



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA Nº 996, DE 2 DE OUTUBRO DE 2014

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn.

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizar parâmetros sobre a doença de Crohn no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia; e

Considerando a avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC; do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos – DAF/SCTIE/MS e da Assessoria Técnica da Secretaria de Atenção à Saúde – SAS/MS, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo desta Portaria, disponível no site: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Crohn.

Parágrafo único O Protocolo objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da Doença de Crohn, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da Doença de Crohn.

Art. 3º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 711/SAS/MS, de 17 de dezembro de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 244, de 22 de dezembro de 2010, seção 1, pg. 104-107.

FAUSTO PEREIRA DOS SANTOS

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DOENÇA DE CROHN

1 METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane em 07/02/2010. Todos os estudos disponíveis - meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos, publicados até 31/01/2010 - foram selecionados e avaliados.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se as expressões “*Crohn Disease*”[All Fields] AND (“*humans*”[MeSH Terms] AND *Randomized Controlled Trial*[ptyp]), foram encontrados 513 artigos.

Na base de dados Embase, utilizando-se as expressões “*Crohn Disease*”/exp AND “*therapy*”/exp AND (*meta analysis*)/lim OR [*randomized controlled trial*]/lim) OR [*systematic review*]/lim) AND [*humans*]/lim AND [*embase*]/lim, foram encontrados 589 artigos.

A busca por revisões sistemáticas do grupo Cochrane com os termos (“*Cochrane Database Syst Rev*”[Journal] OR (“*cochrane*”[All Fields] AND “*review*”[All Fields]) OR “*cochrane review*”[All Fields]) AND *crohn*[All Fields]” identificou 51 tratamentos. Vinte meta-análises referiam-se às últimas versões de revisões sobre intervenções medicamentosas.

As referências dos estudos localizados pela estratégia inicial foram revisadas em busca de outros estudos relevantes e passíveis de inclusão. Foram ainda utilizados estudos de conhecimento prévio dos consultores, consensos baseados em evidências sobre o tratamento da doença elaborados por sociedades médicas nacionais e internacionais, livros de farmacologia e estudos sobre a epidemiologia da doença no Brasil. Foram excluídos estudos de fase II, estudos com desfechos intermediários e estudos com intervenções não medicamentosas. Em uma situação, na ausência de melhor evidência, foi incluída uma série de casos.

Em 04/07/2014, foi realizada atualização da busca. Na base de dados Medline/Pubmed, com os termos “*Crohn Disease*”[Mesh] AND “*Therapeutics*”[Mesh] e os filtros revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e meta-análises, estudos em humanos e publicações em Inglês, foram obtidos 130 resultados, tendo 32 deles sido selecionados para análise.

Na base de dados Embase, com os termos “*Crohn disease*”/exp/mj” AND “*therapeutics*”/exp/mj”, limitando-se a revisões da Cochrane, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos randomizados, estudos em humanos e publicações em Inglês, foram obtidos 51 resultados. O resultado dessa busca não implicou a seleção de novos estudos.

Na base de dados Cochrane, com os termos “*Crohn disease*”, foram identificadas 10 revisões sistemáticas, todas previamente localizadas via Pubmed. O resultado dessa busca não implicou a seleção de novos estudos.

Além dos critérios de exclusão da busca original, para a realização da busca atual foram excluídos estudos com medicamentos não registrados no Brasil, bem como estudos com resultados inconclusivos ou que geraram evidências insuficientes para resultar em recomendação. A atualização da busca teve como resultado a inclusão de 15 novos estudos.

2 INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal de origem não conhecida, caracterizada pelo acometimento focal, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Apresenta-se sob três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenotante. Os segmentos do tubo digestivo mais acometidos são íleo, cólon e região perianal. Além das manifestações no sistema digestório, a DC pode ter manifestações extraintestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, as dermatológicas e as reumatológicas (1). Em países desenvolvidos, a prevalência e a incidência situam-se em torno de 50:100.000 e 5:100.000 respectivamente. Uma estimativa da prevalência na cidade de São Paulo encontrou 14,8 casos por 100.000 habitantes (2). A DC tem início mais frequentemente na segunda e terceira décadas de vida, mas pode afetar qualquer faixa etária.

A DC não é curável clínica ou cirurgicamente, e sua história natural é marcada por agudizações e remissões. A diferenciação entre doença ativa e em remissão pode ser feita com base no Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) (3), apresentado na Tabela 1. Esse índice é mais simples e mantém uma boa correlação com o Índice de Atividade da DC (IADC), correlação de Pearson = 0,93 (p = 0,001) (4), padrão-ouro para a caracterização dos estágios da doença (5). Pacientes sem sintomas (IHB igual ou inferior a 4) e sem uso de corticosteroide são considerados em remissão sintomática (4). Pacientes que necessitam de corticosteroide para permanecer assintomáticos são classificados como corticodependentes, não sendo considerados em remissão, devido ao risco de toxicidade do tratamento prolongado. Pacientes com doença leve a moderada (IHB igual a 5, 6 ou 7) costumam ser atendidos ambulatorialmente, toleram bem a alimentação, estão bem hidratados, não apresentam perda de peso superior a 10%, sinais de toxicidade, massas dolorosas à palpação ou sinais de obstrução intestinal. Pacientes com doença moderada a grave (IHB igual ou superior a 8) usualmente estão com o estado geral bastante comprometido e apresentam ainda um ou mais dos seguintes sintomas: febre, perda de peso, dor abdominal acentuada, anemia ou diarreia frequente (3-4 evacuações ou mais por dia) (4). Pacientes com manifestações graves/fulminantes usualmente têm IHB superior a 8, não alcançaram sucesso com o tratamento ambulatorial ou apresentam febre alta, vômitos persistentes, sinais obstrutivos intestinais, sinais de caquexia, sinais de irritação peritoneal ou com abscessos intra-abdominais (1). Resposta clínica significativa (redução no IADC igual ou superior a 100 pontos) equivale a uma redução de 3 pontos ou mais na escala IHB, com uma margem de erro de 16%, usualmente em favor de uma maior sensibilidade no diagnóstico de resposta clínica ao utilizar-se o IHB (4).

Tabela 1 - Índice de Harvey-Bradshaw

Variável	Descrição	Escore
1	Bem-estar geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	Dor abdominal	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 por cada evacuação

4	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
5	Complicações	1 por item: <ul style="list-style-type: none"> • Artralgia • Uveíte • Eritema nodoso • Úlceras aftosas • Pioderma gangrenoso • Fissura anal • Nova fistula • Abscesso
	Total	Soma dos escores das variáveis de 1 a 5

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser difícil devido à heterogeneidade das manifestações e à sua sobreposição com as da retocolite ulcerativa, bem como a ocasional ausência de sintomas gastrointestinais relevantes. O sintoma mais comum no momento do diagnóstico é diarreia, seguida por sangramento (40%-50%), perda de peso (60%) e dor abdominal (70%). Os sinais mais comuns são febre, palidez, caquexia, massas abdominais, fístulas e fissuras perianais. Mais de 6 semanas de diarreia é o critério sugerido como prazo útil para diferenciação com diarreia aguda infecciosa (6). Nos exames radiológicos, os achados mais característicos são acometimento do intestino delgado e presença de fístulas. A endoscopia mostra tipicamente lesões ulceradas, entremeadas de áreas com mucosa normal, acometimento focal, assimétrico e descontínuo, podendo também ser útil para a coleta de material para análise histopatológica (6). A análise histológica pode indicar acometimento transmural (quando da análise de ressecções cirúrgicas), padrão segmentar e presença de granulomas não caseosos.

Atualmente análises de mutações genéticas permanecem como instrumento de pesquisa, não tendo ainda utilidade no diagnóstico, prognóstico ou direcionamento do tratamento. Pesquisas de anticorpos contra *Saccharomyces cerevisiae*, CBir1, OmpC não revelam resultados suficientemente sensíveis ou específicos para definir o diagnóstico (1).

4 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- K50.0 Doença de Crohn do intestino delgado
- K50.1 Doença de Crohn do intestino grosso
- K50.8 Outra forma de doença de Crohn

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo de tratamento pacientes com diagnóstico de DC atestado por relatório médico e comprovado por pelo menos um dos seguintes laudos: endoscópico, radiológico, cirúrgico ou anatomopatológico.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo de tratamento pacientes com intolerância ou hipersensibilidade aos medicamentos indicados.

7 CASOS ESPECIAIS

7.1 PACIENTES PEDIÁTRICOS

Não é aconselhável o uso de ciprofloxacino em crianças e adolescentes devido ao risco de problemas osteoarticulares. Há outras alternativas eficazes. O tratamento da DC em crianças tende a ser mais agressivo com imunomoduladores, como a azatioprina, em fases mais precoces, evitando-se o emprego prolongado de corticosteroides (7). O crescimento e o desenvolvimento puberal devem ser monitorizados. Caso haja retardo, fatores relacionados a seu desencadeamento devem ser avaliados. As causas mais frequentes incluem redução na ingestão alimentar, perdas intestinais, inflamação e uso de corticosteroides. No caso de doença em atividade leve e contra-indicação ao uso de corticosteroides, pode ser considerada terapia nutricional com dieta polimérica. Crianças com DC apresentam essas complicações com maior frequência do que as com retocolite ulcerativa. Caso haja indicação de terapia anti-TNF, infliximabe está aprovado para a faixa etária entre 6 e 17 anos; adalimumabe não está aprovado para uso pediátrico. O escalonamento terapêutico é o mesmo preconizado para adultos, excetuando-se as particularidades já descritas.

7.2 GESTANTES E NUTRIZES

Pacientes com DC quiescente têm a mesma fertilidade da população geral, enquanto as com DC em atividade apresentam fertilidade reduzida. Durante a gestação, a atividade da doença está relacionada a abortamento, parto pré-termo e baixo peso ao nascimento.

A sulfassalazina interfere no metabolismo normal do ácido fólico, devendo, por isso, ser suplementado no período pré-concepção. É seguro durante os dois primeiros trimestres da gestação e na amamentação. No último trimestre, seu uso pode aumentar o risco de *kernicterus* (8). Mesalazina é considerada segura durante a gestação em doses de até 3 g/dia, não tendo sido testadas doses maiores (7, 8).

O metronidazol atravessa a placenta. Foi considerado carcinogênico em ratos, não devendo ser usado no primeiro trimestre da gestação. No segundo e terceiro trimestres, deve-se restringir a casos em que os benefícios compensem os riscos. Não deve ser utilizado durante a amamentação (8).

Os corticosteroides podem ser usados durante a gestação para controle de doença ativa, preferindo-se aqueles mais metabolizados pela placenta, como prednisona (7).

A azatioprina tem relatos de altas taxas de aborto. Contudo, a experiência em pacientes transplantados ou reumatológicos mostra que o fármaco não está associado a diminuição de fertilidade, prematuridade ou defeitos congênitos. Seu uso em mulheres em idade fértil deve ser acompanhado de métodos anticoncepcionais. O emprego cauteloso na gestação pode ser feito quando os benefícios superarem os riscos. Não se recomenda a associação de alopurinol a azatioprina na gestação por falta de estudos mostrando segurança dessa conduta (7).

O metotrexato é teratogênico, estando formalmente contraindicado na gestação. Mulheres em idade fértil devem adotar anticoncepção segura. Também está contraindicado na amamentação (7).

A ciclosporina atravessa a placenta. Foram observados casos de parto pré-termo e de baixo peso ao nascimento com sua utilização durante a gestação. Somente deve ser prescrita se os prováveis benefícios superarem os riscos. Pacientes em uso de ciclosporina não devem amamentar (8).

Os infliximabe e adalimumabe não foram avaliados quanto à segurança na gestação. Seu uso, nessa situação, deve ser feito somente se estritamente necessário, na ausência de alternativas mais efetivas. A amamentação está contraindicada concomitantemente ao emprego de agentes anti-TNF (8).

7.3 DC EM ESÔFAGO, ESTÔMAGO E DUODENO

DC apenas no esôfago é rara. Somente 5% dos pacientes com a doença têm acometimento gastroduodenal. Quando ocorre acometimento do estômago e do duodeno, justifica-se o uso de fármacos que diminuam a agressão péptica, sendo indicados inibidores da bomba de prótons. Os aminossalicilatos não atingem concentração terapêutica no esôfago e no estômago, pois são formulados de maneira a serem liberados em segmentos mais distais no trato digestivo. Assim, o tratamento da doença nessas localizações segue as mesmas diretrizes do tratamento das formas ileocolônicas da doença (8-10).

8 CENTRO DE REFERÊNCIA

Para avaliação médica, tratamento e acompanhamento dos pacientes e administração de infliximabe ou de adalimumabe, recomenda-se um serviço especializado de referência.

9 TRATAMENTO E ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

O tratamento da DC é complexo, exigindo habilidades clínicas e cirúrgicas em algumas situações. O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossuppressores e objetiva indução da remissão clínica, melhora da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão. O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso (9, 10). No momento, não há evidências para a indicação de ácidos graxos ômega 3 (11) ou probióticos (12). Também não há evidências atuais para a indicação de talidomida (13, 14) ou terapia tuberculostática objetivando o controle da DC (15). Apesar de não existirem estudos controlados, alguns autores indicam ciclosporina devido à gravidade do quadro clínico (16), sendo, portanto, recomendada neste Protocolo. As escassas pesquisas com terapia isolada com antibióticos para o controle da atividade inflamatória não têm mostrado resultados conclusivos. Além disso, a toxicidade pelo uso prolongado, como neuropatia periférica com metronidazol, bem como o potencial de indução de resistência antimicrobiana, têm sugerido que antimicrobianos isoladamente não devam ser utilizados para o tratamento da DC (1, 9). Devem ser indicados quando houver suspeita de complicação infecciosa, como abscessos, e para o tratamento de fístulas.

Os pacientes tabagistas com DC devem receber orientação para parar de fumar (17). Além disso, existem dados na literatura sugerindo que esses pacientes devem evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroides, que podem agravar as manifestações da doença (18). Pacientes com DC têm risco aumentado, embora ainda não estimado, de câncer de cólon, e os em uso de imunossuppressores têm risco aumentado de linfoma não Hodgkin (19). Há evidências indiretas de que rastreamento de câncer de cólon com colonoscopia possa reduzir a mortalidade por câncer de cólon nesse grupo de pacientes (20).

O tratamento da DC é definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações (9). As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento. Sulfassalazina, mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto corticosteroides, imunossuppressores e terapias anti-TNF parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais (1).

Tratamento da DC com atividade inflamatória intestinal leve a moderada

Dois grandes ensaios clínicos clássicos mostraram a eficácia dos corticosteroides no tratamento da fase aguda (21-23). Sulfassalazina foi eficaz no tratamento da doença colônica, mas não foi melhor do que placebo no tratamento de doença restrita ao intestino delgado e, de maneira geral, foi menos eficaz do que corticosteroides. Tendo em vista o perfil pior de efeitos adversos dos corticosteroides, recomenda-se iniciar o tratamento da doença leve a moderada colônica ou ileocolônica com sulfassalazina, na dose de 3-6 g/dia (sulfassalazina 500 mg/dia por via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente) (1). Pacientes com doença ileal devem ser tratados com corticosteroide (qualquer representante e via, de acordo com a situação clínica), uma vez que foi demonstrado que mesalazina, o aminossalicilato com níveis terapêuticos nessa região, tem efeito muito modesto quando comparado a placebo (24). Pacientes que não obtiverem resposta clínica significativa após 6 semanas, os intolerantes ou os com contraindicação ao uso dos fármacos devem ser tratados como se tivessem doença moderada a grave, de acordo com seu estado clínico.

Pacientes com doença colônica ou ileocolônica que se tornem intolerantes ao uso da sulfassalazina pelo desenvolvimento de reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso podem utilizar mesalazina (4 g/dia, por via oral).

Tratamento da DC com atividade inflamatória intestinal moderada a grave

Pacientes com doença moderada a grave devem ser tratados com prednisona, na dose de 40-60 mg/dia, até a resolução dos sintomas e a cessação da perda de peso (1, 10, 21). Altas doses de corticosteroide (1 mg/kg de prednisona ou de metilprednisolona) têm taxas de resposta de 80%-90% (1). Não há benefício em associar aminossalicilatos ao esquema com corticosteroide. Após a melhora dos sintomas (usualmente 7-28 dias), a dose é reduzida lentamente para evitar recaídas e proporcionar retorno gradual da função da glândula adrenal. A dose de corticosteroide deve ser lentamente diminuída, pois uma redução abrupta pode ocasionar recidiva da inflamação, além de insuficiência adrenal (9). Recomenda-se reduzir de 5 a 10 mg/semana até a dose de 20 mg e, após, 2,5 a 5 mg/semana até suspender o tratamento (1).

Azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia, em dose única diária) também é eficaz em induzir a remissão da DC, principalmente após a décima sétima semana de uso, sugerindo um período de latência no efeito (25). Esse fármaco também é útil para pacientes com recorrência dos sintomas, sendo eficaz tanto na indução da remissão como em sua manutenção (26-28). A falta de resposta clínica inicial à azatioprina pode se dever à variabilidade individual no metabolismo do fármaco por diferenças na atividade da enzima tiopurina-metiltransferase (TPMT). A atividade aumentada da TPMT leva a baixa formação de 6-tioguanina e a aumento dos níveis

de 6-metilmercaptipurina, com conseqüentes redução da eficácia e maior risco de hepatotoxicidade. Em estudos clínicos com doentes de DC, a adição de alopurinol, um inibidor da xantina oxidase capaz de desviar o metabolismo da azatioprina para a produção de 6-tioguanina, levou a significativa diminuição da atividade da doença, possibilitando a redução da dose de corticosteroide, sem aumento de toxicidade hepática. Dessa forma, em pacientes que não respondem a azatioprina após 10 semanas de uso em doses adequadas (2-2,5 mg/kg/dia), recomenda-se considerar a associação de alopurinol, na dose de 100 mg/dia, com concomitante redução de 50% na dose de azatioprina. Uma vez que o metabólito ativo 6-tioguanina é também responsável por toxicidade medular, a adição de alopurinol está contraindicada em indivíduos com leucopenia prévia; pacientes em uso da associação devem ser monitorizados laboratorialmente em relação às contagens de leucócitos, semanalmente no primeiro mês e quinzenalmente no segundo mês. Ocorrendo leucopenia, recomenda-se redução da dose de azatioprina (50% da dose atual) ou mesmo suspensão, de acordo com a gravidade do caso. A eficácia dessa conduta sobre a atividade da doença deve ser avaliada em cerca de 3 meses (29-32).

Em alguns casos, não é possível diminuir a dose sem que haja recidiva dos sintomas, sendo considerados pacientes esteroide-dependentes. Para eles, o metotrexato parenteral (25 mg/semana, por via intramuscular) mostrou ser superior a placebo na melhora dos sintomas de quadros clínicos refratários a corticosteroide (33, 34). Pela experiência de uso e ampla evidência em pacientes esteroide-dependentes, deve-se acrescentar ao tratamento azatioprina, sendo esse o imunomodulador de escolha. Nos casos em que não há resposta inicial com o uso em doses adequadas, recomenda-se a associação de azatioprina com alopurinol. Ocorrendo falha ou intolerância, deve-se substituir a associação por metotrexato.

Para pacientes com IHB igual ou superior a 8, sem resposta clínica significativa, após 6 semanas, a corticosteroides, azatioprina e metotrexato, ou com contraindicação ou intolerância a corticosteroides e imussupressores, pode ser considerada a terapia de indução com os anticorpos monoclonais antifator de necrose tumoral (anti-TNF) infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6) ou adalimumabe (160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2). Essa terapia, porém, deverá ser suspensa se não houver resposta após 2 doses, definida por uma redução de pelo menos 3 pontos do IHB (4); poderá ser continuada (5 mg/kg de infliximabe a cada 8 semanas ou 40 mg de adalimumabe a cada 2 semanas) se houver clara evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação ou por achados endoscópicos, devendo a continuidade do tratamento ser reavaliada a cada 12 meses. Os riscos devem ser ponderados em relação a seus benefícios, sendo o tratamento indicado para pacientes com grande comprometimento do estado geral, perda de peso, dor abdominal acentuada e fezes diarreicas (3-4 vezes/dia), correspondendo a um IHB de 8 ou mais (35). Não há comparação direta entre infliximabe e adalimumabe, logo não se pode sugerir superioridade de um sobre o outro (35).

Pacientes com infecções ou abscessos devem receber antibioticoterapia apropriada com drenagem cirúrgica ou percutânea, conforme o mais apropriado, considerando as condições assistenciais do local de atendimento. Entre 50%-80% dos pacientes com DC necessitarão de cirurgia em algum momento da evolução da doença, sendo os principais motivos estenoses sintomáticas, refratariedade ao tratamento clínico ou complicações com fístulas e doenças perianais (35). O limiar para indicação cirúrgica é mais baixo em pacientes com doença ileocolônica localizada, sendo que alguns advogam cirurgia antes da terapia anti-TNF em tais casos (11).

Tratamento da DC com atividade inflamatória intestinal grave a fulminante

Pacientes nessa situação serão tratados preferencialmente em hospitais terciários. Devem receber reidratação, transfusões e suporte nutricional, se clinicamente indicado. Os casos com infecções ou abscessos devem ser submetidos a antibioticoterapia com drenagem cirúrgica ou percutânea, conforme o mais apropriado considerando as condições assistenciais do local de atendimento. A avaliação cirúrgica será solicitada se houver suspeita de obstrução.

Inicia-se o tratamento com hidrocortisona, por via intravenosa, na dose de 100 mg, de 8/8 h, se não houver contraindicação. Após a melhora clínica e a retomada da via oral, pode-se substituir o corticosteroide parenteral por 40-60 mg de prednisona, por via oral, passando, então, os pacientes a ser tratados da mesma forma que os com doença moderada a grave. Deve ser considerada a associação de azatioprina (2 a 2,5 mg/kg/dia, por via oral; considerar adicionar alopurinol na ausência de resposta clínica após 10 semanas, conforme descrito no item anterior) ou metotrexato (25 mg, por via intramuscular, 1 vez/semana), especialmente para os com recaída precoce. Pacientes que não melhorarem devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica. Não há estudos controlados sobre o uso de infliximabe ou adalimumabe para essa situação(1), não sendo, portanto, recomendado neste Protocolo. Também não há estudos controlados sobre o uso de ciclosporina para pacientes com DC (16), entretanto alguns autores recomendam esse fármaco por via intravenosa (2-4 mg/kg/dia) numa tentativa de evitar ou retardar a necessidade de um procedimento cirúrgico urgente (1, 36).

Em quadros clínicos sugestivos de suboclusão crônica associado à desnutrição significativa, consultoria cirúrgica deverá ser obtida.

Tratamento de manutenção da DC em remissão após tratamento de indução

Para pacientes que tenham obtido remissão, deve-se considerar o tratamento de manutenção. É improvável que um paciente que tenha necessitado de corticosteroides para induzir a remissão permaneça assintomático por mais de um ano sem tratamento de manutenção. Para prevenção de recorrências, pode-se iniciar com azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia). Não há benefício da manutenção de sulfassalazina ou de mesalazina como profilaxia de reagudizações após remissão clínica (37-39). Corticosteroides não devem ser usados como terapia de manutenção. Para os pacientes que entraram em remissão com o uso de metotrexato, pode-se manter esse fármaco (40). Azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia) ou metotrexato (15 mg/semana, por via intramuscular) em monoterapia podem ser considerados para a manutenção de pacientes com remissão induzida por terapia anti-TNF. Em caso de falha na manutenção da remissão, caracterizada por progressão de sintomas e re-agudizações com uso de azatioprina ou metotrexato, recomenda-se utilizar 5 mg/kg de infliximabe a cada 8 semanas ou 40 mg de adalimumabe a cada 2 semanas até a falha (incluindo necessidade de cirurgia), ou por no máximo 12 meses consecutivos. (10, 41)

Ensaio clínico mostrou maior eficácia na manutenção de remissão clínica com tratamento combinado (infliximabe + azatioprina) do que com cada um em monoterapia. Por outro lado, possível somação de efeitos adversos, incluindo infecções e risco de neoplasias, deve ser considerada ao se indicar a associação de azatioprina com anti-TNF. Não há comprovação de benefício com a associação de metotrexato à terapia anti-TNF, não sendo tal estratégia recomendada (9, 10, 42, 43).

Tratamento da DC em remissão após tratamento cirúrgico

Recomenda-se revisão endoscópica em seis meses se o sítio da cirurgia foi acessível. Se houver recidiva clínica ou endoscópica, sugere-se o início de azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia). Pacientes com ressecções múltiplas ou doença grave devem receber azatioprina a partir do pós-operatório. A terapia anti-TNF não foi adequadamente estudada nesse contexto (44).

Tratamento da DC complicada por fístulas

Complicações supurativas requerem drenagem cirúrgica, assim como abscessos perianais e perirretais. Complicações perianais não supurativas usualmente respondem a metronidazol (20 mg/kg/dia divididos em 3 administrações diárias), com ou sem ciprofloxacino (500 mg a cada 12 horas). O uso de azatioprina (2 a 2,5 mg/kg/dia, por via oral) não foi formalmente avaliado em estudos controlados, mas uma série de estudos não controlados indicou eficácia a longo prazo (1), podendo ser utilizada. Terapia anti-TNF mostrou benefício na cicatrização de fístulas (45). Infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e, após, 5 mg/kg a cada 8 semanas) ou adalimumabe (160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2 e, após, 40 mg a cada 2 semanas) estão indicados quando não houver resposta a metronidazol/ciprofloxacino e a azatioprina nas fístulas perianais complexas, retovaginais ou retoabdominais (4). Não há indicação para o uso de terapia anti-TNF em fístulas perianais simples (7), as quais usualmente respondem a tratamento cirúrgico local, que deve ser realizado quando a doença inflamatória intraluminal estiver controlada (46).

9.1 FÁRMACOS

- Sulfassalazina: comprimido de 500 mg.
- Mesalazina: comprimido de 400, 500 e 800 mg.
- Hidrocortisona: solução injetável de 100 e 500 mg.
- Prednisona: comprimido de 5 e 20 mg.
- Metilprednisolona: solução injetável 500 mg.
- Metronidazol: comprimido de 250 e 400 mg.
- Ciprofloxacino: comprimido de 500 mg.
- Azatioprina: comprimido de 50 mg.
- Metotrexato: solução injetável de 50 mg.
- Ciclosporina: ampola de 50 mg/ml.
- Infliximabe: frasco-ampola com 100 mg.
- Adalimumabe: seringas pré-preenchidas com 40 mg.
- Alopurinol: comprimidos de 100 e 300 mg.

9.2 TEMPO DE TRATAMENTO

No tratamento da fase aguda, usualmente durante 2-4 semanas, deve ser percebida alguma melhora e em até 16 semanas normalmente é observada a resposta máxima.

A terapia de manutenção com azatioprina deve ser mantida pelo tempo necessário, de acordo com a evolução e a resposta clínica. Discute-se o aumento de risco de linfoma não Hodgkin em pacientes em uso de azatioprina, contudo o risco parece ser pequeno e compensado pelos benefícios de manter-se a DC em remissão. A maior parte dos autores concorda que azatioprina pode ser usada por períodos superiores a 4 anos, se apropriadamente monitorizada (9, 47). Não está estabelecida a duração máxima para o tratamento com metotrexato, devendo o tempo ser decidido com base na evolução clínica de cada paciente.

No tratamento da fase aguda, a terapia anti-TNF deve ser suspensa se não houver resposta após 2 doses (redução de pelo menos 3 pontos no IHB). Em pacientes com fístulas, deve-se suspender o anti-TNF se não houver resposta após 3 doses (10). Em pacientes em uso de anti-TNF para manutenção, a terapia deve ser utilizada até a falha ou por no máximo 12 meses consecutivos. A terapia anti-TNF pode ser mantida se houver clara evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação ou por achados endoscópicos, devendo ser a continuidade do tratamento reavaliada a cada 12 meses. Pacientes que tiverem recaída após a parada programada (ou seja, que não tenha sido causada por falha terapêutica) podem fazer um novo ciclo de tratamento de até 12 meses (10).

9.3 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Em pacientes com doença ativa, o desfecho esperado é remissão dos sintomas, definida como IHB igual ou inferior a 4, e manutenção desse estado por pelo menos 6 meses.

Em pacientes em remissão, o objetivo é a prevenção de recorrências. Espera-se que os fármacos em uso sejam capazes de manter a remissão por pelo menos 6 meses para serem considerados efetivos.

Em pacientes com fístulas, o objetivo primário é o fechamento de todas elas (ausência de drenagem, com compressão leve do trajeto fistuloso, durante 1 mês) e a manutenção desse estado sem o surgimento de novas fístulas por pelo menos 6 meses.

10 MONITORIZAÇÃO

Embora preconizada por alguns autores, não existe até o momento uma definição consensual de que a cicatrização da mucosa deva ser considerada um objetivo primário de tratamento. Por tal motivo não há indicação do acompanhamento regular da atividade da doença por métodos endoscópicos. A cada 6 meses, o IHB deve ser reavaliado, assim como sempre que um fármaco estiver sendo iniciado, reiniciado ou tendo sua dose alterada.

Antes do início da administração de sulfassalazina e mesalazina, devem-se realizar hemograma, exame qualitativo de urina (EQU) e dosagem de creatinina sérica. Pacientes com doença renal preexistente ou em uso de outros fármacos nefrotóxicos devem ter a função renal monitorizada durante o tratamento. Hemograma, EQU e dosagem de creatinina sérica devem ser repetidos a cada 4 meses (9).

Pacientes que estiverem recebendo metronidazol não devem consumir álcool até 3 dias após a interrupção do fármaco (8). A terapia prolongada pode ocasionar o desenvolvimento de neuropatia periférica, que, se presente, indica a suspensão imediata do fármaco. Deve-se realizar exame físico periódico para detectar anormalidades sugestivas de neuropatia.

Para pacientes que utilizarem corticosteroides, recomendam-se dosagens de potássio, sódio e glicemia de jejum, repetindo-se periodicamente conforme critério médico. Deve-se também aferir periodicamente a pressão arterial e realizar avaliação oftalmológica e rastreamento de osteoporose (8, 10).

Durante o período de uso de azatioprina, recomenda-se a realização de hemograma completo semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente e quando houver mudança de dose. Também deve ser realizado controle de testes hepáticos a cada 3 meses. O tratamento deve ser interrompido caso o paciente apresente quadro clínico de pancreatite aguda. Pelo risco de câncer de pele do tipo não melanótico, recomenda-se avaliação anual com dermatologista (8, 10).

Durante o período de uso de metotrexato, recomendam-se realização de hemograma, contagem de plaquetas mensalmente e dosagem dos níveis séricos de ALT, AST, fosfatase alcalina e creatinina sérica a cada 2 meses, ou conforme necessidade clínica. Recomenda-se ainda considerar biópsia hepática para os pacientes que utilizarem dose cumulativa entre 1.000 mg e 1.500 mg. A administração concomitante de ácido fólico reduz a incidência de citopenias, estomatites e outros sintomas digestivos sem comprometer sua eficácia. Pacientes que estiverem recebendo metotrexato devem evitar consumo de álcool, exposição solar excessiva e uso de medicamentos anti-inflamatórios não hormonais (8).

Quando utilizada ciclosporina intravenosa, os pacientes devem ser observados continuamente nos primeiros 30 minutos de infusão e frequentemente até o final da infusão. Há risco de reação anafilática, sendo que equipe e equipamentos apropriados devem

estar disponíveis. É recomendado que antes do tratamento a pressão arterial seja aferida, e os níveis de creatinina sérica, ureia, sódio, potássio, magnésio, perfil lipídico e ácido úrico sejam avaliados. A ciclosporina está contraindicada para pacientes com hipertensão não controlada e para os com insuficiência renal grave. Durante o tratamento, as medidas devem ser repetidas pelo menos 2 vezes por semana. Níveis plasmáticos de ciclosporina (alvo 100-200 ng/ml) também são úteis para ajuste de doses (8).

Durante a infusão de infliximabe, os pacientes devem ser monitorizados em ambiente equipado para tratamento de reações anafiláticas. Os sinais vitais devem ser verificados a cada 10 minutos se os pacientes apresentarem algum sintoma e a infusão interrompida caso não haja melhora dos sintomas com a terapêutica instituída (corticoesteroides e antialérgicos). Antes do tratamento, recomenda-se a realização de radiografia de tórax e prova de Mantoux, que deverá ser negativa ou com área de endurecimento inferior a 5 mm. Caso haja reação positiva (superior a 5 mm) ou exame radiológico com suspeita de lesão residual ou ativa de tuberculose, os pacientes deverão ser encaminhados para tratamento ou profilaxia dessa doença, conforme as normas estabelecidas no SUS. Provas de função hepática devem ser realizadas antes de cada dose, e o medicamento suspenso se as aminotransferases/transaminases estiverem mais de 5 vezes acima do limite superior da normalidade (10). Os pacientes devem ser monitorizados e orientados a procurar atendimento na eventualidade de surgimento de sinais de doença infecciosa de qualquer natureza. Esses pacientes não devem receber vacinas com vírus atenuados.

Adalimumabe pode ser administrado por via subcutânea. Antes do tratamento, recomenda-se a utilização de radiografia de tórax e prova de Mantoux, que deverá ser negativa ou com área de endurecimento inferior a 5 mm. Caso haja reação positiva (superior a 5 mm) ou exame radiológico com suspeita de lesão residual ou ativa de tuberculose, os pacientes deverão ser encaminhados para tratamento ou profilaxia dessa doença. Hemograma completo deve ser realizado periodicamente. Os pacientes devem ser monitorizados e orientados a procurar atendimento na eventualidade de surgimento de sinais de doença infecciosa de qualquer natureza. Esses pacientes não devem receber vacinas com vírus atenuados.

11 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tratamento não tem duração predeterminada. O seguimento dos pacientes, incluindo consultas e exames complementares, deverá ser programado conforme a evolução clínica e a monitorização de toxicidade dos medicamentos.

12 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso e acompanhamento no pós-tratamento.

13 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos benefícios, potenciais riscos e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

14 REFERÊNCIAS

1. 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(2):465-83; quiz 4, 84.
2. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(1):20-5.
3. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*. 1980;1(8167):514.
4. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(4):357-63.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122(2):512-30.
6. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i11-15.
7. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i36-58.
8. Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. *Drug Information Handbook*. 18th ed. Hudson (Cleveland): Lexi-Comp; 2009.
9. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i16-35.
10. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm 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(1):28-62.
11. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):Cd006320.
12. Shen J, Ran HZ, Yin MH, Zhou TX, Xiao DS. Meta-analysis: the effect and adverse events of Lactobacilli versus placebo in maintenance therapy for Crohn disease. *Intern Med J*. 2009;39(2):103-9.
13. Akobeng AK, Stokkers PC. Thalidomide and thalidomide analogues for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):Cd007351.
14. Srinivasan R, Akobeng AK. Thalidomide and thalidomide analogues for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):Cd007350.
15. Borgaonkar M, MacIntosh D, Fardy J, Simms L. Anti-tuberculous therapy for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):Cd000299.
16. McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, Brynkvov J, Stange EF, Macdonald JK. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):Cd000297.
17. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PP. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23(12):1213-21.
18. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Koliou G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(10):963-70.

19. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(8):874-81.
20. Collins PD, Mpfu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(2):Cd000279.
21. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Bechtel JM, Best WR, Kern F, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1979;77(4 Pt 2):847-69.
22. 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(2):249-66.
23. 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(4):590-9; quiz 600.
24. Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(5):379-88.
25. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):Cd000545.
26. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):Cd000067.
27. Chatur S, Subramanian V, Saxena S, Pollok RC. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(1):23-34; quiz 5.
28. de Souza A, Nalini A, Kovoov JM, Yeshraj G, Siddalingaiah HS, Thennarasu K. Perilesional gliosis around solitary cerebral parenchymal cysticerci and long-term seizure outcome: a prospective study using serial magnetization transfer imaging. *Epilepsia.* 2011;52(10):1918-27.
29. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Lim WC, Reddy SI, Cao D, et al. Allopurinol safely and effectively optimizes thioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(5):441-6.
30. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Cao D, Hanauer SB. Effect of allopurinol on clinical outcomes in inflammatory bowel disease nonresponders to azathioprine or 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(2):209-14.
31. Bradford K, Shih DQ. Optimizing 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17(37):4166-73.
32. Ansari A, Patel N, Sanderson J, O'Donohue J, Duley JA, Florin TH. Low-dose azathioprine or mercaptopurine in combination with allopurinol can bypass many adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(6):640-7.
33. Alfidhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1):Cd003459.
34. McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane database of systematic reviews.* 2012;12:CD003459.
35. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):829-38.
36. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(3):442-8.
37. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1):Cd003715.
38. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):617-29.
39. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):630-42.
40. Patel V, Macdonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):Cd006884.
41. Da W, Zhu J, Wang L, Lu Y. Adalimumab for Crohn's disease after infliximab treatment failure: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25(8):885-91.
42. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1383-95.
43. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2014;146(3):681-8.e1.
44. Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):Cd006873.
45. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;350(9):876-85.
46. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17(9):1145-51.
47. French H, Mark Dalzell A, Srinivasan R, El-Matary W. Relapse rate following azathioprine withdrawal in maintaining remission for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2011;56(7):1929-36.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
SULFASSALAZINA, MESALAZINA, AZATIOPRINA, METOTREXATO, INFLIXIMABE,
ADALIMUMABE E METILPREDNISOLONA.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de sulfassalazina, mesalazina, azatioprina, metotrexato, infliximabe, adalimumabe e metilprednisolona, indicados para o tratamento da doença de Crohn.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- remissão dos sintomas se portador de doença ativa;
- prevenção de recorrências se em remissão;
- fechamento de todas as fístulas;

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- sulfassalazina e mesalazina: risco na gravidez é improvável; estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos;

- azatioprina e metilprednisolona: há evidências de riscos ao feto com o uso, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos;

- efeitos adversos mais comuns da sulfassalazina: dores de cabeça, reações alérgicas (dores nas juntas, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, dores abdominais, náusea, vômitos, perda de apetite, diarreia; efeitos adversos mais raros: diminuição do número dos glóbulos brancos no sangue, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), anemia por aumento da destruição dos glóbulos vermelhos do sangue (anemia hemolítica), diminuição do número de plaquetas no sangue (aumento dos riscos de sangramento), piora dos sintomas da retocolite ulcerativa, problemas no fígado, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite intersticial), dor nas juntas, dificuldade para engolir, cansaço associado à formação de bolhas e à perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e desenvolvimento de sintomas semelhantes aos do lúpus eritematoso sistêmico (ou seja, bolhas na pele, dor no peito, mal-estar, erupções cutâneas, falta de ar e coceira);

- efeitos adversos da mesalazina: dores de cabeça, reações alérgicas (dores nas juntas, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, queda de cabelo, dores abdominais, náusea, vômitos, perda de apetite, diarreia, diarreia com sangue, tonturas, rinite, cansaço ou fraqueza; efeitos adversos mais raros: hepatite medicamentosa, pancreatite e pericardite;

- efeitos adversos da azatioprina: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado e no pâncreas, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos, falta de ar, pressão baixa, problemas nos pulmões, reações de hipersensibilidade e diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções; pode causar câncer em animais e, provavelmente, tenha o mesmo efeito na espécie humana;

- efeitos adversos do metotrexato: convulsões, confusão mental, febre, calafrios, sonolência, queda de cabelo, espinhas e furúnculos, alergias de pele, sensibilidade à luz, alterações da pigmentação da pele, formação de bolhas e perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), náusea, vômitos, perda de apetite, inflamação na boca, úlceras de trato gastrointestinal, problemas no fígado, diminuição das células brancas do sangue e das plaquetas, problemas nos rins, problemas nos pulmões, diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções;

- efeitos adversos do infliximabe: náusea, diarreia, dor abdominal, vômito, má digestão, azia, dor de cabeça, fadiga, febre, tontura, dor, *rash* cutâneo, prurido, bronquite, rinite, infecção de vias aéreas superiores, tosse, sinusite, faringite, reativação de tuberculose, reação à infusão, dor no peito, infecções, reações de hipersensibilidade, dor nas juntas, dor nas costas, infecção do trato urinário; outros efeitos: abscesso, hérnia abdominal, aumento dos níveis das aminotransferase/transaminases hepáticas (ALT/TGP e AST/TGO), anemia, ansiedade, apendicite, artrite, problemas no coração, carcinoma basocelular, cólica biliar, fratura óssea, infarto cerebral, câncer de mama, celulite, colecistite, coledolitase, confusão, desidratação, delírio, depressão, hérnia diafragmática, falta de ar, disúria, inchaço, confusão mental, endometriose, endoftalmite, furúnculos, úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal, hepatite colestática, herpes-zóster, hidronefrose, pressão alta ou baixa, hérnia de disco intervertebral, inflamação, obstrução intestinal, perfuração intestinal, estenose intestinal, cisto articular, degeneração articular, infarto renal, leucopenia, linfangite, lúpus eritematoso sistêmico, linfoma, mialgia, isquemia miocárdica, osteoartrite, osteoporose, isquemia periférica, problemas nos pulmões, nos rins e no pâncreas, adenocarcinoma de reto, sepse, câncer de pele, sonolência, tentativa de suicídio, desmaios, problemas nos tendões, diminuição de plaquetas, trombose, úlceras e perda de peso; pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções fúngicas e bacterianas;

- efeitos adversos da adalimumabe: infecção do trato respiratório superior, dor, inchaço, vermelhidão e prurido no local da injeção; outras reações: vários tipos de infecções (respiratórias, urinárias, dermatológicas), linfopenia, anemia, dor de cabeça, dormências, hipertensão, tosse, dor nasofaríngea, congestão nasal, distúrbios gastrointestinais (náusea, dor abdominal), distúrbios cutâneos e subcutâneos, fadiga e fraqueza; algumas precauções devem ser tomadas em relação à possível reativação do vírus da hepatite B em portadores crônicos do vírus, ou em casos de infecções localizadas e crônicas; pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções fúngicas e bacterianas;

- efeitos adversos da metilprednisolona: retenção de líquidos, aumento da pressão arterial, problemas no coração, fraqueza nos músculos, problema nos ossos (osteoporose), problemas de estômago (úlceras), inflamação do pâncreas (pancreatite), dificuldade de cicatrização de feridas, pele fina e frágil, irregularidades na menstruação e manifestação de diabetes melito;

- contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;

- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato. () Sim () Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () Sulfassalazina
- () Mesalazina
- () Azatioprina
- () Metotrexato
- () Infliximabe
- () Adalimumabe
- () Metilprednisolona

Local:	Data:
Nome do paciente:	
Cartão Nacional de Saúde:	
Nome do responsável legal:	
Documento de identificação do responsável legal:	

Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico		
Data:		

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Nota 1: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Nota 2: O seguinte medicamento integra o procedimento hospitalar da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS: 06.03.01.001-6 Metilprednisolona 500 mg injetável (por ampola).

Nota 3: O seguinte medicamento integra o procedimento hospitalar da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS: 06.03.02.005-4 Ciclosporina 50 mg injetável (por frasco-ampola).