

Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia

INTRODUÇÃO

A Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) realizou um evento que reuniu especialistas de todo o Brasil com o objetivo de realizar uma diretriz para a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica DHGNA.

Participaram do consenso especialistas brasileiros, membros da SBH, que discutiram temas divididos nas seguintes categorias:

- 1-** Conceitos e Recomendações
- 2-** Diagnóstico
- 3-** Tratamento não medicamentoso
- 4-** Tratamento medicamentoso
- 5-** Pediatria
- 6-** Diagnóstico
- 7-** Tratamento não medicamentoso
- 8-** Tratamento medicamentoso
- 9-** Tratamento cirúrgico.

METODOLOGIA

Foi utilizada a do Sistema BASCE¹, método organizacional desenvolvido pela consultoria Axiabio que objetiva de minimizar desvios e direcionamentos dos resultados, com base em critérios científicos já estabelecidos pela literatura.

O sistema BASCE propõe uma abordagem sistemática para adaptação de diretrizes e consensos produzidos em diferentes cenários, contemplando a resposta de questões relevantes para o cenário brasileiro e apresentando os resultados de forma explícita e transparente, para que o material produzido

tenha qualidade e validade científica local. Esse sistema é composto das seguintes etapas:

1. Ampla e sistemática busca na literatura médica por diretrizes e consensos referentes a uma determinada doença;

Nesta primeira etapa foi realizada pesquisa bibliográfica em bancos de dados das diretrizes e consensos sobre Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica. A busca de literatura foi realizada em quatro bases:

- Portal Pubmed; através da seguinte estratégia de busca: "Non-alcoholicFattyLiverDisease"[Mesh] OR ("non-alcoholicfattyliverdisease"[MeSHTerms] OR ("non-alcoholic"[AllFields] AND "fatty"[AllFields] AND "liver"[AllFields] AND "disease"[AllFields]) OR "non-alcoholicfattyliverdisease"[AllFields] OR ("non"[AllFields] AND "alcoholic"[AllFields] AND "fatty"[AllFields] AND "liver"[AllFields] AND "disease"[AllFields]) OR "non alcoholicfattyliverdisease"[AllFields]) AND (PracticeGuideline[ptyp] OR Guideline[ptyp]). Foram encontrados 15 artigos.
- Portal Embase; através da seguinte estratégia de busca: 'nonalcoholicfattyliver'/exp OR 'nonalcoholicfattyliver' AND ('practiceguideline'/exp OR 'practiceguideline') AND 'practiceguideline'/de. Foram encontrados 223 artigos.
- Portal NICE: através da seguinte estratégia de busca: Non alcoholicFattyLiverDisease. Foram encontrados 3 resultados;
- Portal NationalGuidelineClearinghouse: através da seguinte estratégia de busca: Non-alcoholicFattyLiverDisease. Foram encontrados 33 estudos.

2. Dos 274 trabalhos encontrados, foram selecionados 11 trabalhos, na sua maioria diretrizes²⁻¹² que demonstraram serem publicações que atendiam aos objetivos da busca.

A seguir foi realizada uma avaliação estruturada destas diretrizes, com participação de quatro ou mais especialistas locais que fazem a seleção dos consensos ou diretrizes a serem utilizados, com base em um escore já validado (AGREE II);

3. Um grupo de seis especialistas em hepatologia, considerados estudiosos e pesquisadores em Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (Grupo I), por indicação da Sociedade Brasileira de Hepatologia, avaliou as diretrizes obtidas na pesquisa utilizando um instrumento próprio para este tipo pontuação.¹³

A incorporação das diretrizes internacionais na discussão local foi considerada a partir do critério estabelecido pela AGREE II¹³ (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*) uma ferramenta que avalia e compara diferentes diretrizes, permitindo, assim a utilização das melhores recomendações de cada uma tendo em vista o cenário local. O AGREE II¹³ é uma ferramenta genérica, podendo ser aplicada a qualquer doença, incluindo aspectos diagnósticos, promoção da saúde, tratamento e outras intervenções.

A metodologia AGREE II¹³ avalia tanto a qualidade do enunciado como a qualidade de alguns aspectos intrínsecos às recomendações, dividida em seis domínios:

- Domínio 1: Âmbito e finalidade (objetivo global da norma de orientação);
- Domínio 2: Envolvimento das partes (representação de todas as partes interessadas e potenciais utilizadores),
- Domínio 3: Rigor do desenvolvimento (processo de coleta de evidências utilizado e formulação das recomendações);
- Domínio 4: Clareza e apresentação (linguagem e formato),
- Domínio 5: Aplicabilidade (aplicação das recomendações em termos organizacionais, comportamentais e de custos)
- Domínio 6: Independência editorial (isenção das recomendações e reconhecimento de conflitos de interesse).

Com base neste método de avaliação, foram escolhidas as diretrizes que alcançaram um percentual maior ou igual a 51% em todos os domínios (quadro 1).

Quadro 1: Classificação dos domínios de acordo com a metodologia AGREE II.

Resultado						
Consensos	Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	Domínio 5	Domínio 6
Espanha 2014	56%	26%	24%	83%	29%	50%
Europeu 2013	93%	48%	76%	91%	61%	83%
KASL 2013	96%	30%	90%	98%	60%	100%
Americano 2012	91%	57%	74%	93%	61%	64%
China 2011	83%	56%	38%	69%	19%	33%
Europeu 2010	39%	15%	17%	61%	17%	17%
Italia 2010	81%	44%	63%	87%	42%	78%
China 2008	74%	46%	33%	70%	17%	33%
Mexico 2008	24%	2%	24%	59%	22%	17%
Asia 2007	61%	22%	10%	50%	24%	17%
Americano 2002	50%	20%	44%	52%	21%	36%

Selecionou-se assim, apenas a diretriz americana de 2012². No entanto, por decisão dos membros do grupo 1 também foram incluídas no consenso as diretrizes Europeu 2013³ e KASL 2013⁴ que haviam obtido nota inferior a 51% somente no domínio 2, mas que segundo a avaliação dos especialistas do grupo I apresentavam méritos que justificavam a sua inclusão. Esta decisão baseou-se na recomendação do manual do Ministério da Saúde¹⁴ sobre ferramentas para adaptação de diretrizes clínicas que afirma que não é só devido ao fato de uma diretriz ter nota inferior ao limiar definido que ela obrigatoriamente deva ser eliminada. E que, caso o grupo delibere ela poderá ser incluída.

As diretrizes selecionadas serviram de base para que se elaborasse um documento inicial que era composto pelas recomendações das diretrizes selecionadas. O documento inicial foi então avaliado pelos integrantes do Grupo I que fizeram suas recomendações e sugestões de redação para as recomendações.

4. A segunda etapa da metodologia consistiu em uma Reunião de Consenso com especialistas convidados pela Sociedade Brasileira

de Hepatologia (grupo II) com a finalidade de avaliar e decidir pela utilização ou não das recomendações elaboradas preliminarmente pelo Grupo I. Essas afirmações reproduziam os achados obtidos nos consensos já citados anteriormente.

Os especialistas foram alertados de que as recomendações deveriam ser analisadas de acordo com seu grau de recomendação e aplicabilidade para a realidade brasileira.

A votação das recomendações elaboradas foi presencial e eletrônica, os participantes não foram identificados individualmente, sendo apresentado somente o agregado do grupo II.

Todas as recomendações foram votadas como SIM ou NÃO. De acordo com a metodologia BASCE,¹ somente aquelas que obtiveram porcentagem igual ou superiora 70% do grupo foram consideradas como sendo “de consenso”. As afirmações que não obtiveram consenso (menor que 70%) na primeira votação foram motivo de argumentações entre os especialistas, uma favor e outro contrário. Após o término desse debate, foi realizada nova votação. Caso uma recomendação que mesmo após a segunda votação não alcançasse o porcentual de 70% não foram incluídas nas recomendações desse Consenso Brasileiro.

5. A fim de garantir a fidelidade e a integridade das discussões da reunião do grupo II, a mesma foi registrada em vídeo bem como a votação também foi documentada por meio de voto eletrônico.

Documento com as decisões de recomendações votadas pelos especialistas. Descrito abaixo e em anexo planilha em Excel denominado “sbh_resultados”

RESULTADOS

1- Conceitos e Recomendações

1.1 - A DHGNA caracteriza-se pela infiltração gordurosa do fígado (esteatose), que pode ser diagnosticada em exames por imagem, podendo ou não estar associada às alterações necro-inflamatórias e fibrose (esteatoepatite) diagnosticada pela biópsia hepática, e pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. Ocorre em indivíduo sem história de ingestão significativa de álcool, que não apresentem outra doença hepática que possa justificar a esteatose e na maioria dos casos está associada à síndrome metabólica.

1.2 - Os fatores de risco mais frequentes para DHGNA são obesidade, diabetes tipo 2 e dislipidemia. Entretanto, essa condição pode estar associada ao uso de alguns medicamentos, esteróides anabolizantes, toxinas ambientais, e a outras doenças como síndrome da apneia do sono, hipotireoidismo, e síndrome do ovário policístico.

1. 3 - Os índices de mortalidade em pacientes com esteatoepatite (NASH) são maiores do que na população normal. As doenças cardiovasculares são as causas mais frequentes, seguidas das complicações da cirrose e do carcinoma hepatocelular.

1. 4 - Para a caracterização da DHGNA deve ser considerado como fator de exclusão o consumo significativo de álcool mais do que 140g/ semana para os homens (\pm 21 doses) e 70g/semana para mulheres (\pm 14 doses).

1.5 - Alguns estudos têm sugerido que o consumo moderado de bebidas alcoólicas (<20g/ dia ou <140g/semana) pode exercer efeitos favoráveis sobre o fígado, como por exemplo, melhorar a resistência à insulina e as alterações necro-inflamatórias na histologia. Contudo, na ausência de ensaios clínicos controlados, **não se recomenda, na prática médica, o consumo de bebidas alcoólicas para pacientes com DHGNA.**

2 - Diagnóstico

2.1 - Em pacientes com outras doenças hepáticas crônicas que apresentam concomitância de DHGNA (esteatose ou esteatoepatite) recomenda-se investigar os fatores metabólicos e doenças associadas à DHGNA.

2.2 - Pacientes com DHGNA devem ser submetidos a investigação de fatores metabólicos de risco e de fatores de progressão da doença no fígado

2.3 - Avaliação clínica e laboratorial (enzimas e função hepática) e US abdominal são importantes para o diagnóstico diferencial da DHGNA com outras doenças hepáticas como hepatite viral alcoólica, hepatite induzida por medicamento, doenças hepáticas autoimune, e doença de Wilson. Entretanto, em muitos casos é necessária a realização da biópsia hepática e estudo histológico.

2.4 - No diagnóstico da DHGNA a ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, e espectroscopia por ressonância magnética podem ajudar na avaliação da esteatose, no entanto, esses testes não podem ajudar a distinguir esteatose de esteatoepatite.

2.5 - NAFLD Fibrosis Score (NFS), APRI, FIB-4 e elastografia transitória podem colaborar no diagnóstico da fibrose hepática nos pacientes com DHGNA.

2.6 - A biópsia hepática deve ser recomendada nas seguintes situações:

- Pacientes com suspeita de esteatoepatite e no diagnóstico diferencial com outras doenças crônicas do fígado.
- Pacientes com DHGNA com risco elevado de ter esteatoepatite e/ou fibrose avançada sugerida pelos marcadores sorológicos e/ou elastografia hepática.

- Pacientes com enzimas hepáticas (ALT/AST) elevadas por mais de 3 meses
- Pacientes portadores de Síndrome Metabólica não controlados com medidas comportamentais depois de 6 meses.

2.7 - As evidências atuais não suportam o uso da biópsia hepática como acompanhamento sequencial na rotina clínica em pacientes com esteatose ou esteatoepatite.

2.8 - A biópsia do fígado pode ser recomendada nos casos de elevação persistente de ferritina sérica e aumento da saturação de ferro, especialmente para um genótipo homozigotos ou heterozigotos para mutações C282Y no gene HFE

2.9 - A biopsia hepática não é recomendada em pacientes com esteatose hepática assintomática que foi detectada por exame de imagem e tem enzimas hepáticas (ALT e AST) normais.

2.10 - Não é recomendado o rastreamento sistemático de DHGNA para membros da família de pacientes com DHGNA.

2.11 - Não existe uma definição de política de rastreamento para avaliação de pacientes com alto risco de DHGNA

2.12- Os pacientes cirróticos ou com esteatoepatite e fibrose grau III devem ser rastreados para varizes gastresofágicas.

2.13 - Considera-se que ainda não existam evidências científicas suficientes para rastreamento do carcinoma hepatocelular (CHC) em pacientes todos pacientes com diagnóstico de NASH. Os pacientes

cirróticos com NASH devem ser incluídos nos mesmos protocolos para rastreamento de CHC em portadores de outras doenças do fígado.

2.14 - Em pacientes com diagnóstico de esteatose hepática detectados em exames de imagem, mas que apresentem sintomas ou sinais atribuíveis a doença hepática, ou perfil hepático alterado, recomenda-se investigar a DHGNA e seguir os pacientes.

2.15 - Em pacientes com diagnóstico de esteatose hepática detectados em exames de imagem, mas que não apresentem sintomas ou sinais atribuíveis a doença hepática, ou perfil hepático alterado, recomenda-se avaliar os fatores de risco metabólicos (obesidade, intolerância à glicose, a dislipidemia), doença alcoólica do fígado, e as outras causas de DHGNA.

2.16 - Recomenda-se uma avaliação mais completa da doença hepática autoimune quando os níveis séricos de auto-anticorpos estão elevados, ou quando o paciente apresenta características sugestivas de doença hepática autoimune (aminotransferases e globulina elevada) ou presença de outra doença autoimune associada.

3 - Tratamento não medicamentoso

3.1 - Em pacientes com sobrepeso ou obesidade, a perda de peso orientada por dietas equilibradas e adaptadas as condições clínicas apresentadas pelos pacientes, associada a atividade física é recomendada para o controle da DHGNA.

3.2 - Recomenda-se que a dieta de pacientes com DHGNA tenha baixo teor de carboidratos e de frutose, mas não dever se restringir muito o consumo de carboidratos. Deve ser lembrado que não é a frutose da fruta ou industrializada o fator de risco para esteatose, mas sim o excesso de calorias ingeridas.

3.3 - Recomenda-se a realização de exercícios por pelo menos 150 minutos por semana. Essa atividade pode reduzir a quantidade de gordura no fígado.

3.4 - A perda de, pelo menos, 3-5% do peso corporal em 6 meses parece ser necessária para melhorar a esteatose, mas uma perda maior de peso (até 10%) pode ser necessária para melhorar a esteatoepatite.

3.5 - Todos os pacientes de DHGNA devem ser submetidos a intervenções que visem promover um estilo de vida mais saudável e um controle rigoroso de fatores de risco metabólicos associados com DHGNA.

4 - Tratamento medicamentoso

4.1 - É recomendado o uso de vitamina E (800 IU/dia) para pacientes com diagnóstico de NASH na histologia. Entretanto, os efeitos colaterais devem ser observados.

4.2 - Não há evidências para a recomendação da vitamina E (800 IU/dia) para pacientes diabéticos, para aqueles sem biópsia hepática e com cirrose hepática.

4.3 - A pioglitazona pode ser usada para tratar esteatoepatite comprovada por biópsia. Observa-se melhora nos níveis de ALT, a esteatose e a inflamação hepática, no entanto, destaca-se que a maioria dos pacientes com DHGNA que participaram nos estudos clínicos com pioglitazona não eram diabéticos, e a segurança e eficácia a longo prazo de pioglitazona para esses pacientes não está estabelecida.

4.4 - A metformina não é recomendada como medicamento específico para o tratamento de NASH, porque não apresentou em estudos controlados melhora histológica. No entanto, em pacientes com NASH, a metformina pode melhorar a resistência à insulina, os níveis de enzimas hepáticas e contribui com o controle do peso dos pacientes.

4.5 - A administração de estatinas pode ser considerada como uma opção de tratamento para a dislipidemia e redução de complicações cardiovasculares em pacientes DHGNA. Entretanto, não são recomendadas para o tratamento específico da NASH.

4.6 - As estatinas podem ser usadas para tratar a dislipidemia em pacientes com esteatose e NASH, pois não há evidência que mostre que as estatinas causam um aumento do risco de lesão hepática induzida pelas drogas para esses pacientes.

4.7 - É prematuro recomendar o uso de ácidos graxos ômega-3 para o tratamento específico da esteatose ou NASH, mas eles podem ser considerados como agentes para o tratamento em pacientes com DHGNA e hipertrigliceridemia.

4.8 - O ácido ursodesoxicólico não é recomendado como medicamento específico isoladamente para o tratamento de DHGNA/NASH pela ausência de evidências científicos de melhora da doença.

4.9 - Fatores de risco metabólicos associados com DGHNA devem ser tratados de acordo com a necessidade clínica de cada paciente e os medicamentos devem ser administrados quando necessário.

4.10 - O uso de pioglitazona e vitamina E, especialmente se associado com um estilo de vida modificado, é custo benéfico em indivíduos com NASH e fibrose

avançada. No entanto, a pioglitazona e a vitamina E não estão isentos de efeitos colaterais e secundários.

4.11 - Não há dados que suportem o uso de vitamina E ou pioglitazona para melhorar a doença hepática de pacientes com outros tipos de doenças hepáticas crônicas que coexistem com DHGNA e NASH.

4.12- A utilização de medicamentos ditos hepatoprotetores como silimarina, metionina, betaina, metadoxil, entre outros, não apresentam dados científicos que permitam sua indicação no tratamento da DHGNA.

4.13 - A utilização de prebióticos, probióticos e suplementos nutraceuticos ainda não apresentam dados científicos que suportam sua recomendação no tratamento da DHGNA.

5 - Pediatria - Diagnóstico

5.1 - As crianças muito jovens (primeiras décadas) ou sem excesso de peso que tenham fígado gorduroso, devem ser avaliadas para causas monogénicas de doença crônica do fígado como distúrbios de oxidação de ácido graxos, doenças de armazenamento lisossomal e distúrbios peroxissomais, além das referidas causas consideradas para adultos.

5.2 - O diagnóstico precoce é importante para os grupos de todas as idades pois tem se observado um aumento da ocorrência de DGHNA em criança e adolescentes na mesma proporção em que se observa um aumento no número de casos de obesidade.

5.3 - Considerar a biópsia hepática em crianças com suspeita de DHGNA cujo o diagnóstico não foi esclarecido por exames clínicos e laboratoriais, quando

há possibilidade de diagnósticos diferencias e antes de iniciar a terapia com medicamentos para tratamento da DHGNA.

5.4 - Durante a interpretação de biópsias de fígado de crianças e adolescentes, devem ser considerados os aspectos característicos da NASH para essa população, para evitar confundir NASH com outras doenças hepáticas que armazenam gordura.

5.6 - Patologistas devem reconhecer o padrão mais frequentemente encontrado em crianças e adolescentes ao interpretar biópsias DHGNA, para não classificar erroneamente DHGNA pediátrica, nessa população.

6 - Pediatria- Tratamento não medicamentoso

A mudança no estilo de vida é recomendada como um tratamento primário, combinado com as terapias dietéticas e de exercício, em crianças e adolescentes com DHGNA.

7 - Pediatria- Tratamento medicamentoso

7.1- Vitamina E pode ser administrada para crianças e adolescentes com NASH confirmada com biopsia.

7.2 - A administração de Metformina (500 mg) duas vezes por dia não oferece nenhum benefício às crianças com DHGNA e portanto, não deve ser prescrita. Não é conhecido o efeito de metformina, administrada em uma dose mais elevada.

8 - Tratamento cirúrgico

8.1 - A cirurgia bariátrica não é considerado um tratamento específico para a DHGNA, mas pode ser indicada em pacientes obesos elegíveis para tratamento da obesidade grave.

Entretanto, em pacientes com cirrose estabelecida, a sua indicação fica reservada para pacientes com função hepática preservada e sem hipertensão portal.

8.2- O transplante de fígado para pacientes com DHGNA/NASH obedece aos mesmos critérios utilizados para as doenças de fígado de outras etiologias.

9 - Referências

1. Axia.BioFarmacoeconomia e pesquisa em saúde. Disponível em: www.axia.bio.br.
2. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P, Lonardo A. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol.* 2013 Oct;59(4):859-71.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ; American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012 Jun;142(7):1592-609.
4. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2013 Dec;19(4):325-48.

5. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002 Nov;123(5):1702-4.
6. Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, Sollano JD; Asia-Pacific Working Party on NAFLD. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jun;22(6):775-7.
7. Zeng MD, Fan JG, Lu LG, Li YM, Chen CW, Wang BY, Mao YM; Chinese National Consensus Workshop on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver diseases. *J Dig Dis*. 2008 May;9(2):108-12. doi: 10.1111/j.1751-2980.2008.00331.x.
8. Fan JG, Jia JD, Li YM, Wang BY, Lu LG, Shi JP, Chan LY; Chinese Association for the Study of Liver Disease. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010: (published in Chinese on Chinese Journal of Hepatology 2010; 18:163-166). *J Dig Dis*. 2011 Feb;12(1):38-44.
9. Review Team, LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL, Hamid SS, Isakov V, Lizarzabal M, Peñaranda MM, Ramos JF, Sarin S, Stimac D, Thomson AB, Umar M, Krabshuis J, LeMair A; World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholicsteatohepatitis. *J ClinGastroenterol*. 2014 Jul;48(6):467-73.
10. Ratiu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 2010 Aug;53(2):372-84. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008.
11. Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, Bugianesi E, Grieco A, Fargion S, Gasbarrini A, Loguerio C, Lonardo A, Marchesini G, Marra F, Persico M, Prati D, Baroni GS; NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato. Practice guidelines for the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis*. 2010 Apr;42(4):272-82. doi: 10.1016/j.dld.2010.01.021.

12. Bosques-Padilla F, Aguirre García J, KershenobichStalnikowitz D, Tamayo de laCuesta JL, StoopenRometti M, KettenhofenEnríquez W, Aguilera Carrera J, Esquivel López A, ÁlvarezÁvalos L, de Ariño-Muciño M. [Gastroenterology diagnosis and treatment guidelines of not alcoholic hepatic disease. Diagnosis]. Rev Gastroenterol Mex. 2008;73(2):129-33.
13. INSTRUMENTO PARA AVALIAÇÃO DE DIRETRIZES CLÍNICAS. Appraisal of guidelines research & evaluation: AGREE II 2009.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014