT Higgins, Sally Hopewell, Brian Hutton, Jamie J Kirkham, Jos Kleijnen, Julia Koricheva, Joey SW Kwong, Toby J Lasserson, Julia H Littell, Yoon K Loke, Malcolm R Macleod, Chris G Maher, Ana Marušić, Dimitris Mavridis, Jessie McGowan, Matthew DF McInnes, Philippa Middleton, Karel G Moons, Zachary Munn, Jane Noyes, Barbara Nufusbaumer-Streit, Donald L Patrick, Tatiana Pereira-Cenci, Ba' Pham, Bob Phillips, Dawid Pieper, Michelle Pollock, Daniel S Quintana, Drummond Rennie, Melissa L Rethlefsen, Hannah R Rothstein, Maroeska M Rovers, Rebecca Ryan, Georgia Salanti, Ian J Saldanha, Margaret Sampson, Nancy Santesso, Rafael Sarkis Onofre, Jelena Savović, Christopher H Schmid, Kenneth F Schulz, Guido Schwarzer, Beverley J Shea, Paul G Shekelle, Farhad Shokraneh,

FIGURA 1. Modelo de fluxograma PRISMA 2020 para revisões sistemáticas



^a Considerar, se possível, registrar o número de publicações identificadas em cada banco de dados ou repositório pesquisado (em vez do número total em todos os bancos de dados/registros); ^b Se ferramentas de automação foram usadas, indique quantas publicações foram excluídas por pressões e quais foram excluídas por ferramentas de automação.
O novo modelo é adaptado de fluxogramas propostos por Boers³⁰ Mayo-Wilson et al.³¹ e Stovold et al.³²
As caixas em cinza só devem ser preenchidas se aplicáveis; caso contrário, elas devem ser removidas do fluxograma.
Note que uma "publicação" pode ser um artigo científico, preprint, resumo de conferência, dados de registro de estudo, relatório de estudo clínico, dissertação, manuscrito não publicado, relatório governamental ou qualquer outro documento que forneça informações relevantes.

Mark Simmonds, Nicole Skoetz, Sharon E Straus, Anneliese Synnot, Emily E Tanner-Smith, Brett D Thombs, Hilary Thomson, Alexander Tsertsvadze, Peter Tugwell, Tari Turner, Lesley Uttley, Jeffrey C Valentine, Matt Vassar, Areti Angeliki Veroniki, Meera Viswanathan, Cole Wayant, Paul Whaley, and Kehu Yang. Agradecemos aos seguintes colaboradores que forneceram feedback sobre uma versão preliminar da lista de verificação PRISMA 2020: Jo Abbott, Fionn Büttner, Patricia Correia-Santos, Victoria Freeman, Emily A Hennessy, Rakibul Islam, Amalia (Emily) Karahalios, Kasper Krommes, Andreas Lundh, Dafne Port Nascimento, Davina Robson, Catherine Schenck-Yglesias, Mary M Scott, Sarah Tanveer e Pavel Zhelnov. Agradecemos Abigail H Goben, Melissa L Rethlefsen, Tanja Rombeij, Anna Scott e Farhad Shokraneh por seus comentários úteis sobre os preprints do artigo PRISMA 2020. Agradecemos a Edoardo Aromaticaris, Stephanie Chang, Toby Lasserson e David Schriger por seus comentários úteis na revisão por pares do artigo PRISMA 2020.

Artigo traduzido por Tais Freire Galvão^a (<https://orcid.org/0000-0003-2072-4834>) e Gustavo Magno Baldin Tiguman^a (<https://orcid.org/0000-0001-9518-7194>); retrotraduzido por Rafael Sarkis-Onofre^b (<https://orcid.org/0000-0002-1514-7879>).
^aUniversidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Campinas, SP, Brasil; ^bFaculdade Meridional, Escola de Saúde, Passo Fundo, RS, Brasil.

Contribuição dos autores. JEM e DM são coautores seniores. MJP, JEM, PMB, IB, TCH, CDM, LS e DM conceberam este

artigo e elaboraram a revisão da literatura e pesquisa conduzida para informar o conteúdo da diretriz. MJP conduziu a revisão da literatura, administrou a pesquisa e analisou os dados para ambas. MJP preparou todos os materiais para a reunião de desenvolvimento. MJP e JEM apresentaram propostas na reunião de desenvolvimento. Todos os autores, exceto TCH, JMT, EAA, SEB e LAM, participaram da reunião de desenvolvimento. MJP e JEM tomaram e consolidaram notas da reunião de desenvolvimento. MJP e JEM conduziram a redação e edição do artigo. JEM, PMB, IB, TCH, LS, JMT, EAA, SEB, RC, JG, AH, TL, EMW, SM, LAM, LAS, JT, ACT, PW e DM redigiram seções específicas do artigo. Todos os autores se envolveram na revisão crítica do artigo quanto ao conteúdo intelectual importante. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo. MJP é o garantidor da qualidade deste trabalho. O autor correspondente atesta que todos os autores listados atendem aos critérios de autoria e que nenhum outro que atendeu aos critérios foi omitido.

Financiamento. Não houve financiamento direto para esta pesquisa. MJP é apoiado pelo Prêmio de Pesquisador de Carreira Descoberta do Australian Research Council (DE200101618) e foi anteriormente apoiado por uma bolsa de estudos em Early Career do Conselho Nacional de Saúde e Pesquisa Médica da Austrália (NHMRC) (1088535), durante a realização desta pesquisa. JEM é apoiado por uma bolsa de desenvolvimento de carreira NHMRC australiana (1143429). TCH é apoiado por uma bolsa de pesquisa sênior da NHMRC australiana (1154607). JMT é apoiado por Evidence Partners Inc. JMG é apoiado por

um Tier 1 Canada Research Chair em Health Knowledge Transfer and Uptake. MML é apoiado pela Associação de Fundos Alternativos de Anestesia do Ottawa Hospital e por uma Cátedra Júnior de Pesquisa da Faculdade de Medicina. TL é apoiado por fundos do National Eye Institute (UG1EY020522), National Institutes of Health, Estados Unidos. LAM é apoiado por uma bolsa de pesquisa de doutorado do Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde (DRF-2018-11-ST2-048). ACT é apoiado por um Tier 2 Canada Research Chair in Knowledge Synthesis. DM é apoiado em parte por uma cadeira de pesquisa da Universidade de Ottawa. Os financiadores não tiveram nenhum papel na consideração do desenho do estudo ou na coleta, análise, interpretação dos dados, redação do relatório ou decisão de enviar o artigo para publicação.

Conflitos de interesse. Todos os autores preencheram o formulário de divulgação uniforme do ICMJE em <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/> e declaram: EL é o chefe de pesquisa da BMJ; MJP é membro do conselho editorial da PLOS Medicine; ACT é editor associado e MJP, TL, EMW e DM são membros do conselho editorial do Journal of Clinical Epidemiology; DM e LAS foram editores-chefes, LS, JMT e ACT são editores associados e JG é membro do conselho editorial da Systematic Reviews. Nenhum desses autores esteve envolvido no processo de revisão por pares ou na decisão de publicar.

TCH recebeu honorários pessoais da Elsevier fora do trabalho enviado. EMW recebeu taxas pessoais do American Journal for Public Health, do qual é o editor de revisões sistemáticas. VW é editor-chefe da Campbell Collaboration, que produz revisões sistemáticas, e co-organizador do grupo de métodos de equidade Campbell e Cochrane. DM é presidente da EQUATOR Network, IB é diretor adjunto do French EQUATOR Centre e TCH é codiretor do Australasian EQUATOR Centre, que defende o uso de diretrizes de redação para melhorar a qualidade dos relatos em artigos científicos. JMT recebeu salário de Evidence Partners, criador do software DistillerSR para revisões sistemáticas; a Evidence Partners não esteve envolvida na concepção ou nos resultados da declaração e as opiniões expressas representam apenas as do autor.

Declaração. As opiniões expressas no manuscrito são de responsabilidade exclusiva dos autores e não refletem necessariamente a opinião ou política da RPSP/PAJPH ou da Organização Pan Americana da Saúde (OPAS).

Material suplementar:

Lista de checagem PRISMA 2020, versão em português ([clique para acessar](#)).

Lista de checagem PRISMA 2020 expandida, versão em português ([clique para acessar](#)).

REFERÊNCIAS

- Gurevitch J, Koricheva J, Nakagawa S, Stewart G. Meta-analysis and the science of research synthesis. *Nature*. 2018;555(7695):175-82. doi: 10.1038/nature25753
- Gough D, Thomas J, Oliver S. Clarifying differences between reviews within evidence ecosystems. *Syst Rev*. 2019;8(1):170. doi: 10.1186/s13643-019-1089-2
- Moher D. Reporting guidelines: doing better for readers. *BMC Med*. 2018;16(1):23. doi: 10.1186/s12916-018-1226-0
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):264-9, W64. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535. doi:10.1136/bmj.b2535
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1006-12. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336-41. doi: 10.1016/j.ijsu.2010.02.007
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Open Med*. 2009;3(3):e123-30.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Reprint-- preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Phys Ther* 2009;89(9):873-80. doi: 10.1093/ptj/89.9.873
- Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, Sampson M, Altman DG. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med*. 2007;4(3):e78. doi: 10.1371/journal.pmed.0040078
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):e1-34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):W65-94. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00136
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. doi: 10.1371/journal.pmed.1000100
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Italian Journal of Public Health* 2009;6(4):354-91.
- Page MJ, Shamseer L, Altman DG, Tetzlaff J, Sampson M, Tricco AC, et al. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews of biomedical research: a cross-sectional study. *PLoS Med*. 2016;13(5):e1002028. doi: 10.1371/journal.pmed.1002028
- Panic N, Leontini E, Belvisi G, Ricciardi W, Boccia S. Evaluation of the endorsement of the preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA) statement on the quality of published systematic review and meta-analyses. *PLoS One*. 2013;8(12):e83138. doi: 10.1371/journal.pone.0083138
- Agha RA, Fowler AJ, Limb C, Whitehurst K, Coe R, Sagoo H, et al. Impact of the mandatory implementation of reporting guidelines on reporting quality in a surgical journal: a before and after study. *Int J Surg*. 2016;30:169-72. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.04.032

Informe especial

Page et al. • Diretriz PRISMA 2020 para relatar revisões sistemáticas

20. Leclercq V, Beaudart C, Ajamieh S, Rabenda V, Tirelli E, Bruyere O. Meta-analyses indexed in PsycDINFO had a better completeness of reporting when they mention PRISMA. *J Clin Epidemiol.* 2019;115:46-54. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.06.014
21. Page MJ, Moher D. Evaluations of the uptake and impact of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA): statement and extensions: a scoping review. *Syst Rev.* 2017;6(1):263. doi: 10.1186/s13643-017-0663-8
22. O'Mara-Eves A, Thomas J, McNaught J, Miwa M, Ananiadou S. Using text mining for study identification in systematic reviews: a systematic review of current approaches. *Syst Rev.* 2015;4(1):5. doi: 10.1186/2046-4053-4-5
23. Marshall IJ, Noel-Storr A, Kuiper J, Thomas J, Wallace BC. Machine learning for identifying randomized controlled trials: an evaluation and practitioner's guide. *Res Synth Methods.* 2018;9(4):602-14. doi: 10.1002/rsm.1287
24. Marshall IJ, Wallace BC. Toward systematic review automation: a practical guide to using machine learning tools in research synthesis. *Syst Rev.* 2019;8(1):163. doi: 10.1186/s13643-019-1074-9
25. McKenzie JE, Brennan SE. Synthesizing and presenting findings using other methods. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Matthew J, et al., eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* 2nd ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2019. (Cochrane book series). doi: 10.1002/978119536604.ch12
26. Higgins JPT, López-López JA, Becker BJ, Davies SR, Dawson S, Grimshaw JM, et al. Synthesising quantitative evidence in systematic reviews of complex health interventions. *BMJ Glob Health.* 2019;4(Suppl 1):e000858. doi: 10.1136/bmjgh-2018-000858
27. Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, Katikireddi SV, Brennan SE, Ellis S, et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ.* 2020;368:l6890. doi: 10.1136/bmj.l6890
28. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898
29. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919
30. Whiting P, Savović J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS group. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* 2016;69:225-34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005
31. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008
32. Hulcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2017;87:4-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006
33. Booth A, Clarke M, Dooley G, Gherardi D, Moher D, Petticrew M, et al. The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews. *Syst Rev.* 2012;1:2. doi: 10.1186/2046-4053-1-2
34. Moher D, Stewart L, Shekelle P. Establishing a new journal for systematic review products. *Syst Rev.* 2012;1:1. doi: 10.1186/2046-4053-1-1
35. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. *J Clin Epidemiol.* 2021;134:S0895-4356(21)00040-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.02.003
36. Page MJ, Altman DG, Shamseer L, McKenzie JE, Ahmadzai N, Wolfe D, et al. Reproducible research practices are underused in systematic reviews of biomedical interventions. *J Clin Epidemiol.* 2018;94:8-18. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.10.022
37. Page MJ, Altman DG, McKenzie JE, Shamseer L, Ahmadzai N, Wolfe D, et al. Flaws in the application and interpretation of statistical analyses in systematic reviews of therapeutic interventions were common: a cross-sectional analysis. *J Clin Epidemiol.* 2018;95:7-18. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.11.022
38. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow CD, et al. Mapping of reporting guidance for systematic reviews and meta-analyses generated a comprehensive item bank for future reporting guidelines. *J Clin Epidemiol.* 2020;118:60-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.11.010
39. Tong A, Flemming K, McInnes E, Oliver S, Craig J. Enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research: ENTREQ. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:181. doi: 10.1186/1471-2288-12-181
40. France EF, Cunningham M, Ring N, Uny I, Duncan EAS, Jepson RG, et al. Improving reporting of meta-ethnography: the eMÉRGe reporting guidance. *BMC Med Res Methodol.* 2019;19(1):25. doi: 10.1186/s12874-018-0600-0
41. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n160. doi: 10.1136/bmj.n160
42. Rethlefsen ML, Kirtley S, Wafenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA statement for reporting literature searches in systematic reviews. *Syst Rev.* 2021;10(1):39. doi: 10.1186/s13643-020-01542-z
43. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [Internet]. Version 6.0. [place unknown]: Cochrane, 2019 Available from: https://training.cochrane.org/handbook*
44. Dekkers OM, Vandenbroucke JP, Cevallos M, Renehan AG, Altman DG, Egger M. COSMOS-E: Guidance on conducting systematic reviews and meta-analyses of observational studies of etiology. *PLoS Med.* 2019;16(2):e1002742. doi: 10.1371/journal.pmed.1002742
45. Cooper H, Hedges LV, Valentine JV, eds. *The handbook of research synthesis and meta-analysis.* 3rd ed. New York: Russell Sage Foundation; 2019.
46. Institute of Medicine (US). Committee on Standards for Systematic Reviews of Comparative Effectiveness Research. *Finding what works in health care: standards for systematic reviews.* Washington: National Academies Press (US); 2011.
47. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Gherardi D, Liberati A, Petticrew M, et al. PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1
48. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherardi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;350:g7647. doi: 10.1136/bmj.g7647
49. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):777-84. doi: 10.7326/M14-2385
50. Stewart LA, Clarke M, Rovers M, Riley RD, Simmonds M, Stewart G, et al. PRISMA-IPD Development Group. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of individual participant data: the PRISMA-IPD Statement. *JAMA.* 2015;313(16):1657-65. doi: 10.1001/jama.2015.3656
51. Zorzela L, Loke YK, Ioannidis JP, Golder S, Santaguida P, Altman DG, et al. PRISMA Harms Group. PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. *BMJ.* 2016;352:i157. doi: 10.1136/bmj.i157
52. McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, McGrath TA, Bossuyt PM; the PRISMA-DTA Group, et al. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: the PRISMA-DTA statement. *JAMA.* 2018;319(4):388-96. doi: 10.1001/jama.2017.19163
53. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-SCR): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-73. doi: 10.7326/M18-0850
54. Beller EM, Glasziou PP, Altman DG, Hopewell S, Bastian H, Chalmers I, et al. PRISMA for Abstracts: reporting systematic reviews in journal and conference abstracts. *PLoS Med.* 2013;10:e1001419. doi: 10.1371/journal.pmed.1001419
55. Boers M. Graphics and statistics for cardiology: designing effective tables for presentation and publication. *Heart.* 2018;104(3):192-200. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311581
56. Mayo-Wilson E, Li T, Fusco N, Dickensin K, MUDS investigators. Practical guidance for using multiple data sources in systematic

- reviews and meta-analyses (with examples from the MUDS study). *Res Synth Methods.* 2018;9(1):2-12. doi: 10.1002/rsm.1277
57. Stovold E, Beecher D, Foxlee R, Noel-Storr A. Study flow diagrams in Cochrane systematic review updates: an adapted PRISMA flow diagram. *Syst Rev.* 2014;3:54. doi: 10.1186/2046-4053-3-54
58. McGuinness LA. mcguinlu/PRISMA-Checklist: initial release for manuscript submission [Database]. Version v1.0.0. Genève: Zenodo; 2022. doi: 10.5281/zenodo.3994319
59. Aczel B, Szaszi B, Sarafoglu A, Kekecs Z, Kucharský Š, Benjamin D, et al. A consensus-based transparency checklist. *Nat Hum Behav.* 2020;4(1):4-6. doi: 10.1038/s41562-019-0772-6
60. Barnes C, Boutron I, Giroudieu B, Porcher R, Altman DG, Ravaud P. Impact of an online writing aid tool for writing a randomized trial report: the COBWEB (Consort-based WEB tool) randomized controlled trial. *BMC Med.* 2015;13:221. doi: 10.1186/s12916-015-0460-y
61. Chauvin A, Ravaud P, Moher D, Schriger D, Hopewell S, Shannah D, et al. Accuracy in detecting inadequate research reporting by early career peer reviewers using an online CONSORT-based peer-review tool (COBPeer) versus the usual peer-review process: a cross-sectional diagnostic study. *BMC Med.* 2019;17:205. doi: 10.1186/s12916-019-1436-0
62. Wayant C, Page MJ, Vassar M. Evaluation of reproducible research practices in oncology systematic reviews with meta-analyses referenced by national comprehensive cancer network guidelines. *JAMA Oncol.* 2019;5(11):1550-5. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2564
63. McKenzie JE, Brennan SE. Overviews of systematic reviews: great promise, greater challenge. *Syst Rev.* 2017;6(1):185. doi: 10.1186/s13643-017-0582-8
64. Moher D, Schulz KF, Simera I, Altman DG. Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS Med.* 2010;7(2):e1000217. doi: 10.1371/journal.pmed.1000217
65. Simera I, Moher D, Hirst A, Hoey J, Schulz KF, Altman DG. Transparent and accurate reporting increases reliability, utility, and impact of your research: reporting guidelines and the EQUATOR Network. *BMC Med.* 2010;8:24. doi: 10.1186/1741-7015-8-24
66. Speich B, Schroter S, Briel M, Moher D, Puebla I, Clark A, et al. Impact of a short version of the CONSORT checklist for peer reviewers to improve the reporting of randomised controlled trials published in biomedical journals: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2020;10(3):e035114. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035114
67. Stevens A, Shamseer L, Weinstein E, Yazdi F, Turner L, Thielman J, et al. Relation of completeness of reporting of health research to journals' endorsement of reporting guidelines: systematic review. *BMJ.* 2014;348:g3804. doi: 10.1136/bmj.g3804
68. Hair K, Macleod MR, Sena ES, IICARus Collaboration. A randomised controlled trial of an Intervention to Improve Compliance with the ARRIVE guidelines (IICARus). *Res Integr Peer Rev.* 2019;4:12. doi: 10.1186/s41073-019-0069-3
69. Blanco D, Altman D, Moher D, Boutron I, Kirkham JJ, Cobo E. Scoping review on interventions to improve adherence to reporting guidelines in health research. *BMJ Open.* 2019;9(5):e026589. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026589
70. Charters E. The use of think-aloud methods in qualitative research—an introduction to think-aloud methods. *Brock Education.* 2003;12(2):68-82. doi: 10.26522/brocked.v1i2.2.38
71. Welch V, Petticrew M, Tugwell P, Moher D, O'Neill J, Waters E, et al. PRISMA-Equity 2012 extension: reporting guidelines for systematic reviews with a focus on health equity. *PLoS Med.* 2012;9(10):e1001333. doi: 10.1371/journal.pmed.1001333
72. Wang X, Chen Y, Liu Y, Yao L, Estill J, Bian Z, et al. Reporting items for systematic reviews and meta-analyses of acupuncture: the PRISMA for acupuncture checklist. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19(1):208. doi: 10.1186/s12906-019-2624-3

Versão revisada (original em inglês) aceita para publicação em 4 de janeiro de 2021.

The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews

ABSTRACT

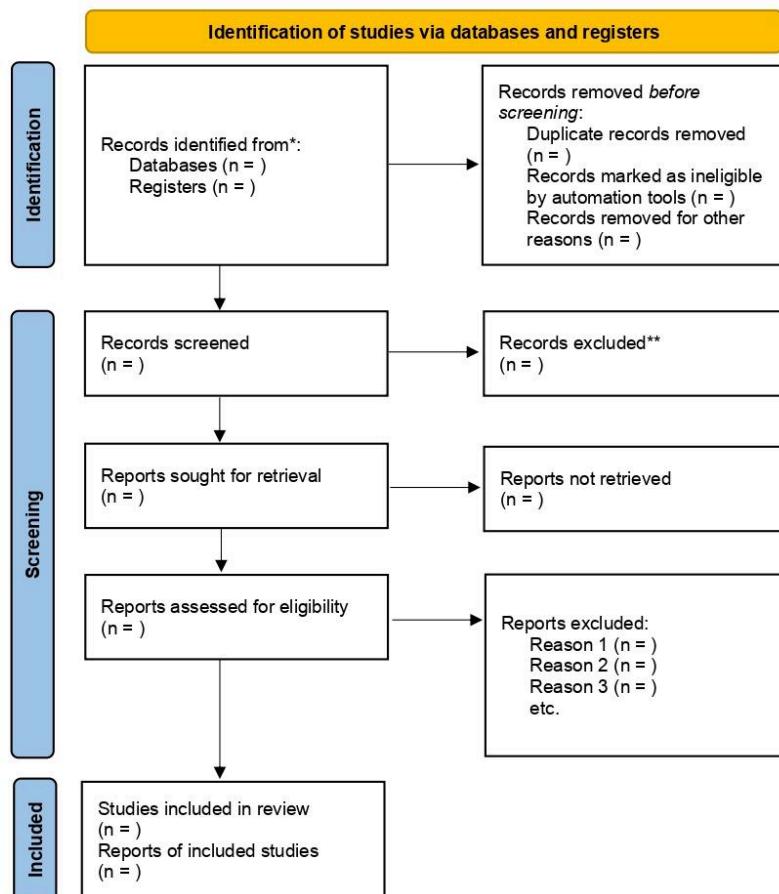
The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement, published in 2009, was designed to help systematic reviewers transparently report why the review was done, what the authors did, and what they found. Over the past decade, advances in systematic review methodology and terminology have necessitated an update to the guideline. The PRISMA 2020 statement replaces the 2009 statement and includes new reporting guidance that reflects advances in methods to identify, select, appraise, and synthesise studies. The structure and presentation of the items have been modified to facilitate implementation. In this article, we present the PRISMA 2020 27-item checklist, an expanded checklist that details reporting recommendations for each item, the PRISMA 2020 abstract checklist, and the revised flow diagrams for original and updated reviews.

Keywords

Guideline; systematic review; meta-analysis; medical writing.

ANEXO B - DIAGRAMA DE FLUXO PRISMA

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

ANEXO C - ESCALA NEWCASTLE-OTTAWA (ENO)

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
COHORT STUDIES**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

ANEXO D - MODELO DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA ACERVO SAÚDE



Revista Eletrônica Acervo Saúde | ISSN 2178-2091

Título do trabalho em português [deve ser conciso e informativo, negrito Arial 14]

Título do trabalho em Inglês [Arial 12]

Título do trabalho em Espanhol [Arial 12]

Nome Completo dos Autores^{1*}, Segundo Autor², Terceiro Autor².

[são permitidos no máximo **10 autores**, note que autores da mesma instituição compartilham do mesmo número que está descrito no rodapé, Arial 11]

RESUMO [negrito, Arial 10] entre 150 e 200 palavras

Objetivo [negrito, Arial 10]: Iniciar com o verbo no infinitivo, de forma clara quais são os objetivos do trabalho. **Métodos** [negrito, Arial 10]: Descrever todos os pontos metodológicos de forma sucinta, público, localização, coleta de dados e instrumento de pesquisa. **Para estudo de revisão narrativa esta seção não é necessária.** **Resultados/Revisão Bibliográfica/Relato de experiência/ou/Detalhamentos de Caso** [negrito, Arial 10]: Para cada tipo de artigo usar o subtítulo pertinente. Mostrar os principais resultados/detalhamento/relato que respondem à pergunta/propósito do estudo. Lembre-se que esta seção é a mais importante do artigo. **Conclusão/Considerações finais** [negrito, Arial 10]: Escrever de forma clara, máximo 2 frases, os pontos fortes do estudo e as limitações. Deve ser pertinente aos resultados apresentados. **Entre 150 e 200 palavras;** veja abaixo o exemplo que um de nossos autores usou para resumir seu estudo.

Palavras-chave [negrito, Arial 10]: Palavra-chave1, Palavra-chave2, Palavra-chave3 [separada por vírgula].
[Mínimo 3 e máximo 5]

EXEMPLO DE RESUMO [entre 150 e 200 palavras]

Objetivo: Descrever o conhecimento e consumo de alimentos funcionais por usuários de restaurante self-service da capital piauiense. **Métodos:** Trata-se de estudo transversal descritivo, conduzido com 161 indivíduos, de ambos os sexos, idade de 20 a 59 anos. Os usuários foram investigados quanto à definição de alimentos funcionais. A dieta habitual foi avaliada por aplicação de um questionário de frequência alimentar, adaptado para alimentos funcionais, com as categorias de consumo: habitual, não habitual, raramente consumido e nunca consumido. Os dados obtidos foram analisados por estatística descritiva com auxílio do software IBM SPSS Statistics. O estudo foi aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa. **Resultados:** A amostra, com média de idade de $38,6 \pm 9,0$ anos, apresentou maioria masculina (57,8%), com ensino superior completo (73,3%). Desta, apenas 36,6% dos indivíduos definiram corretamente a terminologia “alimentos funcionais”, em contradição ao esperado para escolaridade elevada como determinante do conhecimento e qualidade alimentar. A dieta habitual caracterizou-se por baixa ingestão semanal de frutas, hortaliças, cereal

¹ Universidade Brasileira (UNIBRA), Cidade-Estado. *E-mail: e-mail do autor correspondente.

² Faculdade Mineira (UNIMINAS), Juiz de Fora - MG.

Autores da mesma instituição compartilham do mesmo número.

Caso tenha sido financiado por alguma agência incluir aqui o nome, modalidade e processo.

SUBMETIDO EM: XX/2021 | ACEITO EM: XX/2021 | PUBLICADO EM: XX/2021

integral, leguminosas, óleos insaturados, peixes, oleaginosas, chás e especiarias, sendo insuficiente. **Conclusão:** Conclui-se que a população de adultos ativos participante deste estudo possui conhecimento inadequado sobre alimentos funcionais, os quais não estão incluídos em sua alimentação habitual.

Palavras-Chave: Alimentos Funcionais, Dieta, Doença Crônica.

EXEMPLO DE ABSTRACT [entre 150 e 200 palavras]

Objective: To describe the knowledge and consumption of functional foods for self-service restaurant users in the capital of Piauí. **Methods:** This was a cross-sectional study, conducted with 161 individuals of both sexes, aged from 20 to 59 years. Users were investigated regarding the definition of functional foods. The usual diet was evaluated using a food frequency questionnaire, adapted for functional foods, with consumption categories: habitual, not habitual, rarely consumed and never consumed. The data were analyzed by descriptive statistics using IBM SPSS Statistics software. The study was approved by the Research Ethics Committee. **Results:** The sample, with mean age of 38.6 ± 9.0 years, presented male majority (57.8%) and complete higher education (73.3%). Of this, only 36.6% of the individuals correctly defined "functional foods", in contradiction to what was expected for high schooling as a determinant of knowledge and food quality. The usual diet was characterized by a low weekly intake of fruits, vegetables, whole grains, legumes, unsaturated oils, fish, oilseeds, teas and spices. **Conclusion:** It is concluded that the active adult population participating in this study has inadequate knowledge about functional foods, which are not included in their usual diet.

Key words: Functional Foods, Diet, Chronic Disease.

EXEMPLO DE RESUMEN [entre 150 e 200 palabras]

Objetivo: Describir el conocimiento y consumo de alimentos funcionales de usuarios de restaurante self service de la capital piauiense. **Métodos:** Se trata de un estudio transversal, conducido con 161 individuos, de ambos sexos, edad de 20 a 59 años. Los usuarios fueron investigados en cuanto a la definición de alimentos funcionales. La dieta habitual fue evaluada por aplicación de un cuestionario de frecuencia alimentaria, adaptado para alimentos funcionales, con las categorías de consumo: habitual, no habitual, raramente consumido y nunca consumido. Los datos obtenidos fueron analizados por estadística descriptiva con ayuda del software IBM SPSS Statistics. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación. **Resultados:** La muestra, con una media de edad de $38,6 \pm 9,0$ años, presentó mayoría masculina (57,8%) y enseñanza superior completa (73,3%). De esta, sólo el 36,6% de los individuos definieron correctamente los "alimentos funcionales", en contradicción a lo esperado para escolaridad elevada como determinante del conocimiento y de la calidad alimentaria. La dieta habitual se caracterizó por una baja ingesta semanal de frutas, hortalizas, cereal integral, leguminosas, aceites insaturados, pescados, oleaginosas, té y especias, siendo insuficiente. **Conclusión:** Se concluye que la población de adultos activos participante de este estudio posee conocimiento inadecuado sobre alimentos funcionales, los cuales no están incluidos en su alimentación habitual.

Palabras clave: Alimentos Funcionales, Dieta, Enfermedad Crónica.

INTRODUÇÃO [Negrito, Arial 10]

Deve ser sucinta, definindo o problema estudado, sintetizando sua importância e destacando as lacunas do conhecimento que serão abordadas no artigo. Deve ser compreensível para o leitor em geral [Arial 10].

O texto não deve ser extenso, mas também tem que ser suficiente para introduzir ao leitor as principais informações sobre o tema.

NOTA: Usar citação direta apenas em ocasiões especiais onde não há como transcrever o texto, como é o exemplo de artigos de leis; nesse caso a seção direta deve estar em recuo de 3 cm em itálico.

As siglas e abreviaturas, quando utilizadas pela primeira vez, deverão ser precedidas do seu significado por extenso. Ex.: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

As citações de autores >>NO TEXTO<< deverão seguir os seguintes exemplos:

- **Início de frase**

- 1 autor - Baptista DR (2002);
- 2 autores – Souza JG e Barcelos DF (2012);
- 3 ou mais autores - Porto AS, et al. (1989).

- **Final de frase**

- 1, 2, 3 ou mais autores, subsequente (BAPTISTA DR, 2002; SOUZA JG e BARCELOS DF, 2012; PORTO AS, et al., 1989).

NOTA: Usar citação direta apenas em ocasiões especiais onde não há como transcrever o texto, como é o exemplo de artigos de leis; nesse caso a seção direta deve estar em recuo de 3 cm em itálico.

MÉTODOS [Negrito, Arial 10]

Devem descrever de forma clara e sem prolixidade as fontes de dados, a população estudada, a amostragem, os critérios de seleção, procedimentos analíticos e questões éticas relacionadas à aprovação do estudo por comitê de ética em pesquisa (pesquisa com seres humanos e animais) ou autorização institucional (levantamento de dados onde não há pesquisa direta com seres humanos ou animais).

RESULTADOS [Negrito, Arial 10]

Devem se limitar a descrever os resultados encontrados, sem incluir interpretações e/ou comparações. O texto deve complementar e não repetir o que está descrito nas figuras. **NOTA: Se os autores acharem conveniente pode apresentar a seção de Resultado e Discussão em uma mesma seção.**

Caso haja figuras, gráficos e/ou tabelas e quadros NÃO podem ultrapassar o **total de 6** e os mesmos devem ser citados no texto dos resultados ao final do parágrafo de apresentação dos dados, exemplo: (**Figura 1**), (**Gráfico 1**), (**Tabela 1**), (**Quadro 1**).

- I. **Figuras:** Usadas para ilustrar resultados qualitativos apresentados no texto e podem ser formadas por uma ou mais imagens, fotos e/ou colagens, etc.
- II. **Tabelas:** Agregados de informações com o propósito de mostrar dados quanti-qualitativos. Sempre são usadas separando classes e podem apresentar valores absolutos, porcentagens, unidades etc.
- III. **Quadros:** São confundidos com tabelas, mas a diferença está na apresentação. Quadros são usados para apresentar dados qualitativos e devem ser fechados por linhas nas bordas.
- IV. **Gráficos:** Os preferidos dos estudos epidemiológicos qualitativos e são usados para deixar a seção de resultados mais didática. Existem vários tipos de gráficos, então tente escolher o mais adequado.

NOTA: Todas as figuras, tabelas, quadros ou gráficos devem ter TÍTULO e FONTE.

⇒ Exemplo de dados Quantitativos de estudo original epidemiológico apresentados em TABELA:

Tabela 1 [negrito] - Caracterização dos pacientes atendidos na Unidade Básica de Saúde, n=100. Juiz de Fora - MG, 2018. [a figura deve ter título claro e objetivo]

Variável	N	%
Sexo		
Masculino	80	80
Feminino	20	20
Idade		
30-40	valor absoluto	porcentagem
41-50	valor absoluto	porcentagem
51-60	valor absoluto	porcentagem
Etc...	valor absoluto	porcentagem
Escolaridade		
Etc...	valor absoluto	porcentagem
Outras variáveis etc...		
Total	100	-

Fonte [negrito]: 1) Para dados originais colocar o nome de vocês autores + o ano em que o artigo será publicado. Exp. Souza DF, et al., 2021. 2) Para coleta em banco de dados públicos, Exp. Souza DF, et al., 2021; dados extraídos de XXXX (incluir a fonte original dos dados).

[não se esquecer da fonte] [respeitar a forma de citação da revista]

⇒ Exemplo de dados Qualitativos de uma revisão integrativa apresentados em QUADRO:

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre determinado tema, Belém - PA, 2020.

N	Autores (Ano)	Principais achados
1	BAPTISTA DR (2002)	Tipo de estudo. As características do trabalho selecionado; e uma conclusão.
2	SOUZA JG e BARCELOS DF (2012)	Tipo de estudo. As características do trabalho selecionado; e uma conclusão.
3	PORTO AS, et al. (1989)	Tipo de estudo. As características do trabalho selecionado; e uma conclusão.

Fonte [negrito]: 1) Para dados originais colocar o nome de vocês autores + o ano em que o artigo será publicado. Exp. Souza DF, et al., 2021. 2) Para coleta em banco de dados públicos, Exp. Souza DF, et al., 2021; dados extraídos de XXXX (incluir a fonte original dos dados).

[não se esquecer da fonte] [respeitar a forma de citação da revista]

DISCUSSÃO [Negrito, Arial 10]

Deve incluir a interpretação dos autores sobre os resultados obtidos e sobre suas principais implicações, a comparação dos achados com a literatura, as limitações do estudo e eventuais indicações de caminhos para novas pesquisas.

NOTA: Se os autores acharem conveniente pode apresentar a seção de Resultado e Discussão em uma mesma seção.

CONCLUSÃO ou CONSIDERAÇÕES FINAIS [Negrito, Arial 10]

Deve ser pertinente aos dados apresentados. Limitada a um parágrafo final.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO [Negrito, Arial 10]

Menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores. Quanto ao financiamento, a informação deverá ser fornecida o nome da agência de fomento por extenso seguido do número de concessão.

REFERÊNCIAS [Negrito, Arial 10]

Mínimo 20 e máximo de 40 e devem incluir apenas aquelas estritamente relevantes ao tema abordado. As referências deverão ser **numeradas em ordem alfabética** conforme os seguintes exemplos:

Como citar Artigos [Estilo Acervo+]:

- Estilo para 1 autor - JÚNIOR CC. Trabalho, educação e promoção da saúde. Revista Eletrônica Acervo Saúde, 2020; 12(4): e2987..
- Estilo para 2 autores - QUADRA AA, AMÂNCIO AA. A formação de recursos humanos para a saúde: Desafios e perspectivas. Revista Eletrônica Acervo Científico, 2019; 4: e2758.
- Estilo para 3 ou mais autores - BONGERS F, et al. A importância da formação de enfermeiros e a qualidade dos serviços de saúde. Revista Eletrônica Acervo Enfermagem, 2018; 1: 1-8.

PARA ARTIGOS não é preciso apresentar o endereço eletrônico “Disponível em” nem a data do acesso “Acesso em”.

Como citar Leis, Manuais ou Guias de entidades da federação [Estilo Acervo+]:

- 4. Estilo para fontes da federação - BRASIL. Manual do Ministérios de Saúde. 2020 [caso tenha ano de publicação]. Disponível em: <http://www...XXXXX>. Acessado em: 26 de junho de 2020.
- 5. Estilo para fontes mundiais – OMS. Guia de atenção à saúde. 2020 [caso tenha ano de publicação]. Disponível em: <http://www...XXXXX>. Acessado em: 26 de junho de 2020.

Como citar Livros [Estilo Acervo+]:

NOTA: usar apenas artigos científicos, serão permitidos livros em casos extraordinários.

- CLEMENT S, SHELFORD VE. Bio-ecology: an introduction. 2nd ed. New York: J. Wiley, 1966; 425p.
- FORTES AB. Geografia física do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: Globo, 1959; 393p.

- UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. Faculdade de Educação. Laboratório de Ensino Superior. Planejamento e organização do ensino: um manual programado para treinamento de professor universitário. Porto Alegre: Globo; 2003; 400 p.

Como citar Teses e Dissertações [Estilo Acervo+]:

- DILLENBURG LR. Estudo fitossociológico do estrato arbóreo da mata arenosa de restinga em Emboaba, RS. Dissertação (Mestrado em Botânica) – Instituto de Biociências. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1986; 400 p.

Como citar Páginas da Internet [Estilo Acervo+]:

NOTA: usar páginas da internet apenas em casos extraordinários.

- POLÍTICA. 1998. In: DICIONÁRIO da língua portuguesa. Lisboa: Priberam Informática. Disponível em: <http://www.dicionario.com.br/língua-portuguesa>. Acesso em: 8 mar. 1999.

VEJA O MODELO DE ARTIGOS PUBLICADOS NO SITE DA REVISTA

ANEXO E - ARTIGO NAS FORMATAÇÕES DA REVISTA



Revista Eletrônica Acervo Saúde | ISSN 2178-2091

O papel dos genes relógio no prognóstico de neoplasias hematológicas: uma revisão sistemática

The role of clock genes in the prognosis of hematological malignancies: a systematic review

El papel de los genes reloj en el pronóstico de neoplasias hematológicas: una revisión sistemática

Álison Machado Santos^{1*}; Francisco Victor Costa Marinho¹; Silmar Silva Teixeira²

RESUMO

Objetivo: Identificar o papel prognóstico dos genes relógio (GR) em neoplasias hematológicas (NH) e suas aplicações na estratificação de risco e monitoramento do tratamento. **Métodos:** Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Embase, Scopus e Web of Science, incluindo estudos de coorte e caso-controle que avaliaram a associação entre GR e NH. **Resultados:** A revisão analisou 18 estudos, devidamente selecionados entre os 422 artigos disponíveis na literatura. O delineamento variou em 15 estudos caso controle, 2 coortes e 1 misto, envolvendo a expressão de GR em pacientes com leucemias, linfomas e mieloma múltiplo. GRs como PER1/2/3, BMAL1, CRY1/2 e CLOCK apresentaram padrões de expressão distintos, os quais se associaram a diferentes desfechos clínicos. **Conclusão:** A análise dos GR em NH forneceu evidências que apoiam a significância prognóstica. Dentre os principais genes estudados, PER3 destacou-se pela regulação negativa em NH e associação a melhores resultados clínicos com sua restauração, sugerindo um papel supressor de tumor. Novos estudos são necessários para desenvolver tratamentos personalizados.

Palavras-chave: Genes, Ritmo Circadiano, Neoplasias Hematológicas, Prognóstico.

ABSTRACT

Objective: To identify the prognostic role of clock genes (CGs) in hematologic malignancies (HMs) and their applications in risk stratification and treatment monitoring. **Methods:** Searches were performed in the PubMed, ScienceDirect, Embase, Scopus and Web of Science databases, including cohort and case-control studies that evaluated the association between CGs and HMs. **Results:** The review analyzed 18 studies, duly selected among the 422 articles available in the literature. The design varied in 15 case-control studies, 2 cohorts and 1 mixed, involving CG expression in patients with leukemia, lymphoma and multiple myeloma. CGs such as PER1/2/3, BMAL1, CRY1/2 and CLOCK presented distinct expression patterns, which were associated with different clinical outcomes. **Conclusion:** The analysis of CGs in HMs provided evidence supporting the prognostic significance. Among the main genes studied, PER3 stood out for its downregulation in HM and association with better clinical results with its restoration, suggesting a tumor suppressor role. Further studies are needed to develop personalized treatments.

Key words: Genes, Circadian Rhythm, Hematological Neoplasms, Prognosis.

¹ Universidade Federal do Delta do Parnaíba (UFDPar), Parnaíba-PI. *E-mail: santosam@ufdpar.edu.br

² Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro-RJ.

SUBMETIDO EM: 12/2024

ACEITO EM: XX/2024

PUBLICADO EM: XX/2024

RESUMEN

Objetivo: Identificar el papel pronóstico de los genes reloj (GR) en neoplasias hematológicas (NH) y sus aplicaciones en la estratificación del riesgo y el seguimiento del tratamiento. **Métodos:** Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Embase, Scopus y Web of Science, incluyendo estudios de cohortes y de casos y controles que evaluaron la asociación entre GR y NH. **Resultados:** La revisión analizó 18 estudios, debidamente seleccionados entre 422 artículos disponibles en la literatura. El diseño varió en 15 estudios de casos y controles, 2 de cohortes y 1 mixto, que involucraron la expresión de GR en pacientes con leucemia, linfoma y mieloma múltiple. GR como PER1/2/3, BMAL1, CRY1/2 y CLOCK mostraron distintos patrones de expresión, que se asociaron con diferentes resultados clínicos. **Conclusión:** El análisis de GR en NH proporcionó evidencia que respalda la importancia pronóstica. Entre los principales genes estudiados, PER3 destacó por su regulación negativa en NH y asociación con mejores resultados clínicos con su restauración, sugiriendo un papel supresor de tumores. Se necesitan nuevos estudios para desarrollar tratamientos personalizados.

Palabras clave: Genes, Ritmo Circadiano, Neoplasias Hematológicas, Pronóstico.

INTRODUÇÃO

As neoplasias hematológicas (NH) são um grupo heterogêneo de cânceres que afetam o sangue, a medula óssea e os linfonodos (URIBE-HERRANZ M, et al., 2021). Surgem de células que sofreram mutações, rearranjos cromossômicos associados à expressão inadequada de oncogenes e/ou falhas nas vias de sinalização de alvos específicos, permitindo a progressão descontrolada do ciclo celular e a perda de função em diferentes estágios de maturação (GONÇALVES AC, et al., 2024; EHUDIN MA, et al., 2022). As NH podem afetar tanto as linhagens mieloídes quanto as linfoides e são classificadas em vários subtipos, diferenciando-se em suas manifestações fenotípicas e comportamento clínico (GALLIPOLI P e HUNTLY BJP, 2018). Em 2020, mais de 1,2 milhão de pessoas em todo o mundo foram diagnosticadas com algum tipo de NH, resultando em mais de 700 mil mortes (URIBE-HERRANZ M, et al., 2021). Entre elas, destacam-se os linfomas, originados no sistema linfático; o mieloma múltiplo, que envolve plasmócitos da medula óssea; e as leucemias, que afetam células da medula óssea e do sangue (BELLONCIF Y e LOBRY C, 2022; ANDRADES A, et al., 2023). Esses cânceres representaram aproximadamente 7,5% dos novos diagnósticos e 7,8% dos óbitos por câncer globalmente, ocupando o quinto lugar entre todos os tipos de câncer em termos de prevalência e mortalidade (ANDRADES A, et al., 2023).

Um dos fatores que influencia a progressão das NH é o comprometimento da hematopoiese (PAATELA E, et al., 2019). Dependendo do estado de diferenciação, células-tronco hematopoiéticas expressam intrinsecamente alguns genes relógio (GR), que influenciam fortemente o ritmo circadiano (RC), um processo biológico que proporciona uma ritmocidade à regulação de diversas funções fisiológicas e comportamentais (KIM HK, et al., 2023). Isso ocorre por meio de ciclos de feedback molecular positivo e negativo, que regulam a expressão gênica (EG) (SANFORD ABA, et al., 2022).

Estímulos extrínsecos, como a informação fótica, recebida na retina e transmitida ao sistema nervoso central, promovem a sincronização de vários GR (BENNA C, et al., 2017). Esses estímulos são impulsionados pela transcrição dos genes *CLOCK* (regulador do relógio circadiano), *BMAL1/ARNTL* (proteína-1 semelhante a Arnt do cérebro e do músculo) e *NPAS2* (proteína 2 do domínio PAS neuronal), que ao ocupar o seu alvo promotor, estimulam a expressão dos genes do relógio central, como *PER1/2/3* (relógios circadianos de período 1, 2 e 3, respectivamente), *CRY1/2* (relógios circadianos de criptocromo 1 e 2, respectivamente) e *TIM* (atemporal). A maior expressão de *PER*, *CRY* e *TIM* permite que eles se liguem aos complexos *CLOCK-BMAL1* e *NPAS2-BMAL1*, inibindo-os e constituindo o controle negativo (SANFORD ABA, et al., 2022).

Os GR regulam a transcrição e tradução ao interagirem com correpressores, coativadores e fatores cromatínicos, controlando metade dos genes codificadores de proteínas. Esse processo influencia diversas vias de sinalização, permitindo que células se sincronizem com os RC e desempenhem funções em diferentes sistemas (REID KJ, 2019; BENNA C, et al., 2017). A desregulação desses ciclos, junto com variantes genéticas ou funcionamento anormal dos GR, pode afetar a homeostase celular e promover neoplasias (SANFORD ABA, et al., 2022).

Devido à alta taxa de incidência de indivíduos diagnosticados com NH e aos efeitos adversos do atual tratamento, compreender os mecanismos moleculares envolvidos na carcinogênese é fundamental (EHUDIN MA, et al., 2022). Esse conhecimento é essencial para pesquisar alvos para prevenção, tratamento e biomarcadores, direcionando a prática clínica para uma medicina precisa e personalizada (GONÇALVES AC, et al., 2024). Por essa razão, os objetivos deste estudo são identificar o papel prognóstico dos GR no desenvolvimento das NH e explorar suas potenciais aplicações na estratificação de risco e no monitoramento de pacientes, visando avanços na personalização do tratamento e controle dessas doenças.

MÉTODOS

A revisão sistemática foi estruturada de acordo com a declaração *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses - PRISMA* (PAGE MJ, et al., 2021) para identificar os estudos que apresentassem informações sobre o papel dos genes do RC no prognóstico das NH. O protocolo de revisão foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews - PROSPERO* (CRD42024563788).

Foram realizadas as buscas em cinco bancos de dados: *PubMed*, *ScienceDirect*, *Embase*, *Scopus* e *Web of Science*, para artigos publicados de 10 de outubro de 2004 a 10 de outubro de 2024. A estratégia de busca (**Quadro 1**) inclui descritores controlados, pesquisados no vocabulário *MeSH*, estruturada na *PubMed* e, posteriormente adaptada aos sistemas de busca das outras bases.

Quadro 1 - String de busca

1.		(“Hematologic neoplasia” OR “Blood Cancer” OR “Blood Cancers” OR “Hematologic Malignancies” OR “Hematologic Malignancy” OR “Hematologic Neoplasm” OR “Hematological Malignancies” OR “Hematological Malignancy” OR “Hematological Neoplasm” OR “Hematological Neoplasms” OR “leukemia” OR “Leucocytemia” OR “Leukemias” OR “lymphoma” OR “Lymphomas” OR “multiple myeloma” OR “Plasma Cell Myeloma” OR “multiple myelomas”)
2.	AND	(“clock genes” OR “circadian rhythms genes” OR “clock gene” OR CLOCK OR BMAL1 OR ARNTL OR NPAS2 OR PER1 OR PER2 OR PER3 OR CRY1 OR CRY2 OR TIMELESS OR TIM)
3.	AND	(prognosis OR prevention OR biomarker OR control OR suppression).

Fonte: SANTOS ÁM, et al., 2024.

Após a exclusão de duplicados, os estudos foram selecionados para a triagem de títulos, resumos e aplicação dos critérios de elegibilidade. Os critérios de elegibilidade do estudo foram estabelecidos por dois autores, para posterior avaliação independente dos textos completos. Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por consenso. Todos os estudos atenderam aos seguintes critérios de inclusão: (1) estudos observacionais (coorte ou caso controle), (2) avaliaram a associação entre os GR e as NH, (3) artigos

completos publicados nos últimos 20 anos; e os critérios de exclusão foram os seguintes: (1) revisões, comentários, cartas ou relatos de caso, (2) estudos experimentais *in vitro* e em animais, (3) artigos incompletos, (4) pesquisas focadas em outros tipos de cânceres e/ou genes não circadianos.

Os revisores extraíram os dados originais dos artigos publicados e/ou tabelas de materiais suplementares e os organizaram em planilhas de forma independente. Foram recolhidos dados sobre o autor, ano de publicação, delineamento do estudo, características dos participantes (tamanho da amostra, sexo e idade, quando disponíveis), tipo de NH, método de análise de EG, principais genes estudados, diferenças nas expressões, polimorfismos e genótipos relatados, evidências de alterações no RC e métodos estatísticos empregados.

A qualidade metodológica dos estudos de coorte e caso controle foi avaliada pela Escala Newcastle-Ottawa (ENO) (THE OTTAWA HOSPITAL RESEARCH INSTITUTE, 2021), que se baseia no intervalo de uma a nove estrelas, distribuídas de acordo com três critérios amplos: seleção, comparabilidade e exposição (caso-controle) ou desfecho (coortes). Uma pontuação de 0 a 2 foi considerada para estudos de baixa qualidade, 3 a 5 para intermediários e 6 a 9 para estudos de alta qualidade. A ENO foi conduzida de forma independente por dois revisores e os resultados foram comparados até que um consenso fosse alcançado.

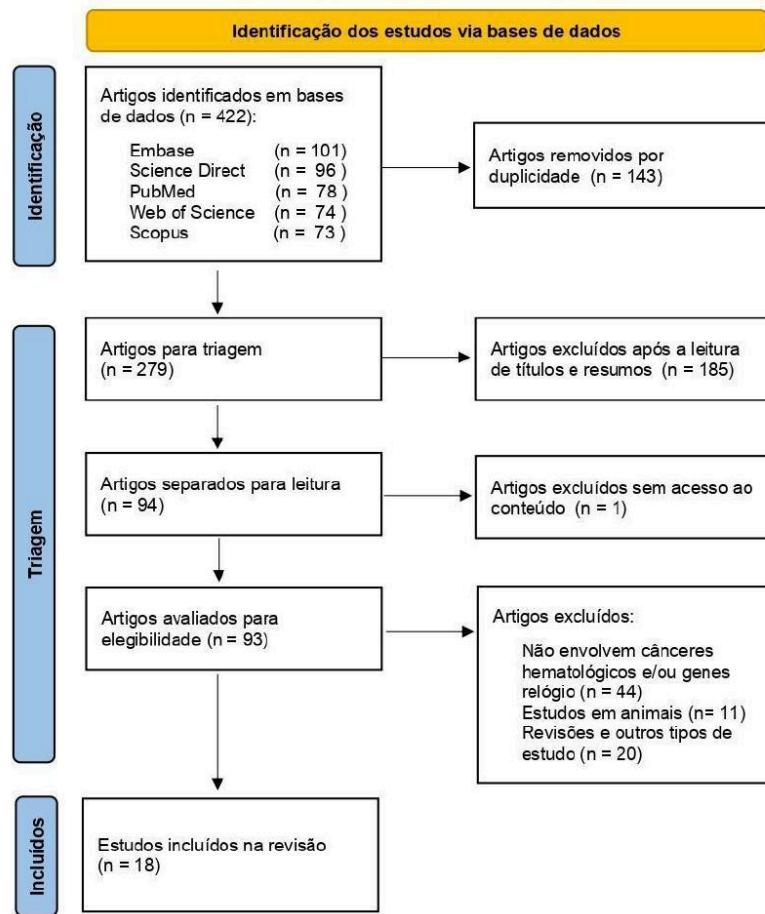
RESULTADOS

A partir de 422 artigos potencialmente relevantes identificados nas 5 bases de dados, 93 publicações foram lidas integralmente (após a exclusão por duplicidade, verificação de acesso e leitura de títulos/resumos) e 18 atenderam aos critérios de elegibilidade (**Figura 1**). Os artigos foram avaliados pela ENO e incluídos na síntese narrativa.

O delineamento dos estudos foi heterogêneo, com 15 estudos caso-controle (7 propriamente ditos e 8 sendo seguimentos de ensaio clínico aleatório - SECA), 2 coortes (1 retrospectivos e 1 prospectivo) e um misto, com amostras populacionais distintas para caso-controle e coorte integrando um SECA. Nos estudos de caso-controle, o número de participantes variou de 30 a 996 indivíduos de ambos os sexos, com maior frequência para o sexo feminino, pertencentes a faixa etária acima dos 60 anos, com exceção do trabalho de Oğuz R, et al. (2022), que foi realizado em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda (LLA). Nos coortes, o número de participantes variou de 46 a 100 indivíduos de ambos os sexos, com a maior frequência para o sexo masculino, pertencentes a faixa etária abaixo dos 60 anos, e com tempo de seguimento variando entre 4 e 88 semanas (**Quadro 2**).

As NH foram observadas com a seguinte frequência: cinco populações com leucemia mieloide aguda (LMA); três com leucemia mieloide crônica (LMC); duas com LLA; quatro com leucemia linfocítica crônica (LLC); três com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB); duas com linfomas do tipo não-Hodgkin (LNH); e duas com mieloma múltiplo (MM). A grande maioria em fases iniciais da doença ou não especificadas. No que se refere à avaliação de qualidade metodológica dos estudos via ENO, quinze foram classificados como de alta qualidade e três de nível intermediário (**Quadro 2**).

Sobre a análise da expressão dos GR, cinco estudos utilizaram da técnica *polymerase chain reaction* (PCR), dez *quantitative reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-qPCR) (10), um *MassARRAY SNP Genotyping* e dois artigos extraíram de bancos de dados biológicos (*Gene Expression Profiling Interactive Analysis – GEPIA*; e *The Cancer Genome Atlas Program - TCGA*). Os seguintes métodos estatísticos foram utilizados: para comparações, destacaram-se o teste t de Student (10), ANOVA e qui-quadrado (6 cada); na análise de sobrevivência, Kaplan-Meier (5) e log-rank (3); para associações, regressão logística (5) e Spearman (3). A curva ROC (1) foi utilizada para avaliação de modelos prognósticos, enquanto medidas descritivas, como média ± desvio padrão, também foram frequentes (6).

Figura 1 - Diagrama de fluxo do processo de seleção dos estudos – Modelo PRISMA 2020

Fonte: SANTOS ÁM, et al., 2024.

Quadro 2 - Características gerais dos estudos selecionados.

Referência	NH	Delineamento	Amostra Total	Sexo CA	Idade CA (anos)	Classificações CA	EG	ENO
Oğuz R, et al., 2022	LLA	Caso controle	174 (CA 74; CO 100)	50 ♂ / 24 ♀	8,07 ^t (± 5,09)	LLAB (n=61); LLAT (n=13)	PCR	9
Hanoun M, et al., 2012	LLC	Caso controle	111 (CA 76; CO 35)	53 ♂ / 23 ♀	61 ^t	SEB: A (n=53); B (n=17); C (n=4); NI (n=2)	qRT-PCR	9
Rana S, et al., 2013	LLC	Caso controle	74 (CA 37; CO 37)	27 ♂ / 10 ♀	62,81 ^t ± 10,84	SEB: A (n=37)	qRT-PCR	9
Habashy DM, et al., 2018	LLC	Coorte prospectivo (TS = 20 meses)	100	64 ♂ / 36 ♀	61 ^t (FE 55-68)	SEB: A (n=36); B (n=12); C (n=52)	qRT-PCR	8
Rahman S, et al., 2017	LMA, LLA, LMC e LLC	Caso controle SECA	105 (CA 75; CO 30)	♂ / ♀	NI	LMA (n=26); LLA (n=22); LMC (n=13); LLC (n=14)	qRT-PCR	8
Gery S, et al., 2005	LMA	Caso controle SECA	30 (CA 21; CO 9)	♂ / ♀	NI	NI	RT-PCR	6
Hu D, et al., 2022	LMA	Caso controle SECA	243 (CA 173; CO 70)	NI	NI	NI	GEPIA	5
Wang D, et al., 2023	LMA	Caso controle e coorte retrospectivo (TS = 7 anos ^t) SECA	108 (CA 52; CO 10; COO 46)	32 ♂ / 14 ♀	<55 (n=27); ≥55 (n=19)	Alta EG de BMAL1 (n=23); Baixa EG de BMAL1 (n=23)	PCR	8
Yin Z, et al., 2022	LMA	Caso controle SECA	243 (CA 173; CO 70)	NI	NI	NI	TCGA	4
Yang MY, et al., 2011	LMC	Caso controle	149 (CA 95; CO 54)	48 ♂ / 47 ♀	35 ^t (FE 25–72) RD , 43 ^t (FE 21–80) ^{FAFCB} , 42 ^t (FE 26–83) ^{RHRC} , 38 ^t (FE 16–74) ^{RCC/RM}	RD (n=15); FA/FCB (n=9); RHC/RC (n=16); RCC/RM (n=55)	qRT-PCR	9
Wang N, et al., 2020	LMC	Caso controle SECA	60 (CA 30; CO 30)	21 ♂ / 9 ♀	56 ^t (FE 19–86)	NI	qRT-PCR	6

Referência	NH	Delineamento	Amostra Total	Sexo CA	Idade CA (anos)	Classificações CA	EG	ENO
Gutiérrez-Moreno MA, et al., 2015	LDGCB	Caso controle	83 (CA 33; CO 50)	15 ♂ / 18 ♀	< 60 (n=20); ≥ 60 (n=13)	SER: I/I (n=19); III/IV (n=14)	PCR	8
Tan X, et al., 2021	LDGCB	Coorte retrospectivo (TS = 4-88 meses)	61	39 ♂ / 22 ♀	<60 (n=46); ≥60 (n=15)	SER: I/I (n=23); III/IV (n=38)	qRT-PCR	9
Thoenissen NH, et al., 2012	LDGCB	Caso controle SECA	122 (CA 114; CO 8)	NI	NI	LDGCB-NVEB (n=50); LCM (n=21); LF (n=25); LB (n=18)	qRT-PCR	6
Hoffman AE, et al., 2009	LNH	Caso controle SECA	982 (CA 455; CO 527)	455 ♀	61,88 ^t	LTCB (n=365); LDGCB (n=135); LF (n=105); LLC (n=54); LZM (n=30); Outros (n=41); LTCT (n=33); LPCT-SOE (n=58)	MassARRAY	8
Zhu Y, et al., 2007	LNH	Caso controle	996 (CA 461; CO 535)	461 ♀	<60 (n=187); ≥60 (n=274)	LTCB (n=369); LDGCB (n=147); LF (n=106); LLC (n=54); LZM (n=31); Outros (n=31); LTCT (n=33); LPCT-SOE (n=59)	PCR	8
Serin I, et al., 2023	MM	Caso controle	250 (CA 150; CO 100)	73 ♂ / 77 ♀	56 ^t (FE 32-70)	κ/λ (n=83/39); G/A (n=79/18); Cadeias leves (n=25)	PCR	8
Yan X, et al., 2024	MM	Caso controle SECA	22 (CA 19; CO 3)	NI	NI	NI	qRT-PCR	3

Legenda: Faixa etária (FE); não informado (NI); casos (CA); controle (CO); coorte (COO); seguimento de um ensaio clínico aleatório (SECA); média (†); leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crônica (LMC); leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica crônica (LLC), linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), linfoma não-Hodgkin (LNH), mieloma múltiplo (MM); sistema de estadiamento Binet (SEB); sistema de estadiamento Rai (SER); recém-diagnosticados (RD); fase acelerada e fase de crise blástica (FA/FCB); resposta hematológica completa e resposta citogenética (RHC/RC); resposta citogenética completa e resposta molecular (RCC/RM) linfoma de todas as células B (LTCB); linfoma folicular (LF); linfoma de zona marginal (LZM); linfoma de todas as células T (LTCT); linfoma periférico de células T sem outra especificação (LPCT-SOE); linfoma difuso de grandes células B negativo para o vírus Epstein - Barr (LDGCB-NVEB); linfoma de células do manto (LCM); linfoma de Burkitt (LB). Fonte: Santos ÁM, et al., 2024.

GR foram investigados com a seguinte frequência: *PER1* (2), *PER2* (7), *PER3* (5), *NPAS2* (1), *CRY1* (4), *CRY2* (3), *BMAL1* (6), *CLOCK* (4) e *TIM* (1). A maioria dos artigos investigou exclusivamente um GR, com exceção de Rana S, et al. (2013), Rahman S, et al. (2017), Hu D, et al. (2022) e Yang MY, et al. (2011) que quantificaram a expressão de 3 a 6 genes cada (**Quadro 2**). Outros genes, como *CCND1*, *WEE1*, *SIRT1*, *REV-ERBA*, *MYC*, *PPARA* e *CSNK1E*, foram citados por participarem no ciclo celular e/ou gênese dos cânceres.

Durante o curso da LLA, *PER3* foi regulado negativamente e sua expressão aumentada foi associada a melhores resultados. As frequências do genótipo 5R/5R e do alelo 5R do *PER3* foram consideradas significativamente menores em pacientes com LLA infantil, enquanto o alelo 4R, mais frequente. (OĞUZ R, et al., 2022). *CLOCK* apresentou-se reduzido, mas seus níveis foram restaurados aos observados nos controles após o sucesso do tratamento (RAHMAN S, et al., 2017).

Em LLC, Rana S, et al. (2013) relataram expressão regulada negativamente para a maioria dos genes circadianos e do ciclo celular, incluindo *BMAL1*, *PER1/2*, *C-MYC* e *CCND1*, enquanto *CLOCK* e *WEE1* foram regulados positivamente em comparação aos controles. Ademais, evidenciou que o trabalho em turnos rotativos e baixos níveis de melatonina também podem contribuir para perturbar ainda mais o RC e, portanto, na manifestação da LLC. Rahman S, et al. (2017) reafirmam a menor expressão de *PER2* e *BMAL1*, incluindo *CRY1* e *CLOCK*, e relatam que *CRY2* não é afetado após o diagnóstico ou início do tratamento. Entretanto, Hanoun M, et al. (2012) apontaram discordâncias sobre a expressão de *CRY1*, ao observar níveis significativamente maiores em pacientes de alto risco de LLC, enquanto foi silenciado em casos de baixo risco devido à hipermetilação da ilha CpG do promotor aberrante (PA). Habashy DM, et al. (2018) encontraram que 94% dos pacientes com LLC apresentavam expressão de *CRY1* no diagnóstico, associada a marcadores desfavoráveis, como CD38+ e Zap-70+, e citogenética intermediária ou desfavorável.

No diagnóstico da LMA, há redução na EG de *PER2*, *BMAL1*, *CRY2* e *CLOCK*, com tendência de restabelecimento desses níveis após o tratamento (RAHMAN S, et al., 2017). Em 42% das amostras de pacientes com LMA, os níveis de *PER2* tiveram uma queda significativa em comparação com controles (GERY S, et al., 2005). Raman S, et al., (2017) descreveu *CLOCK* como um gene sensível à terapia, tornando-o um potencial biomarcador da eficácia do tratamento e/ou o retorno à atividade circadiana normal.

Em contrapartida, Hu D, et al. (2022), Yin Z, et al. (2022) e Wang D, et al. (2023) observaram *BMAL1* significativamente superexpresso na LMA, além de associá-lo ao prognóstico desfavorável, com rápida progressão e menor sobrevida. Yin Z, et al. (2022) utilizou da curva de característica de operação do receptor (ROC) para indicar que *BMAL1* é um preditor relevante para sobrevida, com uma área sob a curva de 0,533, 0,619 e 0,622 para 1, 2 e 3 anos, respectivamente. Ademais, a expressão de *BMAL1* mostrou correlação com várias células imunes (NK totais, CD56, macrófagos, linfócitos T CD8+ e B), favorecendo a função de infiltração dessas células no microambiente tumoral (YIN Z, et al., 2022). *PER1* e *PER2* apresentaram alta expressão e correlação positiva em Hu D et al. (2022), e *CRY2* foi regulado positivamente durante a recidiva (RAHMAN S, et al., 2017). Todavia, as metodologias utilizadas por Hu D et al. (2022) e Yin Z, et al. (2022) obtiveram notas inferiores às dos artigos que relataram redução de *PER2* e *BMAL1*, respectivamente, devido à escassez de informações sobre os participantes.

Após o diagnóstico de LMC, os GR centrais (*PER2/3*, *BMAL1*, *CRY1/2*, *CSNK1E*, *TIM*, *NR1D1* e *PPARA*) e auxiliares (*SIRT1* e *MYC*) apresentaram regulação negativa significativa (RAHMAN S, et al., 2017; WANG N, et al., 2020), enquanto a transcrição de *CLOCK*, em amostras de FA/FCB, foram ligeiramente diminuídas (YANG MY, et al., 2011). Wang N et al. (2020) relatou a significativa correlação negativa entre os níveis de expressão de mRNA de *PER2* e *MYC*. Yang MY, et al. (2011) destaca que a interrupção dos RC de EG pode alterar o equilíbrio que restringe e promove a divisão celular, resultando em sobrevida e proliferação de células tumorais, e Rahman S, et al. (2017) observou que *CRY2* foi regulado acima dos níveis de controle após um curso inicial de quimioterapia de 3 meses.

Três polimorfismos de nucleotídeo único (*SNPs*) do gene *CRY2*, *rs11038689*, *rs7123390* e *rs1401417*, foram associados ao risco de LNH, principalmente em casos de LTCB e LF. Uma análise dos diplótipos *CRY2* confirmou essas descobertas significativas (HOFFMAN AE, et al., 2009). Em contraste, os genótipos variantes *Thr* do gene *NPAS2*, quando comparados àqueles com o genótipo homozigoto *A/A*, apresentaram risco reduzido de LNH (OR = 0,66), especialmente para LTCB (OR = 0,61) (ZHU Y, et al., 2007).

Para LDGCB, um subtipo de LNH, o *SNP rs10462020* de *PER3* indicou melhor prognóstico, com diferença significativa na sobrevida global (SG) entre pacientes contendo genótipos mutados e aqueles não mutados (GUTIÉRREZ-MONREAL MA, et al., 2015). A expressão de *CLOCK* foi significativamente aumentada em comparação com amostras controle, e foi inversamente correlacionada com *tripartite motif containing 35 (TRIM35)*, um gene que participa da morte celular. Ademais, houve correlação negativa entre *CLOCK* e CD56/CD16, dois biomarcadores de células NK; e SG significativamente pior em pacientes com alta expressão de *CLOCK*, quando comparados a pacientes com baixa (TAN X, et al., 2021). Segundo Thoenissen NH, et al. (2012), a EG de *PER2* e *CEBPA* sofre acentuada redução, em comparação com amostras controle (ambas com $p < 0,001$).

Sobre MM, observou-se que a menor expressão de *PER3* impactou significativamente na redução da taxa de sobrevida livre de progressão (SLP) e SG, resultando em até 5 anos a menos em comparação com pacientes que apresentam níveis elevados (YAN X, et al., 2024). Serin I, et al. (2023) associou o polimorfismo de repetição em tandem de número variável (*VNTR*) 4R/4R de *PER3* à menores SLP, cerca de 40,4%, enquanto o SLP do genótipo 5R/5R foi significativamente maior, embora baixo, em 86%. Apesar da menor nota na ENO, YAN X, et al. (2024) relataram resultados semelhantes aos obtidos nos melhores avaliados. Os principais resultados foram resumidos no **Quadro 2** e as associações entre NH e GR podem ser observadas na **Figura 2**.

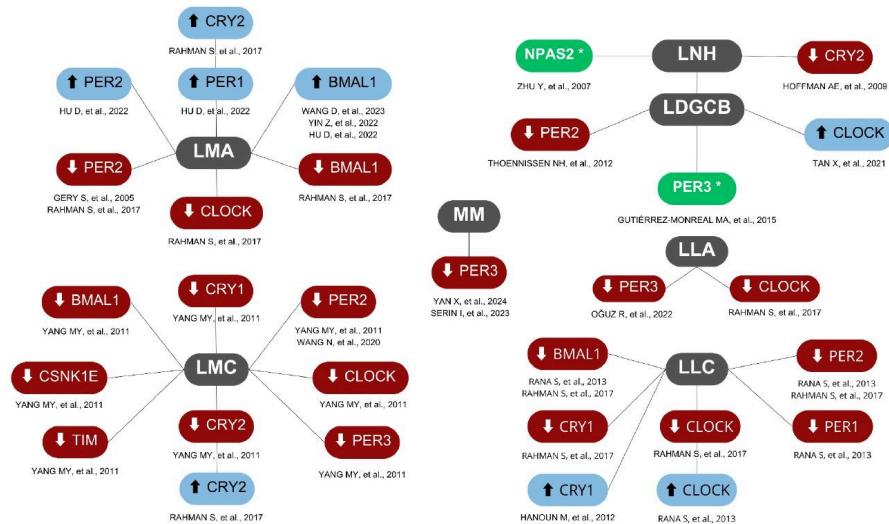
Quadro 3 – Resumo dos principais resultados encontrados nos estudos selecionados

REFERÊNCIA	NH	GR	ARD	ARF
Oğuz R, et al., 2022	LLA	<i>PER3</i>	↓ EG e alelo 4R	↑ EG, genótipo 5R/5R e alelo 5R
Hanoun M, et al., 2012	LLC	<i>CRY1</i>	↑ mRNA em PAR	A hipermetilação da ilha CpG do PA
Rana S, et al., 2013	LLC	<i>BMAL1</i> , <i>CLOCK</i> , <i>PER1</i> e <i>PER2</i>	↓ EG de <i>BMAL1</i> , <i>PER1</i> , <i>PER2</i> , <i>MYC</i> e <i>CCND1</i> ; ↑ EG <i>CLOCK</i> e <i>WEE1</i>	↑ EG
Habashy DM, et al., 2018	LLC	<i>CRY1</i>	↑ EG de <i>CRY1</i> ; ↑ CD38 ⁺ , Zap-70 ⁺ e CD38 ⁺ Zap-70 ⁺ duplo; citogenética desfavorável/intermediária	↓ EG de <i>CRY1</i> ; ↑ CD38 ⁻ , Zap-70 ⁻ e CD38 ⁻ Zap-70 ⁻ duplo; citogenética favorável
Rahman S, et al., 2017	LMA, LLA, LMC e LLC	<i>PER2</i> , <i>BMAL1</i> , <i>CRY1</i> , <i>CRY2</i> , <i>CLOCK</i> , <i>NR1D1</i> e <i>PPARA</i>	LMA: ↓ EG dos GR e ↑ <i>CRY2</i> na recidiva; LMC: ↓ EG dos GR; LLA: ↓ EG de <i>CLOCK</i> ; LLC: ↓ EG dos GR	EG restabelecida após tratamento
Gery S, et al., 2005	LMA	<i>PER2</i>	↓ EG	↑ EG

REFERÊNCIA	NH	GR	ARD	ARF
Hu D, et al., 2022	LMA	<i>BMAL1, PER1 e PER2</i>	↑ EG e PER1 positivamente correlacionado com PER2	↓ EG
Wang D, et al., 2023	LMA	<i>BMAL1</i>	↑ EG e ↓ sobrevida	↓ EG e ↑ sobrevida
Yin Z, et al., 2022	LMA	<i>BMAL1</i>	↑ EG e infiltração no microambiente tumoral	↓ EG
Yang MY, et al., 2011	LMC	<i>PER2, PER3, CRY1, CRY2, BMAL1, TIM e CLOCK</i>	↓ EG para PER2, PER3, CRY1, CRY2, CSNK1E e TIM; ↓ EG de CLOCK na FA/FCB	↑ EG
Wang N, et al., 2020	LMC	<i>PER2</i>	↓ EG e correlação negativa entre PER2 e MYC	↑ EG
Gutiérrez-Monreal MA, et al., 2015	LDGCB	<i>PER3</i>	↓ SG em pacientes não SNP rs10462020	↑ SG em pacientes SNP rs10462020 e
Tan X, et al., 2021	LDGCB	<i>CLOCK</i>	↑ EG de CLOCK; ↓ EG de TRIM35, CD56 e CD16	↓ EG
Thoennissen NH, et al., 2012	LDGCB	<i>PER2</i>	↓ EG	↑ EG
Hoffman AE, et al., 2009	LNH	<i>CRY2</i>	↑ risco em pacientes SNP rs11038689, rs7123390 e rs1401417	↓ risco em pacientes não SNP rs11038689, rs7123390 e rs1401417
Zhu Y, et al., 2007	LNH	<i>NPAS2</i>	Genótipo homozigoto Ala/Ala	variantes Thr
Serin I, et al., 2023	MM	<i>PER3</i>	Genótipo 4R/4R	Genótipo 5R/5R
Yan X, et al., 2024	MM	<i>PER3</i>	↓ EG; SLP e SG com redução de 5 anos	↑ EG

Legenda: Menor (↓); Maior (↑); expressão gênica (EG); Leucemia mieloide aguda (LMA); leucemia mieloide crônica (LMC); leucemia promielocítica aguda (LPA); leucemia linfoblástica aguda (LLA); leucemia linfocítica crônica (LLC); Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB); Linfoma não-Hodgkin (LNH); Mieloma múltiplo (MM); leucemia linfoblástica aguda de células B (LLACB); fase acelerada e fase de crise blástica (FA/FCB); Sobrevida livre de progressão (SLP); sobrevida global (SG). **Fonte:** Santos ÁM, et al., 2024.

Figura 2 - Associações dos GR com os diferentes tipos de NH.



Legenda: Seta para baixo (↓) gene regulado negativamente; Seta para cima (↑) gene regulado positivamente; asterisco (*) variante/genótipo associado a melhor prognóstico; leucemia mieloide aguda (LMA); leucemia mieloide crônica (LMC); leucemia linfoblástica aguda (LLA); leucemia linfocítica crônica (LLC); linfoma difuso de grandes células B (LDGCB); linfoma não-Hodgkin (LNH); mieloma múltiplo (MM). **Fonte:** SANTOS AM, et al., 2024.

DISCUSSÃO

Os resultados sobre a expressão dos GR foram variados, com destaque para *BMAL1*, *CRY1/2* e *CLOCK*, que evidenciaram perfis de regulação conflitantes entre os estudos. Apesar das variações, os dados sugerem que a desregulação dos GR pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento de NH, visto que a maioria dos estudos apresentaram dados significativos, tanto em comparação com indivíduos saudáveis (nos estudos de caso-controle) quanto com pacientes de melhor prognóstico (nos coortes). Xu J, et al. (2024), corrobora que essas alterações na EG, sejam elas reguladas de forma positiva ou negativa, podem contribuir para a proliferação de células tumorais ao comprometer o equilíbrio do ciclo celular.

Wang X et al. (2012) descreveram que a interação entre *PER3* e a *checkpoint quinase 2 (CHK2)*, uma quinase versátil e multifuncional que regula a resposta celular a danos no DNA, é essencial para a supressão de tumores, visto que a superexpressão de *PER3* ativa *CHK2*, resultando em redução da proliferação celular e aumento da apoptose. Wang N, et al. (2020) relataram que *PER2* em LMC foi negativamente correlacionada com *MYC*, um oncogene cuja superexpressão frequentemente leva à hiperproliferação celular, sugerindo que pode servir como uma estratégia terapêutica potencial.

Yin Z et al. (2022) destacaram a inconsistência do papel de *BMAL1* em diferentes tipos de câncer. Na LMA, apresenta alta expressão e atua como um gene estimulador de tumor, e em caso de silenciamento, propicia a menor proliferação. No entanto, em outros tipos de câncer, especialmente tumores sólidos como o câncer de mama (CM) (BEVINA KOPPAMATH S, et al., 2021), age suprimindo o tumor, ao estimular atividade imunológica, incluindo a infiltração de células NK e macrófagos (XU J, et al., 2024). O aumento de *CLOCK*, junto a *BMAL1*, foi relacionada às características clínicas avançadas e invasivas de câncer colorretal (CCR), no entanto, outros experimentos indicaram que esses dois genes podem inibir a proliferação das células tumorais (RAO X e LIN L, 2022).

CRY1 e *CRY2* demonstraram efeitos divergentes em relação ao câncer. Em CM (XIA K, et al., 2023) e CCR (RAO X; LIN L, 2022), foi observada uma redução significativa de *CRY2*, sendo que em níveis mais elevados, foram associados a um tempo de sobrevida livre de metástase mais longo e à supressão do crescimento tumoral. O papel de *CRY1* na progressão do câncer ainda é inconclusivo, mas está frequentemente relacionado ao agravamento do CCR, junto com os genes *BMAL1* e *TIM* (RAO X e LIN L, 2022). Modificações pós-tradicionais, como a acetilação de *CRY2* pela p300, podem alterar sua função e reverter o efeito supressor do tumor; contudo, enzimas como *SIRT7* mostraram eficácia na remoção da acetilação de proteínas, restaurando seu papel supressor (XIA K, et al., 2023).

A expressão dos genes *PER1/2/3* foi regulada negativamente em todos os cânceres estudados. A redução de *PER3*, correlacionada com a hipermetilação do PA, está associada à incidência e ao desenvolvimento de outros seis tipos de câncer (carcinoma invasivo de mama, adenocarcinoma de cólon, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, carcinoma de células papilares renais de rim [CCPR], adenocarcinoma de pulmão [ACP] e carcinoma endometrial do corpo uterino) e foi associada a múltiplos fatores clinicopatológicos, bem como a redução da SG do paciente (WANG X, et al., 2012; LI Y, et al., 2024). Experimentos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que *PER3*, em níveis adequados, inibiu a progressão de CCPRR e ACP, e que o tratamento com decitabina, um inibidor de metilação de DNA, aumentou a expressão de *PER3* e inibiu as funções das células CCPRR ao reduzir o nível de metilação das ilhas CpG (LI Y, et al., 2024).

O genótipo 5R/5R e alelo 5R de *PER3* foram menos frequentes em pacientes com NH. Resultados semelhantes foram encontrados em Yeğin Z, et al., (2020), onde pacientes com carcinoma de bexiga e os genótipos 4R/4R e 4R/5R apresentaram maior taxa de recorrência, progressão e cistectomia radical, enquanto essa associação não se aplicou a *PER3* com o genótipo 5R/5R. No entanto, Alexander M, et al. (2015) indicou que indivíduos com VNTR *PER3* de 5R podem ser mais suscetíveis à formação de

adenomas. Os SNPs também podem desempenhar um papel no risco de um indivíduo desenvolver câncer. Certos SNPs nos genes *PER*, *CRY*, *BMAL1* e *CLOCK* foram relatados como correlacionados com o aumento do risco de câncer (KISAMORE CO, et al., 2024).

Salienta-se, que variações nas expressões dos genes estão intimamente relacionados a diversos fatores, como tipo de neoplasia, sexo, idade, raça, estágio clínico e grau de diferenciação tumoral dos pacientes (QIU MJ, et al., 2019). Estudos em modelos de câncer humano e animal reforçam que a interrupção dos RC é um fator endógeno que contribui na promoção da tumorigênese de mamíferos, visto que o RC coopera para o funcionamento da sinalização neuroendócrina, hormonal e trárgico de células imunes (SANFORD ABA, et al. 2022). Em modelos experimentais murinos, a disfunção circadiana via jetlag crônico impulsionou a oncogênese e a metástase do carcinoma hepatocelular e linfoma induzido por radiação (KISAMORE CO, et al., 2024), destacando a importância da manutenção/restauração do RC para a homeostase celular e correta EG.

Devido à heterogeneidade dos resultados, novos estudos observacionais com amostras populacionais melhores definidas, de maior tamanho e qualidade, assim como experimentos adicionais *in vitro* e *in vivo*, são necessários para compreender essa complexa relação. O uso de técnicas como estudo de associação genômica ampla, transcriptômica e análise epigenética podem ajudar a identificar os mecanismos específicos pelos quais esses genes influenciam o desenvolvimento e a progressão das NH, contribuindo para novas estratégias de prevenção, tratamento e monitoramento.

CONCLUSÃO

A análise dos GR em NH forneceu evidências que apoiam a significância prognóstica da regulação de *PER1*, *PER2*, *PER3*, *BMAL1*, *CLOCK*, *NPAS2*, *CRY1* e *CRY2*, apesar do panorama de expressão heterogêneo e variáveis padrões de sobrevida. Todavia, *PER3* destacou-se como o principal gene regulado negativamente no agrave das NH e com o seu restabelecimento correlacionado com melhores resultados clínicos, revelando um potencial papel como supressor de tumores. Urge-se de novos estudos para identificação de outros alvos e aperfeiçoamento de técnicas moleculares que possam contribuir para o tratamento e monitoramento personalizado dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. ALEXANDER M, et al. Case-control study of the PERIOD3 clock gene length polymorphism and colorectal adenoma formation. *Oncology reports*, 2015; 33(2): 935–941.
2. ANDRADES A, et al. SWI/SNF complexes in hematological malignancies: biological implications and therapeutic opportunities. *Molecular cancer*, 2023; 22(1).
3. BELLOUCIF Y, LOBRY C. Super-enhancers dysregulations in hematological malignancies. *Cells* (Basel, Switzerland), 2022; 11(2): 196.
4. BENNA C, et al. Genetic variation of CLOCK genes and cancer risk: a field synopsis and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017; 8(14): 23978–23995.
5. BEVINA KOPPAMATH S, et al. Understanding the emerging link between circadian rhythm, Nrf2 pathway, and breast cancer to overcome drug resistance. *Frontiers in pharmacology*, 2021; 12: 719631.
6. EHUDIN MA, et al. Therapeutic benefits of selenium in hematological malignancies. *International journal of molecular sciences*, 2022; 23(14): 7972.

7. GALLIPOLI P, HUNTLY BJP. Novel epigenetic therapies in hematological malignancies: Current status and beyond. *Seminars in cancer biology*, 2018; 51: 198–210.
8. GERY S, et al. Transcription profiling of C/EBP targets identifies Per2 as a gene implicated in myeloid leukemia. *Blood*, 2005; 106(8): 2827–2836.
9. GONÇALVES AC, et al. Advancements in biomarkers and molecular targets in hematological neoplasias. *International journal of molecular sciences*, 2024; 25(12): 6570.
10. GUTIÉRREZ-MONREAL MA, et al. A PER3 polymorphism is associated with better overall survival in diffuse large B-cell lymphoma in Mexican population. *Cancer biomarkers*, 2015; 15(5): 699–705.
11. HABASHY DM, et al. Cryptochrome-1 gene expression is a reliable prognostic indicator in Egyptian patients with chronic lymphocytic leukemia: A prospective cohort study. *Turkish journal of hematology*, 2018; 35(3): 168–174.
12. HANOUN M, et al. Epigenetic silencing of the circadian clock gene CRY1 is associated with an indolent clinical course in chronic lymphocytic leukemia. *PloS one*, 2012; 7(3): e34347.
13. HOFFMAN AE, et al. Clock-cancer connection in non-Hodgkin's lymphoma: a genetic association study and pathway analysis of the circadian gene cryptochrome 2. *Cancer research*, 2009; 69(8): 3605–3613.
14. HU D, et al. MIR-320a/b inhibits cell viability and cell cycle progression by targeting aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like in acute promyelocyte leukaemia. *Polish journal of pathology*, 2022; 73(2): 99–110.
15. KIM HK, et al. Chrono-exercise: Time-of-day-dependent physiological responses to exercise. *Sports medicine and health science*, 2023.
16. KISAMORE CO, et al. Circadian rhythm disruption in cancer survivors: From oncogenesis to quality of life. *Cancer medicine*, 2024; 13(20): e70353.
17. LI Y, et al. PER3 promoter hypermethylation correlates to the progression of pan-cancer. *Clinical epigenetics*, 2024; 16(1): 140.
18. OĞUZ R, et al. Associations of XRCC4, eNOS, and PER3 VNTR variants with childhood acute lymphoblastic leukemia in Turkish patients. *Medical journal of Bakirkoy*, 2022; 18(4): 463–470.
19. PAGE MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021; 372: n71.
20. PAATELA E, et al. Circadian regulation in tissue regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019; 20(9), 2263.
21. QIU MJ, et al. Research on circadian clock genes in common abdominal malignant tumors. *Chronobiology international*, 2019; 36(7): 906–918.
22. RAHMAN S, et al. Differential expression of circadian genes in leukemia and a possible role for Sirt1 in restoring the circadian clock in chronic myeloid leukemia. *Journal of circadian rhythms*, 2017; 15: 3.
23. RANA S, et al. Deregulated expression of circadian clock and clock-controlled cell cycle genes in chronic lymphocytic leukemia. *Molecular biology reports*, 2014; 41(1): 95–103.
24. REID KJ. Assessment of circadian rhythms. *Neurologic clinics*, 2019; 37(3): 505–526.
25. SANFORD ABA, et al. Circadian rhythm dysregulation and leukemia development: The role of CLOCK genes as promising biomarkers. *International journal of molecular sciences*, 2022; 23(15): 8212.
26. SERIN I, et al. A new clock is running for multiple myeloma: Circadian Clock Protein-period 3 (PER-3) polymorphism. *Balkan journal of medical genetics*, 2023; 25(2): 37–43.
27. TAN X, et al. Suppression of DLBCL progression by the E3 ligase Trim35 is mediated by CLOCK degradation and NK cell infiltration. *Journal of immunology research*, 2021; p. 9995869.
28. THE OTTAWA HOSPITAL RESEARCH INSTITUTE. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2021 [Internet]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acessado em: 20 de outubro de 2024.
29. THOENNISSEN NH, et al. Transcription factor CCAAT/enhancer-binding protein alpha and critical circadian clock downstream target gene PER2 are highly deregulated in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & lymphoma*, 2012; 53(8): 1577–1585.
30. URIBE-HERRANZ M, et al. Gut Microbiota influence in hematological malignancies: From genesis to cure. *International journal of molecular sciences*, 2021; 22(3): 1026.

31. WANG D, et al. Circadian clock protein BMAL1 accelerates acute myeloid leukemia by inhibiting ferroptosis through the EBF3/ALOX15 axis. *Cancer science*, 2023; 114(8): 3446–3460.
32. WANG N, et al. Circadian clock gene Period2 suppresses human chronic myeloid leukemia cell proliferation. *Experimental and therapeutic medicine*, 2020; 20(6): 147.
33. WANG X, et al. Reduced expression of PER3 is associated with incidence and development of colon cancer. *Annals of surgical oncology*, 2012; 19(9): 3081–3088.
34. XIA K, et al. Cryptochrome 2 acetylation attenuates its antiproliferative effect in breast cancer. *Cell death & disease*, 2023; 14(4): 250.
35. XU J, et al. Unraveling the role of the circadian clock genes in cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma: A prognostic indicator for prognostic, immunotherapy response, and chemotherapy sensitivity. *Journal of cancer*, 2024; 15(9): 2788–2804.
36. YAN X, et al. GLYR1 transcriptionally regulates PER3 expression to promote the proliferation and migration of multiple myeloma. *Genomics*, 2024; 116(3): 110846.
37. YANG M-Y, et al. Altered expression of circadian clock genes in human chronic myeloid leukemia. *Journal of biological rhythms*, 2011; 26(2): 136–148.
38. YIN Z, et al. A ferroptosis-related gene signature and immune infiltration patterns predict the overall survival in acute myeloid leukemia patients. *Frontiers in molecular biosciences*, 2022; 9: 959738.
39. ZHU Y, et al. Ala394Thr polymorphism in the clock gene NPAS2: a circadian modifier for the risk of non-Hodgkin's lymphoma. *International journal of cancer*, 2007; 120(2): 432–435.