DOENÇA DE CROHN

TRATAMENTO COM CORTICOSTEROIDES

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: 28 DE NOVEMBRO DE 2017.

*** ESTA DIRETRIZ SUBSTITUI A VERSÃO ANTERIOR DESENVOLVIDA EM 2016.**

A doença de Crohn (DC) é um processo inflamatório transmural idiopático crônico que envolve o trato gastrointestinal. 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 corticosteroides. Para isso foi realizada uma revisão sistemática da literatura, com os descritores de acordo com o PICO: DOENÇA DE CROHN, CORTICOESTERÓIDE, BENEFICIO, DANO. Feita sem restrição de período, na base de dados MEDLINE, foram encontrados 461 estudos , sendo que 27 foram selecionados para responder à dúvida clínica. Os detalhes da metodologia e dos resultados dessa diretriz estão expostos no ANEXO I.

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é um processo inflamatório transmural idiopático crônico que envolve o trato gastrointestinal, frequentemente caracterizado por períodos de remissão clínica, alternados com episódios de doença ativa e sintomática[1]. O tratamento clínico da DC tem como metas principais o rápido controle inicial do processo inflamatório (indução da remissão) e a conservação deste controle no longo prazo (manutenção da remissão)[2].

Os corticosteroides modulam a resposta imune ao interagir com os receptores de glicocorticoides nos núcleos celulares. As principais funções dos corticosteroides incluem a interferência na expressão da molécula de adesão e posterior prevenção da migração de células inflamatórias para o trato gastrointestinal[3]. Os corticosteroides minimizam a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e IL-6, fator nuclear kappa B (NFKB) e fator de necrose tumoral (TNF)[4]. Os corticosteroides podem ser administrados por via oral (prednisona, prednisolona, budesonida), retal (acetato de cortisona e budesonida), ou parenteral (metilprednisolona, hidrocortisona ou dexametasona).

RESULTADOS

Qual o papel (benefício e dano) dos corticosteroides no tratamento da Doença de Crohn?

Indução da remissão

A budesonida, na dose de 9 mg/ dia, é o tratamento de eleição para indução da remissão clínica (*Crohn's Disease Activity Index* [CDAI] escore ≤ 150) na DC ativa leve, localizada na região ileocecal, sendo superior ao placebo (risco relativo (RR) 1,93, IC 95%: 1,37-2,73; análise de 3 ECRs com um total de 379 pacientes adultos). Embora seja inferior aos esteroides convencionais (RR 0,85; IC 95%: 0,75-0,97; análise de 8 ECRs com 750 adultos ou crianças), especialmente na presença de doença grave (CDAI > 300) (RR 0,52, IC 95% 0,28-0,95), tem menos efeitos colaterais (RR 0,64, IC 95% 0,54-0,76; análise de 6 ECRs com 703 adultos ou crianças) [5]**(A)**. Aproximadamente 50-60% dos pacientes com DC ileocecal leve obtêm remissão em 8 semanas com budesonida [6-10]**(A)**.

Um ECR mostrou que a budesonida de liberação ileal controlada na dose de 9 mg / dia (dose única) é mais eficaz que a mesalazina de liberação prolongada 4 g/dia (2 g 2 vezes ao dia) na indução de remissão na doença de Crohn ativa íleocecal (remissão na 16ª semana de 62% vs. 36%; p = 0,001, número necessário para tratar [NNT] = 4) [11]**(A)**.

Outro ECR mostrou que a budesonida de liberação PH dependente (9 mg / dia) equivale a mesalazina (4 g / dia) na DC ileocecal leve, o que poderia sugerir um papel para a droga nesta condição (remissão clínica em 69,5% vs. 62,1% [não significativa, IC 95% para diferença absoluta -4,6% a + 18%]) [12]**(B)**.

Uma meta-análise Bayesiana em rede (25 ECRs) recente mostrou que a budesonida 9 mg/dia foi superior ao placebo na indução da remissão na DC ativa leve ou moderada [odds ratio (OR), 2,93; Intervalo de credibilidade de 95% (ICr), 1,52-5,39. Nenhuma outra comparação (ou seja, doses diferentes de mesalazina x placebo ou budesonida, para indução da remissão) atingiu significância estatística [13]**(A)**.

Assim, a budesonida na dose de 9 mg/dia é recomendada para uso como terapia primária em pacientes com DC ativa leve a moderada que têm doença localizada no íleo e/ou no cólon direito.

Os corticosteroides sistêmicos convencionais (prednisona, prednisolona, metilprednisolona) são altamente eficazes, mas apresentam maior risco de efeitos colaterais na comparação com a budesonida [5]**(A)**.

Uma revisão sistemática composta por 8 ECRs avaliando corticosteroides sistêmicos na indução da remissão em pacientes com DC ativa, com limitações metodológicas, comparou corticosteroide com placebo em 2 ECRs e com derivados de ácido aminossalicílico (5-ASA) em 6 ECRs. Na comparação com placebo, os corticosteroides sistêmicos aumentaram a frequência de indução de remissão na análise de 2 ECRs (267 pacientes; RR = 1,99, IC 95% 1,51-2,64; NNT 2-7; com remissão de 31% no grupo placebo). Houve um número maior número de pacientes excluídos devido aos efeitos adversos dos corticosteroides sistêmicos na análise de 2 ECRs, porém não estatisticamente significativo (267 pacientes; RR 4,57, IC 95% 0,75-27,83. Comparando corticosteroide sistêmicos com derivados de 5-ASA, houve maior frequência de indução da remissão na análise de 3 ECRs (N=322 pacientes com seguimento superior a 15 semanas (RR = 1,65; IC 95% 1,33-2,03; NNT 3-8) [14]**(A)**

Faltam estudos adequados avaliando diferentes esquemas terapêuticos com corticosteroides na DC. A prednisona é geralmente utilizada na dose de 0,5−0,75 mg/kg (ou 40-60 mg/dia em dose única pela manhã) por um período de 7-28 dias. Doses maiores que 60 mg/dia não são recomendadas para adultos. Doses maiores que 40 mg/dia estão relacionadas com pequeno benefício clínico, porém, acompanhadas de aumento significativo de efeitos adversos. O desmame deve ser iniciado tão logo ocorra uma evidente resposta clínica (por exemplo, 5-10 mg/semana até 20 mg e depois 2,5-5 mg/semana, até a interrupção da terapia) [4,15,16]**(D)**. A resposta aos corticosteroides é definida em vários estudos como melhora clínica após o tratamento com corticosteroides orais em alta dose (40-60 mg de prednisona / dia) dentro de 30 dias, ou melhora clínica após o tratamento com corticosteroides parenterais em doses elevadas dentro de 7-10 dias [17]**(D)**,[18]**(C)**.

Por outro lado, os pacientes que não respondem aos corticosteroides dentro desse prazo são definidos como corticorefratários ou corticoresistentes [17]**(D)**. Pacientes que são incapazes de reduzir os corticoides abaixo do equivalente a 10 mg/dia de prednisolona (ou budesonida abaixo de 3mg/ dia) dentro de 3 meses após o início sem que haja recorrência dos sintomas, ou que têm uma recaída dentro de 3 meses após parar os corticoides, são definidos como corticodependentes [15]**(D)**

O tratamento inicial da DC ileal grave inclui prednisolona ou corticoterapia parenteral (hidrocortisona) equivalente a 40-60 mg/dia de prednisona em dose dividida ou em infusão contínua [15,16]**(D)**.

Os corticosteroides sistêmicos, como a prednisolona ou equivalente, são eficazes, no tratamento da DC colônica ativa [19,20](**A**).

O fator inflamatório e o nível de má absorção são maiores nos casos de comprometimento extenso (> 100cm) do que na doença localizada do intestino delgado. Nesta situação, o tratamento com corticosteroides sistêmicos e a introdução precoce de imunomoduladores são considerados apropriados [15]**(D)**.

A DC leve esofágica ou gastroduodenal pode ser tratada apenas com inibidor da bomba de prótons. Doença grave ou refratária requer corticosteroides sistêmicos adicionais ou uma estratégia baseada em agentes anti TNF [15]**(D).**

Os corticosteroides não são eficazes no tratamento de pacientes com DC e fístulas perianais [16]**(D).**

RECOMENDAÇÃO:

A budesonida na dose de 9 mg ao dia é recomendada para uso como terapia primária em pacientes com DC ativa leve a moderada que têm doença localizada no íleo e / ou no cólon direito. (A)

Tratamento com budesonida ou 5-ASA não está indicado para apresentações ou exacerbações graves da DC. (A)

O tratamento inicial da DC ileal grave inclui corticoides orais (prednisolona ou prednisona), ou corticoterapia parenteral (hidrocortisona) equivalente a 40-60 mg/dia de prednisona. (D)

Os corticosteroides sistêmicos, como a prednisolona ou equivalente, são eficazes, na indução de remissão clínica na DC colônica ativa. (A)

Na DC extensa do intestino delgado, o tratamento com corticosteroides sistêmicos e a introdução precoce de imunomoduladores concomitantes são considerados apropriados. (D)

A DC leve esofágica ou gastroduodenal pode ser tratada apenas com um inibidor da bomba de prótons. Doença grave ou refratária requer corticosteroides sistêmicos adicionais, imunossupressores ou, ainda, uma estratégia baseada em anti-TNF. (D)

Os corticosteroides não são eficazes no tratamento de pacientes com DC perianal. (D)

Manutenção da remissão

A exposição aos corticosteroides deve ser minimizada, embora seja o suporte principal para o tratamento inicial da doença ativa [15]**(D)**.

Uma metanálise avaliando corticosteroides sistêmicos convencionais, como a prednisolona, na manutenção da remissão clínica, incluindo 3 estudos e 403 pacientes não mostrou diferença significativa entre corticosteroides e placebo após 6, 12 ou 24 meses [21]**(A)**.

Outras duas revisões sistemáticas com metanálise [13,22]**(A)** avaliaram o uso da budesonida (6 mg/dia) na manutenção da remissão clínica e confirmam a conclusão de que "os benefícios modestos em termos de menores escores CDAI e maior tempo para recidiva são compensados por maiores taxas de eventos adversos relacionados ao tratamento" [15]**(D)**. Portanto, o uso prolongado de corticosteroides deve ser evitado e a introdução de imunossupressores, como azatioprina ou 6-mercaptpurina, deve ser favorecida [23-25]**(A)**.

Após a ressecção ileocólica, as drogas que não são eficazes para reduzir a probabilidade de recorrência sintomática incluem os corticosteroides sistêmicos e a budesonida 6 mg / dia [16]**(D)**

RECOMENDAÇÕES

Os corticosteroides não são recomendados no tratamento de manutenção da remissão da DC. (A)

REFERÊNCIAS

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology. 2011;140:1785-94. PMID: 21530745
2. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:1042-50.e2. PMID: 24036054
3. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011; 106:590-9; quiz 600. PMID: 21407179
4. Vavricka SR, Schoepfer AM, Scharl M, Rogler G. Steroid use in Crohn's disease. Drugs 2014; 74(3):313-24. PMID: 24532122
5. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2015;6:CD000296. PMID: 26039678
6. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. N Engl J Med 1994;331:836-41. PMID: 8078529 A
7. Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. N Engl J Med 1994;331:842-5. PMID: 8078530 A
8. Gross V, Andus T, Caesar I, Bischoff SC, Lochs H, Tromm A, rt al. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:905-9. PMID: 8889459 A
9. Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. Gut. 1997;41:209-14. PMID: 9301500 A
10. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, Abramovitch D, Sternberg A, Leichtmann G, et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. Gastroenterology. 1998;115:835-40. PMID: 9753485 A
11. Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. N Engl J Med 1998;339:370-4. PMID: 9691103
12. Tromm A, Bunganič I, Tomsová E, Tulassay Z, Lukáš M, Kykal J, et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. Gastroenterology 2011;140:425-434.e1; quiz e13-4. PMID: 21070781
13. Moja L, Danese S, Fiorino G, Del Giovane C, Bonovas S. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalazine (mesalamine) for Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:1055-65. PMID: 25864873
14. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2008;2:CD006792. PMID: 18425970

15. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis 2017;11:3-25. PMID: 27660341

16. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2009;104:465-83; quiz 464, 484. PMID: 19174807

17. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis 2010;4:28-62. PMID: 21122489

18. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. Gut 1994;35:360-2. PMID: 8150347

19. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Becktel JM, Best WR, Kern F Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. Gastroenterology 1979;77:847-69. PMID: 38176

20. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. Gastroenterology 1984;86:249-66. PMID: 6140202

21. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2003:CD000301. PMID: 14583917

22. Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH, Griffiths AM, et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2014;8:CD002913. PMID: 25141071

23. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6 mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. Ann Intern Med 1995;123:132-42. PMID: 7778826

24. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2000;:CD000545. PMID: 10796557

25. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD000067. PMID: 10796482

26. 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

27. 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.

28. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. J Evid Based Med 2013; 6:50-4.

29. 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.

30. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol 2009; 62:1013-20. PMID: 19230606 (http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php)

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual o papel (benefício e dano) dos corticosteroides no tratamento da Doença de Crohn?

2. Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade aplicados à seleção dos estudos foram os estudos que atendessem ao P.I.C.O. (Paciente; Intervenção ou Indicador; Comparação; Outcome), com restrição de idioma (Português, Inglês, Espanhol) e que apresentassem texto completo ou resumo disponível.

3. Busca de Artigos

3.1. Bases de Dados

A base de informação científica consultada foi Medline (via PubMed) e em referências dos estudos selecionados.

3.2. Identificação de descritores

P	Doença de Crohn
I	Corticosteroide
C	
O	beneficio ou dano

3.3. Estratégia de Pesquisa

#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 - (Adrenal Cortex Hormones OR Steroids OR Cortisone OR Hydrocortisone OR Prednisone OR Prednisolone OR Methylprednisolone OR Dexamethasone OR Budesonide OR Betamethasone OR Beclomethasone OR Fluticasone)

#3 - Random*

(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 (Adrenal Cortex Hormones OR Steroids OR Cortisone OR Hydrocortisone OR Prednisone OR Prednisolone OR Methylprednisolone OR Dexamethasone OR Budesonide OR Betamethasone OR Beclomethasone OR Fluticasone) AND Random*

4. Avaliação Crítica

4.1. Relevância – importância clínica

Essa diretriz foi preparada por meio de uma pergunta clinicamente relevante a fim de reunir informações em medicina para padronizar a conduta e ajudar na tomada de decisões durante o uso dos corticosteroides no tratamento da Doença de Crohn.

4.2. Confiabilidade – Validade interna

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

Além dos estudos recuperados a partir da estratégia, foram considerados os trabalhos presentes nas referências dos trabalhos selecionados.

4.3. Aplicação dos resultados – Validade externa

O nível de Evidência Científica foi classificado por tipo de estudo segundo Oxford[26] (**tabela 01**).

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

Tabela 01: Grau de recomendação e força de evidência

A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (escores) discriminatórios: JADAD[27] e GRADE[28] para Ensaios Clínicos Randomizados e New Castle Otawa Scale[29] para estudos observacionais.

A evidência selecionada definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR) foi submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (**Tabela 2**) e considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta foi submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (**Tabela 3**), permitindo a classificação do estudo, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

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

Tabela 2 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

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

Tabela 3 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

A AMSTAR[30] foi utilizada para avaliar a qualidade das revisões sistemáticas. Esta ferramenta fornece uma classificação de qualidade global em uma escala de 0 a 11, onde 11 representa uma revisão da mais alta qualidade. Foram determinadas categorias de qualidade, como se segue: baixa (escala de 0 a 3), média (pontuação 4 a 7), e alta (pontuação de 8 a 11). RSs de baixa e média qualidade foram excluídas.

5. Método de Extração e Analise 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 4**).

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

Tabela 4 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

6. Resultados

Trabalhos recuperados (10/09/2017)

BASE DE INFORMAÇÃO	**NÚMERO DE TRABALHOS**
Primária	
PubMed-Medline	**461**

Tabela 5 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica

7. Aplicação da evidencia – Recomendação

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

A evidência disponível seguirá alguns princípios de exposição:

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

Terá a sua força estimada (Oxford[26]/GRADE[28]) em 1b e 1c (graus A) ou forte e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca, prevalecendo a evidência disponível de maior força.

8. Conflito de interesse

Cyrla Zaltman -Apoio científico: Abbvie, Janssen, UCB, Takeda Pesquisa Clinica- Abbvie, Janssen, Takeda. UCB, Ferring; Palestrante- Abbvie, Janssen, UCB; Advisory board – Abbvie, UCB, Janssen; **Heda Amarante**: Apoio cientifico: Abbvie, Janssen, Takeda, UCB , Ferring e Pfizer. Pesquisa clínica: Abbvie, Janssen, Takeda; **Marta Machado Brenner –** Apoio cientifico-Janssen, abbvie, UCB; Palestrante-UCB, Takeda, Janssen, Abbvie; Advisory board- Janssen, UCB; **Marcia Henriques Magalhães Costa**- Apoio cientifico: Abbvie, Janssen, UCB, Takeda; Palestrante- Abbvie, Janssen, UCB; **Cristina Flores**- Apoio cientifico-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 clinica- 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

9. Declaração final

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

AMB

Associação Médica Brasileira

APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES