



DOENÇA DE CROHN
TRATAMENTO COM PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E
SIMBIÓTICOS

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: 25 DE NOVEMBRO DE 2017.

O MICROBIOTA INTESTINAL É O CONJUNTO DOS MICRORGANISMOS QUE EXISTEM NO INTESTINO HUMANO. PROBIÓTICOS SÃO ORGANISMOS VIVOS QUE, QUANDO ADMINISTRADOS EM QUANTIDADES ADEQUADAS, CONFEREM BENEFÍCIO À SAÚDE DO HOSPEDEIRO. PREBIÓTICOS SÃO CONSIDERADOS INGREDIENTES NUTRICIONAIS NÃO DIGERÍVEIS QUE AFETAM BENEFICAMENTE O HOSPEDEIRO ESTIMULANDO SELETIVAMENTE O CRESCIMENTO E ATIVIDADE DE UMA OU MAIS BACTÉRIAS BENÉFICAS DO CÓLON, MELHORANDO A SAÚDE DO SEU HOSPEDEIRO E OS SIMBIÓTICOS OS SIMBIÓTICOS SÃO PRODUTOS ALIMENTARES QUE COMBINAM PROBIÓTICOS E PREBIÓTICOS. 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 PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, COM OS DESCRITORES DE ACORDO COM O PICO^{1,2}. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, FORAM ENCONTRADOS 105 TRABALHOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA, SENDO UTILIZADOS 18 DESTES. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

O microbiota intestinal é o conjunto dos microrganismos que existem no intestino humano. O microbioma intestinal diz respeito ao genoma desses microrganismos. Estes microrganismos estabelecem com o hospedeiro uma relação de mutualismo, em que ambos contribuem e beneficiam.

Como uma maior visão sobre a influência da microbiota intestinal, na resposta imune do hospedeiro é adquirida, há uma necessidade de explorar maneiras de manipular a microbiota ou sua função para modular a resposta imune do hospedeiro e restaurar a saúde. Houve muitas tentativas de moldar a população microbiana intestinal com prebióticos e probióticos em pacientes com DC³.

Os probióticos são definidos como "microrganismos vivos ou atenuados, que quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro", de acordo com um consenso da *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (2001)⁴.

O uso dos probióticos tem sido proposto com a finalidade de proporcionar benefícios para a saúde humana há muito tempo, porém, nos últimos anos houve um interesse crescente para a sua utilização na Doença Inflamatória Intestinal (DII), devido ao papel do microbioma na sua patogênese⁵. Alguns probióticos parecem ter propriedades anti-inflamatórias⁶, ou a capacidade de modular a hipersensibilidade visceral^{7,8}.

Vários estudos foram realizados sobre a utilização de agentes probióticos como terapia adjuvante no tratamento da colite ulcerativa e na Doença de Crohn (DC). As abordagens de tratamento para estas condições podem ser divididas em tratamento durante a fase aguda (terapia de indução) e tratamento para controle em longo prazo dos sintomas (terapia de manutenção).

Os prebióticos são substâncias de alimentos que permanecem não digeridas e que podem estimular o crescimento ou a atividade das bactérias, que também são benéficas para a saúde humana. Embora não exista um consenso formal sobre a definição específica de prebióticos, eles incluem os frutooligosacarídeos (FOS) e inulina. Os simbióticos são combinações de prebióticos e probióticos, com uma ação potencialmente sinérgica.

RESULTADOS

PROBIÓTICOS

Uma revisão sistemática com meta-análise⁹(**A**) recente, de alta qualidade (escore AMSTAR [0 a 11, onde 11 representa a mais alta qualidade] = 10), incluiu apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs) que não combinaram dados de estudos avaliando a eficácia de probióticos e simbióticos ou dados de estudos que agruparam pacientes adultos e pediátricos. Foram incluídos ECRs com pacientes adultos (>90% maiores de 16 anos) portadores de doença inflamatória intestinal (DII) confirmada por endoscopia, histologia ou radiologia, comparando probióticos com 5-aminossalicilatos (5-ASAs) ou placebo. Foi avaliada a eficácia global dos probióticos, em pacientes com DII, na indução da remissão na retocolite ulcerativa (RCU) e DC ativas, manutenção da remissão na RCU ou DC quiescentes e na prevenção de recaídas no pós-operatório da DC (desfechos primários). A incidência de eventos adversos que ocorre como resultado da terapia foi considerada como desfecho secundário. Dois estudos avaliaram a eficácia dos probióticos na indução da remissão em DC ativa^{10,11}(**B**); dois a eficácia na prevenção da recaída em DC quiescente^{12,13}(**B**) e quatro a eficácia na prevenção da recaída da DC após ressecção cirúrgica¹⁶(**A**)^{14,15,17}(**B**).

Eficácia dos probióticos na indução da remissão na DC ativa

Dois ECRs, totalizando 37 pacientes, avaliaram a eficácia dos probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* GG¹⁰(B), *Escherichia coli* Nissle 1917¹¹(B)) versus placebo, para indução da remissão na DC ativa^{10,11}(B). Nenhum estudo apresentou baixo risco de viés. Um total de 6 (31,6%) de 19 pacientes randomizados para probióticos não conseguiram remissão, em comparação com 6 (33,3% de 18 que receberam placebo (Risco Relativo (RR) para falha de remissão = 0,99; IC95% 0,57 a 1,72, sem significância estatística). Não houve heterogeneidade entre esses dois estudos ($I^2 = 0\%$), embora o poder para essa detecção fosse baixo, e também poucos estudos para avaliar o viés de publicação.

Apenas um desses dois estudos¹⁰(B) reportou dados de eventos adversos, sendo nenhum nos dois braços de tratamento.

Eficácia dos probióticos na prevenção da recaída em DC quiescente

Apenas dois ECRs^{12,13}(B), nenhum com baixo risco de viés, totalizando 195 pacientes, avaliaram a eficácia de probióticos (*Saccharomyces boulardii*¹², VSL#3¹³) versus placebo na prevenção da recaída em DC quiescente. Um total de 52 (52,0%) de 100 pacientes alocados para probióticos apresentaram uma recaída da atividade da doença, em comparação com 50 (52,6%) de 95 que receberam placebo (RR de recaída da atividade da doença = 1,03; IC95% = 0,70-1,51, sem significância estatística). Não houve heterogeneidade entre esses dois estudos ($I^2 = 27\%$), embora novamente o poder para essa detecção fosse baixo, e poucos estudos para avaliar o viés de publicação.

Apenas um desses ECR¹¹(B) relatou dados de eventos adversos, com 49 (58,3%) de 84 pacientes atribuídos a probióticos com um ou mais eventos adversos, em comparação com 45 (55,6%) de 81 no grupo placebo (RR = 1,05; IC95% 0,80 a 1,37; NNH = não significante [NS]).

Eficácia dos probióticos na prevenção da recaída após uma ressecção cirúrgica na DC

Quatro ECRs controlados com placebo^{14,15,17}(**B**)¹⁶(**A**), em um total de 333 pacientes, avaliaram a eficácia de probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* GG¹⁴, *Lactobacillus johnsonii* LA1^{15,16}, VSL#3¹⁷) versus placebo na prevenção de recaída clínica ou endoscópica da DC, com remissão após ressecção cirúrgica. Um ECR apresentou baixo risco de viés¹⁶. O desfecho recidiva clínica, foi avaliado em três ECRs. No total, 28 (26,7%) de 105 pacientes alocados para terapia com probióticos apresentaram uma recaída clínica da atividade da doença, em comparação com 28 (25,9%) de 108 que receberam placebo (RR de recaída clínica da atividade da doença = 1,06; IC 95% = 0,59-1,92; NNH = NS). Não houve heterogeneidade entre esses três estudos ($I^2 = 37\%$, $p = 0,20$) e, novamente, poucos estudos para avaliar o viés de publicação.

Os quatro ECRs¹⁴⁻¹⁷ avaliaram a eficácia de probióticos na prevenção da recidiva endoscópica da atividade da doença. Todos os ensaios usaram o escore de Rutgeerts para definir recidiva endoscópica¹⁸(**B**), com dados relatados de acordo com pontuações que variaram de 1 a 4. Os probióticos não preveniram a recidiva endoscópica, definida de acordo com o escore de Rutgeerts ≥ 1 , ≥ 2 ou ≥ 3 . Houve heterogeneidade entre os estudos quando um escore de Rutgeerts ≥ 1 foi usado para definir a recidiva endoscópica ($I^2 = 53\%$, $p = 0,10$), mas não houve heterogeneidade nas outras duas análises (≥ 2 $I^2 = 32\%$, $p = 0,22$ e ≥ 3 $I^2 = 0\%$, $p = 0,59$).

Três ECRs^{14,16}(**B**),¹⁷(**A**) relataram dados sobre eventos adversos. No total, 39 (30,2%) de 129 pacientes alocados para terapia com probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* GG¹⁴, *Lactobacillus johnsonii* LA1¹⁶, VSL#3¹⁷) experimentaram pelo menos um evento adverso, em comparação com 52 (38,8%) de 134 do grupo placebo (RR = 0,81; IC95 % = 0,61-1,08; NNT = NS).

PREBIÓTICOS

Um ECR, duplo-cego controlado com placebo avaliou o uso de frutooligossacarídeos (FOS) em pacientes com DC ativa. Foram incluídos adultos com diagnóstico documentado de DC há pelo menos 3 meses e um índice de atividade de DC (CDAI) ≥ 220 , com um marcador adicional de inflamação (elevação da proteína C reativa [PCR] / taxa de sedimentação de eritrócitos / contagem de plaquetas). Os pacientes foram randomizados para receber FOS 15 g / dia (n = 54) ou placebo (n = 49) por 4 semanas. O desfecho primário avaliado foi a resposta clínica na semana 4 (queda no CDAI ≥ 70 pontos), em uma análise por intenção de tratamento (AIT). Houve uma perda de 17% do número total de pacientes no follow up de 4 semanas (FOS 14 [26%] vs placebo 4 [8%]; p = 0.018). Não houve diferença significativa no número de pacientes que alcançaram uma resposta clínica entre os grupos FOS e placebo na análise por intenção de tratamento (RRA = 16,6%; IC95% -0,01 a 0,34; NNT = NS), até 4 semanas¹⁹(**A**). Neste momento, não há evidências para sustentar o uso de prebióticos no tratamento da DC ativa. Estudos adicionais são necessários para explorar se os prebióticos podem ter um papel como terapia adjuvante ou para ajudar a manter a remissão.

SIMBIÓTICOS

Alguns estudos incluíram uma combinação de probióticos e prebióticos no tratamento da DC. Um ECR duplo-cego controlado com placebo, randomizou 35 pacientes adultos com DC ativa (escore no CDAI entre 150 a 450) para *Bifidobacterium longum* (2×10^{11} UFC, duas vezes/dia) e substrato de crescimento com inulina / oligofrutose ("Synergy 1", 6,0 g duas vezes ao dia) [n = 19] ou placebo [n = 16]. O simbiótico / placebo foi tomado imediatamente após o café da manhã e após a refeição noturna para minimizar os efeitos antibacterianos do ácido gástrico no probiótico. Todos os pacientes continuaram em terapia convencional e foram seguidos por 6 meses. O número de pacientes em remissão em cada grupo, conforme avaliado por alterações no CDAI para <150 , ou aqueles com queda no CDAI > 75 a partir da linha de base no grupo simbiótico versus controle, foi considerado desfecho secundário. O grupo simbiótico e o grupo placebo não eram homogêneos, observando-se diferenças prognósticas entre os grupos no início do estudo (níveis de PCR, CDAI e níveis de albumina), o que pode ter interferido nos resultados. Houve também um número significativo de pacientes perdidos no seguimento (quase metade); no entanto, dos pacientes que completaram o estudo, 62% (8 de 13) no braço de tratamento estavam em remissão, em comparação com 45% (5 de 11) no braço placebo. Apesar das grandes limitações deste estudo devido à alta taxa de perda de seguimento (randomizados 35 e perda de 46%, em 6 meses), e diferenças importantes nas características de base entre os grupos, o estudo levanta a questão de "saber se o consumo de simbióticos tem algum papel na doença de Crohn ativa". Faltam outros ECRs avaliando o uso de simbióticos na DC²⁰(B).

RECOMENDAÇÕES:

Os probióticos não são eficazes na indução e manutenção da remissão, em pacientes com doença de Crohn (DC). (B)

Os probióticos não previnem recidiva endoscópica na DC, definida de acordo com o escore de Rutgeerts ≥ 1 , ≥ 2 ou ≥ 3 . (B)

Não há indicação para o uso de probióticos na prevenção da recorrência pós-operatória da DC (A).

Não há evidência para sustentar o uso de prebióticos no tratamento da DC ativa. (A)

Faltam evidências para sustentar o uso de simbióticos na DC ativa. (B)

REFERÊNCIAS

1. Nobre MR, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidencias. Parte I - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2003; 49:445-9.
2. Bernardo WM, Nobre MR, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidencias. Parte II - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2004; 50:104-8.
3. Khanna S, Raffals LE. The Microbiome in Crohn's Disease: Role in Pathogenesis and Role of Microbiome Replacement Therapies. Gastroenterol Clin North Am 2017;46:481-492. PMID: 28838410
4. Schlunt J. Health and Nutrition Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. FAO/WHO 2001
5. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;42:454-75. PMID: 16707966
6. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. Gastroenterology. 2005;128:541-51. PMID: 15765388
7. Kamiya T, Wang L, Forsythe P, Goettsche G, Mao Y, Wang Y, et al. Inhibitory effects of Lactobacillus reuteri on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. Gut 2006;55:191-6. PMID: 16361309
8. Verdú EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, Huang XX, Blennerhassett P, Jackson W, et al. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. Gut 2006;55:182-90. PMID: 16105890
9. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2017;46:389-400. PMID: 28653751
10. Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. Lactobacillus GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. BMC Gastroenterol 2004;4:5. PMID: 15113451
11. Malchow HA. Crohn's disease and Escherichia coli. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? J Clin Gastroenterol. 1997;25:653-8. PMID: 9451682
12. Bourreille A, Cadiot G, Le Dreau G, Laharie D, Beaugerie L, Dupas JL, et al. Saccharomyces boulardii does not prevent relapse of Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:982-7. PMID: 23466709
13. Willert RP, Peddi KK, Ombiga J, et al. T1235 Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of VSL#3 Versus Placebo in the Maintenance of Remission in Crohns Disease. Gastroenterology 2010;138:S-517-S-8.

14. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG. *Gut* 2002;51:405-9. PMID: 12171964
15. Van Gossum A, Dewit O, Louis E, de Hertogh G, Baert F, Fontaine F, et al. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (Lactobacillus johnsonii, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:135-42. PMID: 17206696
16. Marteau P, Lohmann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, et al. Ineffectiveness of Lactobacillus johnsonii LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut* 2006;55:842-7. PMID: 16377775
17. Fedorak RN, Feagan BG, Hotte N, Leddin D, Dieleman LA, Petrunia DM, et al. The probiotic VSL#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:928-35.e2. PMID: 25460016
18. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-63. PMID: 2394349
19. Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Hart AL, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut* 2011;60:923-9. PMID: 21262918
20. Steed H, Macfarlane GT, Blackett KL, Bahrami B, Reynolds N, Walsh SV, et al. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption - a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:872-83. PMID: 20735782
21. 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)
22. 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.
23. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4
24. 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.
25. 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.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual o papel (benefício e dano) dos probióticos, prebióticos e simbióticos no tratamento da doença de Crohn?

2. Pergunta Estruturada

P: Doença de Crohn
I: Probióticos, prebióticos ou simbióticos
C: Outras modalidades de tratamento
O: benefício ou dano

Tabela 1 – Componentes do PICO

3. Estratégia de Busca de Evidência

(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 (Probiotic* OR Prebiotic* OR Synbiotic*) AND Random*

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.

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	105

Tabela 2 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica em 01/10/2017

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). A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando a ferramenta "A Measurement Tool to Assess Reviews" (AMSTAR)²¹ para as RSs e instrumentos (scores) discriminatórios JADAD²² e GRADE²³ 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

A AMSTAR²¹ 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.

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 JADAD²², considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE²³ (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 SCALE²⁴, 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 3 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

Representati- vidade 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)	Comparabili- dade 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 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 Oxford²⁵, e da utilização do sistema GRADE²³.

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