



---

***DOENÇA DE CROHN***  
***TRATAMENTO COM CICLOSPORINA E TRACOLIMUS***

***GRUPO DE ESTUDOS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL DO BRASIL***  
***FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA***  
***SOCIEDADE BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA***

Zaltman C, Amarante H, Brenner MM, Costa MHM, Flores C, Leal R F, Santana G, Zeroncio M.  
***ELABORAÇÃO: 22 DE OUTUBRO DE 2017.***

---

A DOENÇA DE CROHN É UMA FORMA DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL. CICLOSPORINA E TACROLIMUS SÃO DROGAS CHAMADAS IMUNOSSUPRESSORAS. ELAS TAMBÉM AFETAM O SISTEMA IMUNOLÓGICO, MAS SÃO DIFERENTES DOS IMUNOMODULADORES. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É FORNECER RECOMENDAÇÕES, QUE POSSAM AUXILIAR NA TOMADA DE DECISÃO, FRENTE A PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN, EM RELAÇÃO AO PAPEL TERAPÊUTICO DOS INIBIDORES DA CALCINEURINA. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, COM OS DESCRITORES DE ACORDO COM O PICO: PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN, I DE INDICADOR CICLOSPORINA E TACROLIMUS, C COMPARATIVO COM OUTRAS MODALIDADES DE TRATAMENTO OU PLACEBO E O DE DESFECHOS EVOLUÇÃO CLÍNICA. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, FORAM SELECIONADOS 12 TRABALHOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA: OS INIBIDORES DA CALCINEURINA SÃO EFICAZES E SEGUROS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN? OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS DO ANEXO I.

---

## INTRODUÇÃO

---

A etiologia das doenças inflamatórias intestinais (DII) é multifatorial e a inflamação é o produto final desta patogênese. Os medicamentos atuam no bloqueio ou ativação de diferentes células, receptores e mediadores participantes da cascata inflamatória visando à interrupção da inflamação e a remissão da doença.

Os principais objetivos do tratamento da doença de Crohn (DC) são o controle dos sintomas, o equilíbrio nutricional, a melhora da qualidade de vida e mais recentemente o conceito de remissão endoscópica com cicatrização da mucosa. Os medicamentos atuam no bloqueio ou ativação de diferentes células, receptores e mediadores participantes da cascata inflamatória visando à interrupção da inflamação e a remissão da doença.

O tratamento convencional se baseia no acréscimo de drogas cada vez mais potentes, porém com mais possibilidades de efeitos colaterais, conforme a resposta insuficiente na etapa anterior. Este escalonamento progressivo de medicamentos é conhecido como "*step up*".

---

## RESULTADOS

---

### Ciclosporina

Uma revisão sistemática de quatro ensaios clínicos randomizados controlados (ECRs)<sup>1</sup>(**A**)<sup>2-4</sup>(**B**) com placebo (n=740), avaliou o uso da ciclosporina oral, com tempo de terapia mínimo de 12 semanas, na indução da remissão da doença de Crohn (DC) ativa (CDAI > 150), com ou sem corticoides, sem demonstrar eficácia.

Em dois ECRs foi avaliado o uso de ciclosporina 5 mg/kg/dia VO vs placebo (n=176), após 16 semanas de tratamento e não mostraram diferença estatisticamente significativa nas taxas de remissão clínica (razão de chance [RC]= 1,96; IC 95% 0,97 a 3,93). Não foi encontrada resposta clínica significativa em 12 semanas (n=146; RC = 0.74; IC95% 0.38 a 1.44) ou indução de remissão 12-18 semanas (n=176; RC = 0.97; CI95% 0.49 a 1.92)<sup>5</sup>(**A**).

Em um ERC (n=71) foram comparadas diferentes doses de ciclosporina oral (mediana 7,6 mg/kg/dia) com placebo sendo demonstrada melhora clínica com o uso da ciclosporina após 12 semanas (59,5% vs. 32,4%; p = 0,024, NNT = 4), contudo, o critério clínico utilizado não foi validado. Todavia, apesar da melhora clínica estatisticamente significativa, esta não implicou em remissão<sup>2</sup>(**B**).

Em três ECRs (n=399) onde foi utilizada a ciclosporina em pacientes com DC foi demonstrado aumento estatisticamente significativo de eventos adversos e abandono do tratamento em relação ao placebo (ciclosporina 62,6% vs. placebo 8%; p < 0,0001, NNH = 1,8) <sup>5</sup>(**A**).

Os eventos adversos associados com a ciclosporina incluíram: parestesia, hipertricose, dispepsia, hipertensão, exantema, vertigem, diarreia, cefaleia, úlceras na boca, fotossensibilidade ocular, náuseas, vômitos, dor epigástrica, tremor, lombalgia, aumento de peso, hiperplasia gengival, insuficiência renal e aumento no nível de creatinina sérica<sup>5</sup>(A). Em outro ECR (n=118) comparando a ciclosporina oral (5 mg/kg/dia) com placebo por período de um ano na manutenção da remissão de adultos com DC quiescente, não foi evidenciada diferença significativa na taxa de recidiva clínica (RR = 0,96; IC95% 0,77 a 1,2), com apenas 20% em cada grupo mantendo a remissão<sup>1,6</sup>(A).

### RECOMENDAÇÕES:

**Não existe evidência para sustentar o uso da ciclosporina e do tacrolimus na indução e manutenção da remissão em pacientes com doença de Crohn ativa. (A)**

## Tracolumus na DC fistulizante

Em um ECR foi avaliado o uso do tacrolimus oral em 48 pacientes com DC e fístulas enterocutâneas ou perianais ativas (42 com fístulas perianais), não responsivas ao uso de antibióticos. Os pacientes foram randomizados para uso de tacrolimus oral (0,2 mg/kg/dia), ajustado para níveis séricos de 10 a 20 ng/ml ou placebo, durante 10 semanas. Foram permitidas doses estáveis de corticóides, imunossupressores, aminossalicilatos e antibióticos orais. Houve melhora clínica das fístulas (fechamento  $\geq 50$  ou manutenção do fechamento  $> 4$  semanas) em 43% dos pacientes em uso de tacrolimus vs. 8% do grupo placebo (RR para não melhora = 0,64; IC95% 0,44 a 0,92;  $p=0,004$ ; NNT = 3), no entanto não houve diferença significativa em relação ao fechamento completo e mantido das fístulas por mais de 4 semanas de acompanhamento (10% vs. 8%). A associação com as tiopurinas ou infliximabe (IFX), não influenciou a resposta clínica. O pequeno número de pacientes com fístulas enterocutâneas impossibilitou uma avaliação da eficácia da medicação nesta condição. Portanto, o tacrolimus oral induz melhora na drenagem das fístulas, mas não promove sua cicatrização<sup>7</sup>(A). A nefrotoxicidade ocorreu com maior frequência em pacientes tratados com tacrolimus ( $p=0,008$ ). Outros eventos adversos mais comuns no grupo tacrolimus foram: cefaléia ( $p = 0,01$ ), insônia ( $p=0,006$ ), câimbra nos membros inferiores ( $p=0,01$ ), parestesias ( $p<0,001$ ) e tremores ( $p=0,006$ )<sup>7</sup>(A).

## Tracolumus na DC luminal

O uso do tacrolimus oral na DC grave e refratária aos agentes anti-TNF- $\alpha$ , foi avaliado em um estudo retrospectivo que incluiu 24 pacientes, dos quais 37% eram corticodependentes ou corticorefratários, tratados por 4 meses (mediana). A resposta foi definida como melhora após pelo menos 7 dias de tratamento de um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas: frequência do movimento intestinal, débito da fístula, sangramento retal, dor abdominal, manifestações extra-intestinais ou bem-estar. A remissão foi considerada nos casos de: < 3 evacuações/dia; ausência de sangramento retal, dor abdominal ou manifestações extraintestinais e aumento do bem-estar. As taxas de resposta e de remissão livre de corticoides foram de 67% e 21%, respectivamente, e durou em média quatro meses. Aproximadamente 42% dos pacientes interromperam a corticoterapia e 54% necessitaram de cirurgia, cerca de 10 meses após o início do tacrolimus. Pacientes com níveis séricos entre 10 a 15 ng/ml apresentaram as maiores taxas de resposta (86%) e remissão (57%). A taxa de eventos adversos foi de 75% e não houve efeitos colaterais irreversíveis ou morte atribuíveis ao tacrolimus no acompanhamento médio de 56 meses<sup>8</sup>(C).

O tacrolimus tópico 1 mg/g (1 g - duas vezes / dia) durante 12 semanas comparado com placebo foi avaliado em um ECR que incluiu 19 pacientes com DC perianal (12 com fístulas e 7 com ulceração). Foi permitida terapia oral concomitante com aminossalicilatos, corticóides, metotrexate, azatioprina ou 6-MP e 6 pacientes tinham recebido terapia com infliximabe. Os dados foram analisados em 16 e 24 semanas. Em três dos 4 pacientes com ulceração perianal tratados com tacrolimus tópico apresentaram melhora segundo a avaliação do médico assistente, não havendo esta resposta em nenhum dos 3 pacientes do grupo placebo. O tacrolimus tópico não mostrou benefício nos pacientes com fistula perianal. Dois pacientes tratados com tacrolimus desenvolveram abscessos perianais após uma melhora na drenagem das fístulas <sup>9</sup>(B).

Os eventos adversos foram infrequentes e leves. Uma grande limitação deste estudo é o pequeno tamanho amostral, comprometendo a análise final dos dados e interpretação dos resultados <sup>9</sup>(B).

Uma série de casos que incluiu 20 pacientes com DC cutânea avaliou o uso do tacrolimus pomada 0,1% nas áreas afetadas 1x/dia durante 3 meses (dose total máxima de 90 g). Dezesete pacientes completaram 3 meses de terapia e 15 apresentaram melhora em uma escala de gravidade preparada para este estudo e não validada. Na avaliação de 3 meses, 4 pacientes apresentaram melhora acentuada (51 a 75%), 10 melhora leve (1 a 25%) ou moderada (25 a 50%) e um foi retirado do estudo. Dez pacientes apresentaram recidiva entre 3 - 9 dias após o término do tratamento, sendo excluídos do estudo. Os pacientes que apresentaram recidiva tardia (após 12 semanas) tiveram a opção de continuar no estudo com uso tópico de tacrolimus 0,1% por até 12 meses. Os pacientes com lesão perianal foram os que responderam melhor à terapia, embora apenas 2 deles tenham apresentado remissão. As queixas mais frequentes com o uso tópico do tacrolimus foram irritação local, com ardência e prurido. A absorção sistêmica não foi detectada em nenhum dos pacientes ao longo do estudo<sup>10</sup>(C).

Uma revisão sistemática para avaliação do uso do tacrolimus na DC incluiu onze estudos, sendo dois ECRs<sup>7</sup>(A),<sup>8</sup>(C) e nove séries de casos, totalizando 163 pacientes com DC, dos quais 127 receberam tacrolimus (102 pacientes por via oral / intravenoso e 25 tópica). Em pacientes com DC luminal, a taxa agrupada de remissão e resposta clínica com tacrolimus foi de 44,3% (7%-69%) e 37,1% (14%-57%), respectivamente. Quanto a doença perianal a taxa agrupada de remissão e resposta foi de 28,6% (0%-64%) e 38,8% (0%-57%), respectivamente. Os dados combinados dos dois estudos<sup>9,12</sup>(B) com tacrolimus tópico (n=14) demonstraram que 35,7% dos pacientes obtiveram remissão e 28,6% resposta parcial<sup>11</sup>(C).



## **RECOMENDAÇÕES:**

**O tacrolimus oral, em concentração sanguínea mínima média de 10 a 15 ng/ml, pode ser usado como terapia na DC grave e refratária aos agentes anti-TNF. (A)**

**O tacrolimus tópico pode ser recomendado em pacientes com úlceras perianais por doença de Crohn. (B)**

**O tacrolimus pode ser efetivo na doença de Crohn fistulizante perianal refratária a terapia anti-TNF. (B)**

**A taxa de recorrência tende a aumentar com a passagem do tempo em pacientes com DC, podendo eventualmente requerer múltiplas ressecções, aumentando o risco de síndrome do intestino curto com as morbidades metabólicas associadas. (D)**

---

## REFERÊNCIAS

---

1. Stange EF, Modigliani R, Peña AS, Wood AJ, Feutren G, Smith PR. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. *Gastroenterology* 1995; 109(3):774-82. [PMID: 7657105]
2. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, Lauritsen K, de Muckadell OS, Williams N et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N Engl J Med* 1989 28; 321(13):845-50. [PMID: 2671739]
3. Feagan BG, McDonald JW, Rochon J, Laupacis A, Fedorak RN, Kinnear D et al. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N Engl J Med* 1994 30; 330(26):1846-51. [PMID: 8196727]
4. Jewell DP, Lennard-Jones JE, Lowes J, Dalton HR, Shaffer JL, Littlewood A. Oral cyclosporin for chronic active Crohn's disease: A multicentre controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994 issue: 6;6:499-505.
5. McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, Macdonald JK. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 18; (2):CD000297. [PMID: 15846602]
6. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(4):630-42. [PMID: 21407186]
7. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125(2):380-8. [PMID: 12891539]
8. Gerich ME, Pardi DS, Bruining DH, Kammer PP, Becker BD, Tremaine WT. Tacrolimus salvage in anti-tumor necrosis factor antibody treatment-refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(6):1107-11. [PMID: 23518805]
9. Hart AL, Plamondon S, Kamm MA. Topical tacrolimus in the treatment of perianal Crohn's disease: exploratory randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(3):245-53. [PMID: 17206671]
10. Rice SA, Woo PN, El-Omar E, Keenan RA, Ormerod AD. Topical tacrolimus 0.1% ointment for treatment of cutaneous Crohn's Disease. *BMC Res Notes* 2013 18; 6:19. doi: 10.1186/1756-0500-6-19. [PMID: 23331739]
11. McSharry K, Dalzell AM, Leiper K, El-Matary W. Systematic review: the role of tacrolimus in the management of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(11-12):1282-94. [PMID: 21999607]

- 12.** Casson DH, Eltumi M, Tomlin S, Walker-Smith JA, Murch SH. Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perineal Crohn's disease. *Gut* 2000; 47(3):436-40 [PMID: 10940284]Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
- 13.** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
- 14.** Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
- 15.** Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
- 16.** Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: [http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old\\_levels.Htm](http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.Htm)

---

## ANEXO I

---

### 1. Dúvida Clínica

Os inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) são eficazes e seguros no tratamento da Doença de Crohn?

### 2. Pergunta Estruturada

P: Doença de Crohn
I: Ciclosporina ou Tacrolimus
C: Outras modalidades de tratamento
O: Evolução clínica

**Tabela 1** – Componentes do PICO

### 3. Estratégia de Busca de Evidência

#1 – (Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohns Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis)

#2 - (Immunosuppressive Agents OR Calcineurin OR Calcineurin Inhibitors OR Calcineurin Antagonists OR Calcineurin Blockers OR Cyclosporine OR Ciclosporin OR Tacrolimus OR Cyclosporins)

#3 - (Therapy/narrow [filter] OR Prognosis/narrow [filter] OR Comparative study OR Comparative studies)

(Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohns Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis) AND (Immunosuppressive Agents OR Calcineurin OR Calcineurin Inhibitors OR Calcineurin Antagonists OR Calcineurin Blockers OR Cyclosporine OR Ciclosporin OR Tacrolimus OR Cyclosporins) AND (Therapy/narrow [filter] OR Prognosis/narrow [filter] OR Comparative study OR Comparative studies)

#### 4. Trabalhos Recuperados

A obtenção da evidência a ser utilizada seguiu as etapas de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.

As bases de informação científica consultadas foram Medline via Pubmed, Central e Lilacs via BVS, EMBASE e CINAHL via EBSCO. Busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados, foi realizada.

<b>BASE DE INFORMAÇÃO</b>	<b>NÚMERO DE TRABALHOS</b>
<b>Primária</b>	
PubMed-Medline	<b>607</b>

**Tabela 2** – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica em 08/2017

#### 5. Critérios de inclusão dos trabalhos selecionados

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida por dois pesquisadores com habilidade na elaboração de revisões sistematizadas, de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, e descritos, nos componentes do PICO, separando-se, por fim, os trabalhos com potencial relevância.

### **5.1 Segundo os desenhos de estudo**

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos da seleção. Revisões sistemáticas e meta-análises foram utilizadas com o princípio de recuperação de referências que porventura haviam sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Foram incluídas revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs) e/ou estudos comparativos observacionais. A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (escores) discriminatórios JADAD<sup>13</sup> e GRADE<sup>14</sup> para os ECRs.

### **5.2 Idioma**

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

### **5.3 Segundo a publicação**

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

## **6. Método de avaliação crítica**

Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 3). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD<sup>13</sup>, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE<sup>14</sup> (evidência forte ou moderada).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 4), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE<sup>15</sup>, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

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

**Tabela 3** - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

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

**Tabela 4** - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

## 7. Exposição dos resultados

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

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (tabela 5).

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

**Tabela 5** - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

## 8. Recomendações

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

O grau de recomendação a ser utilizado advém diretamente da força disponível dos estudos incluídos segundo Oxford<sup>16</sup>, e da utilização do sistema GRADE<sup>14</sup>.



## 9. Conflito de interesse

**Cyrla Zaltman** -Apoio científico: Abbvie, Janssen, UCB, Takeda, Pesquisa Clínica- Abbvie, Janssen, Takeda. UCB, Ferring; Palestrante- Abbvie, Janssen, UCB; Advisory board – Abbvie, UCB, Janssen;

**Heda Amarante:** Apoio científico: Abbvie, Janssen, Takeda, UCB , Ferring e Pfizer. Pesquisa clínica: Abbvie, Janssen, Takeda;

**Marta Machado Brenner** – Apoio científico-Janssen, abbvie, UCB; Palestrante-UCB, Takeda, Janssen, Abbvie; Advisory board- Janssen, UCB;

**Marcia Henriques Magalhães Costa-** Apoio científico: Abbvie, Janssen, UCB, Takeda; Palestrante- Abbvie, Janssen, UCB;

**Cristina Flores-** Apoio científico-Janssen, Abbvie, Takeda ; Palestrante: Janssen, Abbvie, Takeda e UCB ;Advisory board- Janssen;

**Raquel Franco Leal-** Apoio científico: Abbvie, Takeda;

**Genoile Santana-** Apoio científico - Abbvie, Ferring, Janssen, Pfizer, Takeda, UCB; Pesquisa clínica- Sanofi, Takeda; Palestrante- Abbvie, Janssen, Takeda, UCB; Advisory board - Janssen, Pfizer, UCB;

**Marco Antonio Zeroncio-** Apoio científico - Abbvie, Ferring, Janssen, Pfizer, Takeda, UCB; Palestrante- Abbvie, Janssen, Takeda, UCB; Advisory board - Janssen, Pfizer, UCB, Takeda, Abbvie

## 10. Declaração final

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



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES