



---

# **RETOCOLITE ULCERATIVA**

## **TRATAMENTO COM INIBIDORES DA CALCINEURINA**

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

Teixeira FV, Damião AOMC, Vilela EG, Vieira A, Parente JML, Chebli JM, Ambrogini O, Saad-Hossne R, Miszputen SJ.

**ELABORAÇÃO: 23 DE SETEMBRO DE 2018.**

---

A COLITE ULCERATIVA É UMA COLITE CRÔNICA DE ORIGEM DESCONHECIDA E OS PACIENTES COM DOENÇA GRAVE DEVEM SER INTERNADOS. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É FORNECER RECOMENDAÇÕES QUANTO À EFICÁCIA E EFETIVIDADE DOS INIBIDORES DA CALCINEURINA NO TRATAMENTO DA RETOCOLITE ULCERATIVA. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, COM OS DESCRITORES DE ACORDO COM O **PICO**: PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA, I DE INDICADOR INIBIDORES DA CALCINEURINA E O DE DESFECHOS BENEFICIO OU DANO. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS **MEDLINE**, FORAM ENCONTRADOS **89** TRABALHOS SENDO UTILIZADOS **18** DESTES PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

---

## **INTRODUÇÃO**

---

A colite ulcerativa é uma colite crônica de origem desconhecida. Os pacientes com doença grave devem ser internados, e os corticosteroides por via intravenosa são a primeira opção de tratamento, com taxa de resposta de aproximadamente de 60%. A não resposta ao tratamento com corticosteroide após 4 a 7 dias, e não existindo indicação cirúrgica, implica na terapia de resgate com ciclosporina, tacrolimus ou infliximabe<sup>1-3</sup>. A ciclosporina pode produzir uma resposta favorável inicial em aproximadamente 80% dos casos.

A ciclosporina é um imunossupressor macrolídeo que inibe a produção de interleucina 2 ativada pelos linfócitos T através de uma via dependente de calcineurina, assim como a síntese de outras citocinas inflamatórias<sup>4</sup>.

O tacrolimus é também um inibidor da calcineurina como a ciclosporina, apresentando um mecanismo de ação similar<sup>1-3</sup>.

---

## RESULTADOS

---

### CICLOSPORINA

Dois estudos estabelecem a eficácia da ciclosporina intravenosa como terapia de resgate em pacientes com colite ulcerativa grave e não respondedores à corticoterapia intravenosa<sup>5,6</sup>(A).

O primeiro inclui 11 pacientes que receberam ciclosporina intravenosa (4 mg / kg / dia, sob infusão contínua) e 9 recebendo placebo. Dois dos 11 pacientes do grupo ciclosporina IV apresentaram falha de resposta à terapia (não indução da remissão), comparado com o total de pacientes do grupo placebo (RR = 0,18; IC95% 0,05 a 0,64). Não houve diferença, com significância estatística, na taxa de colectomia entre o grupo tratamento e placebo, em um seguimento inferior a um mês (3/11 e 4/9; RR = 0,6; IC95% 0,18 a 2,06). Do total dos pacientes do grupo placebo 5 migraram para o grupo ciclosporina IV sendo respondedores a ciclosporina <sup>5</sup>(A).

No segundo, 15 pacientes foram tratados com ciclosporina IV (4 mg/kg/dia, sob infusão contínua) e os outros 5 tratados com metilprednisolona (40 mg/dia). Após o oitavo dia de terapia, cinco dos 15 pacientes do grupo ciclosporina apresentaram falha na indução da remissão, assim como 7/15 do grupo esteroide IV (RR = 0,71; IC95% 0,29 a 1,75), não havendo diferença estatística. A taxa de colectomia ( RR = 1,0; IC95% 0,24 a 4,18) foi semelhante entre os grupos. Em um ano de seguimento 7/9 pacientes respondedores do grupo ciclosporina permaneciam em remissão e 4/8 do grupo esteroide (p > 0,05) <sup>6</sup>(A).

Estudo controlado, randomizado, duplo cego incluiu 73 pacientes para receber diferentes doses de ciclosporina intravenosa (doses de 4 mg/kg/dia- N=38; de 2 mg/kg/dia N=35) e na avaliação da resposta no oitavo dia não houve diferença significativa (83% e 82%, respectivamente; NNT = NS). A taxa de colectomia entre os grupos ,em curto prazo ( 14 dias) foi de 9% e 13%, nos grupos 2 e 4 mg/kg, respectivamente. Portanto, ciclosporina na dose de 2 mg/kg por dia, tornou-se o padrão na prática clínica (menor toxicidade) <sup>7</sup>(A). A monitorização dos níveis séricos de ciclosporina é necessária (150-250ng/mL para o uso de 2 mg/kg/dia e 250-450 ng/mL para 4 mg/kg/dia) <sup>1-3</sup>(D).

A reunião de ensaios clínicos demonstrou taxa de resposta a ciclosporina IV que variou de 76% a 85% <sup>5-7</sup>(A), com um tempo médio de resposta de 4 dias <sup>7</sup>(A).

No que se refere à eficácia em longo prazo várias séries de casos avaliaram a necessidade de colectomia em pacientes tratados com ciclosporina. A resposta inicial a ciclosporina foi observada em 83% de 113 pacientes. ciclosporina sendo a colectomia evitada durante esta internação, porém, 33% destes pacientes necessitaram de colectomia em 1 ano, 54% em tempo médio de 5 anos e 88% em 7 anos <sup>8</sup>(B). Este mesmo estudo mostrou que o uso prévio de azatioprina acarretava menor grau de resposta à ciclosporina. A taxa de colectomia nos pacientes com uso prévio de azatioprina foi de 59% *versus* 31% naqueles que iniciaram azatioprina no momento da resposta à ciclosporina <sup>8</sup>(B). Em contrapartida, a associação com azatioprina, na forma de manutenção, após a remissão com ciclosporina, reduz em 40% a 50% a taxa de colectomia <sup>8</sup>(B).

A ciclosporina não aumenta a taxa de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos à proctocolectomia <sup>9-11</sup>(C).

Os eventos adversos graves (0%-17%) relacionados ao uso da ciclosporina na colite ulcerativa incluem hipertensão, nefrotoxicidade, infecção e convulsões (particularmente em pacientes com hipocolesterolemia ou hipomagnesemia). Os eventos adversos menos graves (31%-51%), porém mais comuns, incluem parestesias, hipertricose, cefaleia, função hepática anormal, hipercalemia e hiperplasia gengival <sup>12</sup>(C). A taxa de mortalidade com o uso da ciclosporina na colite ulcerativa é de aproximadamente 1,8% a 3,5% <sup>12</sup>(C).

A profilaxia do *Pneumocystis jirovecii* (carinii) é recomendável durante os intervalos de imunossupressão tríplice (corticosteroide oral, azatioprina e ciclosporina oral), após o uso de ciclosporina intravenosa <sup>1-3</sup>(D).

Metanálise composta por seis estudos retrospectivos (coorte histórica) analisou os resultados obtidos no tratamento de terapia de resgate em pacientes com RCU grave corticorefratária (N=321), ou seja, com ciclosporina (N=142) ou infliximabe (N=179). Não foi observada diferença na taxa de colectomia entre os grupos aos 3 meses de tratamento (*odds ratio* (OR) = 0,86; IC95% 0,31 a 2,41; p = 0,775) e aos 12 meses (OR = 0,60; IC95% 0,19 a 1,89; p = 0,381). O número de reações adversas (OR = 0,76; IC95% 0,34 a 1,70; p = 0,508) e as complicações pós-operatórias (OR = 1,66; IC95% 0,26 a 10,50; p = 0,591) não foram significativamente diferente entre os grupos<sup>13</sup>(A).

Ensaio clínico (N = 115), sem cegamento, não incluído na metanálise acima, comparando o tratamento com ciclosporina e o com infliximabe, evidenciou não haver diferença entre os tratamentos em relação à eficácia na RCU grave corticorefratária, sendo a resposta clínica no 7º dia de tratamento de cerca de 85% em ambos os grupos (p = 0,50). Não houve diferença também na taxa de colectomia em 3 meses de tratamento (ciclosporina 18% vs infliximabe 21%, p = 0,66) e no número de eventos adversos graves (p = 0,23)<sup>14</sup>(B).

Outro estudo comparativo entre a terapêutica com ciclosporina e com infliximabe incluiu 83 pacientes com RCU grave corticorefratária, sendo 45 no grupo ciclosporina e 38 no grupo infliximabe. A ciclosporina aumentou o risco de colectomia em 20% (NNH = 5; IC95% 2 a 2116) no período até 3 meses e em 21% (NNH = 5; IC95% 2 a 215) até 1 ano <sup>15</sup>(B).

## **RECOMENDAÇÕES**

**Pacientes com retocolite ulcerativa grave não responsiva a corticosteroide e sem indicação cirúrgica são candidatos à terapia de resgate com ciclosporina ou infliximabe. A eficácia de ciclosporina na dose de 2 mg/kg/dia, sob infusão contínua, equivale à de 4 mg/kg/dia. Não existe evidência clara da superioridade de ciclosporina em relação ao infliximabe, sendo ambas factíveis em casos graves de RCU. (A)**

### **EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA**

**A monitorização dos níveis séricos de ciclosporina é necessária (150-250 ng/mL para o uso da dose de 2 mg/kg/dia e 250-450 ng/mL para a dose de 4 mg/kg/dia). (C)**

### **EVIDÊNCIA DE QUALIDADE BAIXA**

**O uso prévio de azatioprina acarreta menor grau de resposta à ciclosporina. A associação com azatioprina, na forma de manutenção, após a indução de remissão com ciclosporina IV, reduz em 40% a 50% a taxa de colectomia.**

**A profilaxia do *Pneumocystis jirovecii* (carinii) é recomendável durante os intervalos de imunossupressão tríplice (corticosteroide oral, azatioprina e ciclosporina oral), após a fase de ciclosporina intravenosa. (B)**

### **EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA**

## TRACOLIMUS

O tacrolimus é também um inibidor da calcineurina com mecanismo de ação semelhante ao da ciclosporina<sup>1-3</sup>(**D**).

O uso do tacrolimus foi avaliado em estudo onde se incluiu em 62 pacientes hospitalizados com RCU moderada a grave corticoefratária, sendo avaliada comparativamente o seu uso ao de placebo durante duas semanas. As taxas de resposta clínica (50% vs 13%;  $p = 0,003$ ), de cicatrização mucosa (44% vs 13%;  $p = 0,012$ ) e de remissão clínica (9% vs 0%;  $p = 0,238$ ) foi superior no grupo tacrolimus quando comparado ao placebo, respectivamente <sup>16</sup>(**A**).

Em outro estudo, 63 pacientes com RCU ativa refratária, foi utilizado tacrolimus em diferentes doses , ou seja, tacrolimus 10-15 ng/mL , tacrolimus 5-10 ng/mL e placebo duas vezes ao dia por 2 semanas. A dose inicial de tacrolimus utilizada foi de 0,025 mg/kg duas vezes ao dia, em seguida, ajustada para manter os níveis sanguíneos preestabelecidos. Comparando a dose de 10-15 ng/mL vs a dose de 5-10 ng/mL vs placebo, foi verificado: escore de atividade da doença melhorou em 68% vs 38,1% vs 10% ( $p < 0,001$  para alta dose de tacrolimus vs placebo; outras comparações não significantes); taxas de remissão clínica em até 2 semanas ocorreu em 20% vs 10,5% vs 5,9% (não significante) e de cicatrização mucosa em até 2 semanas foi de 78,9% vs 44,4% vs 12,5% (não significante)<sup>17</sup>(**B**).

### RECOMENDAÇÕES

**Tacrolimus por via oral pode reduzir a atividade da doença na colite ulcerativa grave refratária a corticoide. (A)**

**EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA**

---

## REFERÊNCIAS

---

1. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380:1606-19. PMID: 22914296.
2. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6:991-1030. PMID: 23040451.
3. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:501-23; quiz 524. PMID: 20068560.
4. Gerber, D.A, Bonham, C.A, and Thomson, A.W. Immunosuppressive agents (recent developments in molecular action and clinical application). *Transplant Proc*. 1998; 30:1573-1579
5. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5. PMID: 8196726.
6. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-9. PMID: 11313301.
7. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025-31. PMID: 14517785.
8. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, Arts J, Ferrante M, Vermeire S et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:760-5. PMID: 16716758.
9. Campbell S, Travis S, Jewell D. Ciclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:79-84. PMID: 15647646.
10. Hyde GM, Jewell DP, Kettlewell MG, Mortensen NJ. Cyclosporin for severe ulcerative colitis does not increase the rate of perioperative complications. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1436-40. PMID: 11598471.
11. Nelson R, Liao C, Fichera A, Rubin DT, Pekow J. Rescue therapy with cyclosporine or infliximab is not associated with an increased risk for postoperative complications in patients hospitalized for severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:14-20. PMID: 24297054.
12. Sternthal MB, Murphy SJ, George J, Kornbluth A, Lichtiger S, Present DH. Adverse events associated with the use of cyclosporine in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:937-43. PMID: 18177449.
13. Chang KH, Burke JP, Coffey JC. Infliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28:287-93. PMID: 23114475.

14. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012 1; 380:1909-15. PMID: 23063316.
15. Croft A, Walsh A, Doecke J, Cooley R, Howlett M, Radford-Smith G. Outcomes of salvage therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: ciclosporin vs. infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(3):294-302. PMID: 23786158.
16. Ogata H, Kato J, Hirai F, Hida N, Matsui T, Matsumoto T et al. Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:803-8. PMID: 21887732.
17. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55:1255-62. PMID: 16484504.
18. 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.
19. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
20. 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.
21. 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 são eficazes e efetivos no tratamento da retocolite ulcerativa?

### 2. Pergunta Estruturada

P: Retocolite ulcerativa
I: inibidores da calcineurina
C: --
O: benefício ou dano

**Tabela 1** – Componentes do PICO

### 3. Estratégia de Busca de Evidência

#1 – ((Inflammatory Bowel Diseases) OR (Ulcerative colitis))

#2 - (Immunosuppressive Agents OR Calcineurin OR Calcineurin Inhibitors OR Cyclosporine OR ciclosporin OR Tacrolimus OR FK506 OR FK-506)

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

((Inflammatory Bowel Diseases) OR (Ulcerative colitis)) AND (Immunosuppressive Agents OR Calcineurin OR Calcineurin Inhibitors OR Cyclosporine OR ciclosporin OR Tacrolimus OR FK506 OR FK-506) 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. 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>89</b>

**Tabela 2** – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica.

#### 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>18</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>18</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>19</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>20</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>Representatividade 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>Comparabilidade 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>Escore 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>21</sup>, e da utilização do sistema GRADE<sup>19</sup> (tabela 6).

<b>GRADE Working Group – GRAUS DE EVIDÊNCIA<sup>19</sup></b>		
<b>QUALIDADE</b>	<b>RACIONAL</b>	<b>RISCO DE VIESES</b>
<b>ALTA</b>	<b>ESTUDOS FUTUROS DIFICILMENTE MODIFICARÃO A CONFIANÇA OBTIDA NA ESTIMATIVA DE EFEITO</b>	<b>BAIXO</b>
<b>MODERADA</b>	<b>ESTUDOS FUTUROS PROVAVELMENTE TERÃO IMPACTO NA CONFIANÇA OBTIDA DE ESTIMATIVA DO EFEITO, E PROVAVELMENTE MODIFICARÃO ESSA ESTIMATIVA</b>	<b>MODERADO</b>
<b>BAIXA</b>	<b>ESTUDOS FUTUROS MUITO PROVAVELMENTE TERÃO IMPORTANTE IMPACTO NA CONFIANÇA OBTIDA DE ESTIMATIVA DO EFEITO, E PROVAVELMENTE MODIFICARÃO ESSA ESTIMATIVA</b>	<b>ALTO</b>
<b>MUITO BAIXA</b>	<b>HÁ INCERTEZA SOBRE A ESTIMATIVA DE EFEITO</b>	<b>MUITO ALTO</b>

## **9. Conflito de interesse**

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos participantes da elaboração desta diretriz.

## **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**