

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Doença de crohn

1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Foram realizadas buscas nas bases Medline/Pubmed, Embase e Cochrane em 07/02/2010. Todos os estudos disponíveis foram avaliados e selecionadas para avaliação meta-análises e ensaios clínicos randomizados, controlados e duplo-cegos publicados até 31/01/2010. Foram excluídos estudos de fase II, estudos com desfechos intermediários e estudos com intervenções não medicamentosas.

Na base Medline/Pubmed, a busca foi feita através das expressões "Crohn Disease"[All Fields] AND ("humans"[MeSH Terms] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]). Foram encontrados 513 artigos.

Na base de dados Embase, com 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.

Revisões sistemáticas do grupo Cochrane, através "(Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR ("cochrane"[All Fields] AND "review"[All Fields]) OR "cochrane review"[All Fields]) AND crohn[All Fields]", identificaram 51 resultados. Vinte meta-análises referiam-se a últimas versões de revisões sobre intervenções medicamentosas.

Para o embasamento da eficácia dos tratamentos, foram citadas preferencialmente meta-análises e, na sua falta, ensaios clínicos randomizados. Em uma situação, na ausência de melhor evidência, foi citada uma série de casos. Também foram consultados artigos não indexados, livros de Farmacologia, artigos de revisão e artigos sobre a prevalência da doença de Crohn no Brasil.

2. INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal de origem não conhecida e 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 digestivo, a DC pode ter manifestações extraintestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, as dermatológicas e as reumatológicas (1). A prevalência e a incidência em países desenvolvidos situam-se em torno de 5:100.000 e 50:100.000 respectivamente. Uma estimativa da prevalência na cidade de São Paulo encontrou uma prevalência de 14,8 casos por 100.000 habitantes (2). A DC inicia 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, que é mais simples e mantém uma boa correlação com o Índice de Atividade da DC, correlação de Pearson = 0,93 (P = 0,001)4, padrão-ouro para a caracterização dos estágios da doença(5). Um paciente é considerado em remissão sintomática quando está sem sintomas (IHB igual ou abaixo de 4) e sem uso de corticosteroide(4). Pacientes que necessitam de corticosteroide para permanecer assintomáticos são classificados como corticoides dependentes, 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 acima de 8)(4) usualmente estão com o estado geral bastante comprometido e têm seus sintomas acompanhados de um ou mais dos seguintes: febre, perda de peso, dor abdominal acentuada, anemia ou diarreia frequente (3 a 4 evacuações ou mais por dia). Pacientes com manifestações acentuadas/fulminantes usualmente tem IHB maior do que 8, tiveram insucesso com o tratamento ambulatorial ou apresentam febre alta, vômitos persistentes, sinais obstructivos 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 = acentuada
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: - Artralgia - Uveíte - Eritema nodoso - Ulceras aftosas - Pioderma gangrenoso - Fissura anal - Nova fístula - Abscesso
	Total	Soma dos escores das variáveis de 1 a 5

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser difícil devido à heterogeneidade das manifestações e à sobreposição destas 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%), dor abdominal (70%) e perda de peso (60%). 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 infecciosa6. Nos exames radiológicos, os achados mais característicos são acometimento do intestino delgado e demonstração 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 instrumentos de pesquisa, não tendo ainda utilidade no diagnóstico, prognóstico ou direcionamento do tratamento. Pesquisas de anticorpos contra Saccharomyces cerevisiae, CB1r1, 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 os 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 os pacientes com intolerância ou hipersensibilidade aos medicamentos indicados.

7. CASOS ESPECIAIS

7.1. PACIENTES PEDIÁTRICOS

Devido ao risco de problemas osteoarticulares, não é aconselhável o uso de ciprofloxacino em crianças e adolescentes em vista da existência de alternativas eficazes. O tratamento da DC em crianças tende a ser mais agressivo com o uso de imunomoduladores como a azatioprina em fases mais precoces, evitando o emprego prolongado de corticosteróides (7). O crescimento e o desenvolvimento puberal devem ser monitorizados. Caso haja retardo, fatores relacionados ao 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 contraindicação ao uso de corticosteroides, sugere-se a avaliação em serviço especializado de referência, para que seja considerada terapia nutricional com dieta polimérica. Crianças com DC apresentam estas complicações com maior frequência do que as com retocolite ulcerativa. Caso haja indicação de terapia anti-TNF, o infliximabe está aprovado para a faixa etária entre 6 e 17 anos; mas o adalimumabe não está aprovado para uso pediátrico.

7.2. GESTANTES E NUTRIZES

Pacientes com DC quiescente têm a mesma fertilidade da população geral, enquanto mulheres com DC em atividade têm fertilidade reduzida. Durante a gestação, a atividade da doença está relacionada a abortamento, parto pré-termo e baixo peso ao nascimento (7).

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

Metronidazol atravessa a placenta, tendo sido carcinogênico em ratos, não devendo ser usado no primeiro trimestre da gestação (8). No segundo e terceiro trimestres, o uso deve se restringir a casos em que o benefício compense 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).

Azatioprina tem relatos de altas taxas de aborto. Contudo, a experiência em pacientes transplantados ou reumatológicos em uso de azatioprina mostra que o fármaco não está associado com diminuição de fertilidade, prematuridade ou defeitos congênitos (7).

Metotrexato é teratogênico e seu uso está contraindicado formalmente 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 estes riscos. Pacientes em uso de ciclosporina não devem amamentar (8).

Infliximabe e adalimumabe não foram avaliados quanto à sua segurança na gestação. Seu uso, nessa situação, deve ser feito somente se estritamente necessário. 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 raro. Somente 5% dos pacientes com doença têm acometimento gastroduodenal. Existem poucos estudos sobre o tratamento dessas manifestações da doença. Quando ocorre acometimento do estômago e do duodeno, justifica-se o uso de medicamentos que diminuem 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. Tendo em vista estas considerações, o tratamento da doença nessas localizações segue as mesmas diretrizes do tratamento das formas ileocolônicas da doença.

8. CENTRO DE REFERÊNCIA

Recomenda-se o atendimento em serviço especializado de referência para avaliação médica, tratamento e acompanhamento dos pacientes e administração de infliximabe ou de adalimumabe.

9. TRATAMENTO E ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

O tratamento da DC é complexo, exigindo habilidades clínicas e cirúrgicas em algumas situações. A abordagem clínica é feita com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossuppressores e objetiva a indução da remissão clínica, a melhora da qualidade de vida e, após, a manutenção da remissão. A abordagem cirúrgica é necessária para tratar obstruções, complicações supurativas e doença

refratária ao tratamento clínico9. No momento não há evidência para a indicação de ácidos graxos ômega 3(10) ou probióticos(11). Também não há evidências atuais para a indicação de talidomida (12,13) ou terapia tuberculostática objetivando o controle da DC(14). Não existem estudos controlados com ciclosporina para pacientes com DC(15), embora, devido à gravidade do quadro, baseados em estudos não controlados, alguns autores recomendem o uso de ciclosporina. As pesquisas com terapia isolada com antibióticos para o controle da atividade inflamatória são pequenas e não têm mostrado resultados conclusivos. Além disso, a toxicidade com o 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, a despeito do uso clínico corrente (1,9). Devem ser indicados quando há suspeita de complicação infecciosa, como abscessos, e para o tratamento de fístulas.

Os pacientes tabagistas com DC devem receber orientações para parar de fumar (16). Além disso, existem dados na literatura sugerindo que os pacientes devem evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroides, que podem agravar as manifestações da doença (17). Pacientes com DC têm risco aumentado, embora ainda não estimado, de câncer de cólon, e pacientes em uso de imunossuppressores têm risco aumentado de linfoma não Hodgkin (18). Há evidência indireta de que rastreamento de câncer de cólon com colonoscopia possa reduzir a mortalidade por câncer de cólon nestes pacientes (19).

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. Sulfasalazina, 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 (20,21). Sulfasalazina foi eficaz no tratamento da doença colônica, mas não foi melhor do que o placebo no tratamento de doença restrita ao intestino delgado e, de maneira geral, foi menos eficaz do que os 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 sulfasalazina na dose de 3-6 g/dia (sulfasalazina 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 situação clínica), uma vez que foi demonstrado que mesalazina, o aminossalicilato com níveis terapêuticos nesta região, tem efeito muito modesto quando comparado ao placebo (22). Pacientes que não obtiverem resposta clínica significativa após 6 semanas 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 sulfasalazina pelo desenvolvimento de reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave podem utilizar mesalazina (4g/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 cessação da perda de peso (1,20). Altas doses de corticosteroide (1 mg/kg de prednisona ou 1 mg/kg de metilprednisolona) têm taxas de resposta de 80% a 90% (1). Não há benefício em associar aminossalicilatos ao esquema com corticosteroide (21). Após a melhora dos sintomas (usualmente 7 a 28 dias depois), a dose é reduzida lentamente, para evitar recaídas e proporcionar o retorno gradual da função da glândula adrenal. A dose do 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 de corticosteroide até a dose de 20 mg e, após, 2,5 a 5 mg/semana até suspender o tratamento (1). A azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia, 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 (23). A azatioprina também é útil para pacientes com recorrência do sintoma, sendo eficaz tanto na indução da remissão como em sua manutenção (24).

Em alguns pacientes não se consegue diminuir a dose sem que haja recidiva dos sintomas, sendo considerados pacientes esteroide-dependentes. Para eles recomenda-se o início de metotrexato parenteral (25 mg/semana por via intramuscular) que mostrou ser superior ao placebo na melhora dos sintomas de pacientes com quadros clínicos refratários ao corticosteroide (25). Pela experiência de uso e ampla evidência, o imunomodulador de escolha deve ser azatioprina e, se houver falha ou intolerância, metotrexato.

Em pacientes refratários a corticosteroides, azatioprina e metotrexato, 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) podem ser considerados, ou caso haja contraindicações ou intolerância a corticosteroides e imunossuppressores convencionais. A terapia anti-TNF deve ser suspensa se não houver resposta após duas doses, definida por uma redução de pelo menos 3 pontos do IHB (4,26). Os riscos do tratamento com anti-TNF devem ser ponderados em relação aos seus benefícios, sendo 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 (27). Não há comparação direta entre infliximabe e adalimumabe, logo não se pode sugerir superioridade de um sobre o outro (27).

Pacientes com infecções ou abscessos devem receber antibióticoterapia apropriada com drenagem cirúrgica ou percutânea, conforme o mais apropriado dentro das condições assistenciais do local de atendimento. Entre 50% e 80% dos pacientes com DC vão necessitar 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 (27). O limiar para indicação cirúrgica é mais baixo em pacientes com doença ileocolônica localizada, sendo que alguns advogam cirurgia antes da terapia anti-TNF nestes casos (10).

TRATAMENTO DA DC COM ATIVIDADE INFLAMATÓRIA INTESTINAL GRAVE A FULMINANTE

Pacientes nesta situação serão preferencialmente tratados em hospitais terciários. Devem receber terapia de suporte com reidratação, transfusões e suporte nutricional se clinicamente indicado. Pacientes com infecções ou abscessos devem ser submetidos a antibióticoterapia apropriada com drenagem cirúrgica ou percutânea, conforme o mais apropriado dentro das condições assistenciais do local de atendimento. A avaliação cirúrgica será solicitada se houver suspeita de obstrução. Inicia-se com hidrocortisona por via intravenosa na dose de 100 mg, de 8/8 h, se não houver contra-indicação. 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, sendo então os pacientes tratados da mesma forma que os com doença moderada a grave. Deve ser considerada a associação de azatioprina (2 a 2,5 mg/kg por dia, por via oral) ou metotrexato (15 mg, por via subcutânea, 1 vez/semana), especialmente naqueles 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 nesta situação (1). Não existem estudos controlados com ciclosporina para pacientes com DC (15), entretanto, alguns autores recomendem o uso de ciclosporina nesta situação como meio de evitar ou retardar a necessidade de um procedimento cirúrgico urgente (1).

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

TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO DA DC EM REMISSÃO APÓS ABORDAGEM CLÍNICA

Para pacientes que tenham obtido remissão, deve-se considerar o tratamento de manutenção. É improvável que um paciente que tenha necessitado de corticosteróides para induzir a remissão permaneça assintomático por mais de 1 ano sem tratamento de manutenção. Para prevenção de recorrências, pode-se iniciar com azatioprina. Não há benefício da manutenção de sulfasalazina ou de mesalazina como profilaxia de reagudizações após remissão clínica (28). Os corticosteróides não devem ser usados como terapia de manutenção. Nos pacientes corticoides dependentes, deve-se considerar o uso de metotrexato (15 mg, por via subcutânea, 1 vez/semana) ou azatioprina (2 a 2,5 mg/kg). Para pacientes que entraram em remissão com o uso de metotrexato, pode-se manter este fármaco (29). A azatioprina e o metotrexato também são opções para a manutenção de pacientes com remissão induzida por terapia anti-TNF (9). Em caso de falha na manutenção da remissão com uso de azatioprina ou metotrexato, pode-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 (26). O tratamento com terapia anti-TNF pode ser continuado 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. Pacientes que tiverem recaída após a parada programada da terapia anti-TNF podem fazer novo ciclo de até 12 meses de tratamento (26).

TRATAMENTO DA DC EM REMISSÃO APÓS ABORDAGEM CIRÚRGICA

Recomenda-se revisão endoscópica em 6 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 (30). A terapia anti-TNF não foi adequadamente estudada neste contexto (30).

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 com ou sem ciprofloxacino. O uso de azatioprina (2 a 2,5 mg/kg por dia, por via oral) não foi formalmente avaliado em estudos controlados, mas uma série de estudos não controlados mostra eficácia a longo prazo (1). Terapia anti-TNF mostrou benefício na cicatrização de fístulas 31. 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 há 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 (7,26), as quais usualmente respondem a tratamento cirúrgico local, que deve ser realizado quando a doença inflamatória intraluminal estiver controlada (32).

9.2. FARMACOS

Sulfasalazina: 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 e 500 mg
Ciclosporina: cápsula de 10, 25, 50, 100 mg e solução oral de 100 mg/ml (frasco com 50 ml).
Infliximabe: frasco-ampola com 100 mg.
Adalimumabe: seringas pré-preenchidas com 40 mg.

9.3 TEMPO DE TRATAMENTO

No tratamento da fase aguda, usualmente dentro de 2 a 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 por longos períodos. Discute-se o aumento de risco de linfomas 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).

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) (26). No tratamento de fístulas, deve-se suspender o tratamento anti-TNF se não houver resposta após 3 doses (26). Os pacientes em uso de terapia anti-TNF para manutenção devem utilizá-la até a falha ou por no máximo 12 meses consecutivos (26). O tratamento com terapia anti-TNF pode ser mantido 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 até 12 meses de tratamento (26).

9.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

Em pacientes em remissão, o objetivo é a prevenção de recorrências. Espera-se que os medicamentos 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 deste 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 como um objetivo primário de tratamento. Por este 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 medicamento estiver sendo iniciado, reiniciado ou sua dose estiver sendo alterada.

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

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

Para pacientes em uso de corticosteróides, 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).

Durante o 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 (8). O tratamento deve ser interrompido caso o paciente apresente quadro clínico de pancreatite aguda.

Durante o uso de metotrexato, recomendam-se realização de hemograma, contagem de plaquetas mensalmente e dosagem dos níveis séricos de ALT, AST, fosfatase alcalina e creatinina 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 para o tratamento desta complicação devem estar disponíveis. É recomendado que antes do tratamento a pressão arterial seja aferida, e creatinina sérica, ureia, sódio, potássio, magnésio, perfil lipídico e ácido úrico sejam avaliados. Durante o tratamento, estas medidas devem ser repetidas pelo menos 2 vezes por semana. Níveis plasmáticos de ciclosporina também são úteis para ajuste de doses (8).

Durante a infusão de infliximabe, os pacientes devem ser monitorizados em ambiente equipado para o tratamento de reações anafiláticas. Os sinais vitais devem ser monitorizados a cada 10 minutos se os pacientes apresentarem algum sintoma e a infusão interrompida caso não haja melhora dos sintomas com a terapêutica instituída (corticosteróides e antialérgicos). Antes do tratamento, é recomendado que os pacientes realizem radiografia de tórax e prova de Mantoux que deverá ser negativo ou com área de endureção inferior a 5 mm. Caso haja reação positiva (acima de 5 mm) ou exame radiológico com suspeita de lesão residual ou ativa de tuberculose, os pacientes deverão ser encaminhados para tratamento ou profilaxia desta doença, conforme as normas estabelecidas no SUS.

Provas de função hepática devem ser realizadas antes de cada dose, e o medicamento suspenso se as transaminases estiverem mais de 5 vezes acima do limite superior da normalidade (8). Os pacientes devem ser monitorizados e orientados a procurar atendimento na eventualidade de surgimento de sinais de doença infecciosa de qualquer natureza. Estes pacientes não devem receber vacinas com vírus atenuados.

O adalimumabe pode ser administrado por via subcutânea. Antes do tratamento, é recomendado que os pacientes submetam-se a radiografia de tórax e a prova de Mantoux, que deverá ser negativa ou com área de endureção inferior a 5 mm. Caso haja reação positiva (acima de 5 mm) ou exame radiológico com suspeita de lesão residual ou ativa de tuberculose, os pacientes deverão ser encaminhados para tratamento ou profilaxia de tuberculose. 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. Estes pacientes não devem receber vacinas com vírus atenuados.

11 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tratamento não tem duração pré-determinada. 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

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, a adequação de uso dos medicamentos e o acompanhamento pós-tratamento.

13. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios 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 BIBLIOGRÁFICAS

- Lichtenstein, G.R., S.B. Hanauer, and W.J. Sandborn, Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*, 2009. 104(2): p. 465-83; quiz 464, 484.
- Victoria, C.R., L.Y. Sasaki, and H.R. Nunes, Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol*, 2009. 46(1): p. 20-5.
- Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980;1:514.
- 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. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;8(4):357-63.
- Sandborn, W.J., 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): p. 512-30.
- Stange, E.F., et al., European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*, 2006. 55 Suppl 1: p. i1-15.
- Caprilli, R., et al., European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*, 2006. 55 Suppl 1: p. i36-58.
- Lacy, C.F., et al., Drug Information Handbook wiith International Trade Names. 2009-2010: Lexi-Comp.
- Travis, S.P., et al., European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*, 2006. 55 Suppl 1: p. i16-35.
- Turner, D., et al., Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(1): p. CD006320.
- Shen, J., et al., Meta-analysis: the effect and adverse events of Lactobacilli versus placebo in maintenance therapy for Crohn disease. *Intern Med J*, 2009. 39(2): p. 103-9.
- Akobeng, A.K. and P.C. Stokkers, Thalidomide and thalidomide analogues for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2): p. CD007351.
- Srinivasan, R. and A.K. Akobeng, Thalidomide and thalidomide analogues for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(2): p. CD007350.
- Borgaonkar, M., et al., Anti-tuberculous therapy for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): p. CD000299.
- McDonald, J.W., et al., Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(2): p. CD000297.
- Reese, G.E., et al., The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis*, 2008. 23(12): p. 1213-21.
- Kefalakes, H., et al., Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol*, 2009. 65(10): p. 963-70.
- Siegel, C.A., et al., 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): p. 874-81.
- Collins, P.D., et al., Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006(2): p. CD000279.
- Summers, R.W., et al., National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1979. 77(4 Pt 2): p. 847-69.

21. Malchow, H., et al., European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1984. 86(2): p. 249-66.

22. Hanauer, S.B. and U. Stromberg, 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): p. 379-88.

23. Prefontaine, E., J.K. Macdonald, and L.R. Sutherland, Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD000545.

24. Prefontaine, E., et al., Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(1): p. CD000067.

25. Alfadhi, A.A., J.W. McDonald, and B.G. Feagan, Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(1): p. CD003459.

26. National Institute for Health and Clinical Excellence. Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease (including a review of technology appraisal guidance 40). 2009 consultado em 05 de fevereiro de 2010; [disponível em: www.nice.org.uk].

27. Sandborn, W.J., et al., Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007. 146(12): p. 829-38.

28. Akobeng, A.K. and E. Gardener, Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(1): p. CD003715.

29. Patel, V., et al., Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD006884.

30. Doherty, G., et al., Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD006873.

31. Sands, B.E., et al., Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2004. 350(9): p. 876-85.

32. Bell, S.J., et al., The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. 17(9): p. 1145-51.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

SULFASSALAZINA, MESALAZINA, AZATIOPRINA, METOTREXATO, CICLOSPORINA, INFLIXIMABE E ADALIMUMABE.

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, ciclosporina, infliximabe ou adalimumabe, 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 as seguintes melhoras:

- 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 do uso destes medicamentos:

- não se sabe ao certo os riscos do uso da ciclosporina na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico;

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

- há evidências de riscos ao feto com o uso de azatioprina, 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, náuseas, 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 destruição aumentada 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 áreas 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, náuseas, 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, náuseas, 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. Azatioprina 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 áreas da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), náuseas, 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 da ciclosporina: problemas nos rins e no fígado, tremores, aumento da quantidade de pelos no corpo, pressão alta, crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicéridos, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão mental, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada à temperatura e aumento das mamas;

- efeitos adversos do infliximabe: náuseas, 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 das transaminases hepáticas (ALT e AST), anemia, ansiedade, apendicite, artrite, problemas no coração, carcinoma basocelular, cólica biliar, fratura óssea, infarto cerebral, câncer de mama, celulite, colelitase, colúlitase, confusão, desidratação, delírio, depressão, hérnia diafragmática, falta de ar, disúria, inchaço, confusão mental, endometriose, endoftalmite, furúnculos, úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal, hepatite coléstica, 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, problemas nos rins, problemas no pâncreas, adenocarcinoma de reto, seps, 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 (náuseas, 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;

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

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 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.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- sulfassalazina
- mesalazina
- azatioprina
- metotrexato
- ciclosporina
- infliximabe
- adalimumabe

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 (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.