

ISSN 2359-3083

International Journal of Inflammatory Bowel Disease

Volume 4 - Número 1

Maio-Agosto 2018

Oficial Publication of the Brazilian Study Group of
Inflammatory Bowel Disease

DIRETRIZES DA DOENÇA DE CROHN



Grupo de Estudos da Doença
Inflamatória Intestinal do Brasil

A Mudança* Começou com... **ENTYVIO**®¹⁻⁴

INDICADO NA PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO BIOLÓGICO NA DOENÇA DE CROHN (DC).^{5,6}**



- **INDUÇÃO: redução significativa** dos subescores de **dor abdominal e evacuações líquidas ou muito moles** a partir da **PRIMEIRA DOSE** em pacientes virgens de anti-TNF.⁷⁺⁺
- **CICATRIZAÇÃO DE MUCOSA: 67%** dos pacientes alcançaram **cicatrização endoscópica de mucosa[#]** em **12 meses** de tratamento.⁸
- **MANUTENÇÃO: 95%** de resposta e **89%** de **remissão clínicas⁺** ao longo de **5 anos** de tratamento.⁹

*Mudança nos escores de saúde relacionada à qualidade de vida.

[#]Cicatrização endoscópica de mucosa definida como ausência de úlceras e/ou erosões.

⁺Análise as observadas/considera o número de pacientes em resposta ou remissão clínicas sobre o número de casos observados na visita do estudo. Resposta clínica definida como queda de ≥ 3 pontos no índice Harvey-Bradshaw (HBI). Remissão clínica definida como HBI ≤ 4 . O método de estatística descritiva foi utilizado para avaliação de efetividade clínica.

⁺⁺Os dois componentes do escore de índice de atividade da doença de Crohn (CDAI) relatados pelos pacientes - subescores de dor abdominal e número de evacuações líquidas ou muito moles - foram avaliados.

^{**}Doença de Crohn moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

Referências bibliográficas: 1. Feagan BG, et al. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Nov 17. doi: 10.1111/apt.13852. 2. Vivio EE, et al. Vedolizumab effectiveness and safety over the first year of use in an IBD clinical practice. *J Crohns Colitis.* 2016;10(4):402-9. PMID: 26681763. 3. Palmela C, et al. New Trends in Inflammatory Bowel Disease. *GE Port J Gastroenterol.* 2015;22(3):103-11. 4. Sandborn W, et al. Effect of vedolizumab on health-related quality of life (HRQL) in patients with Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2015; 9 (suppl 1):S227. P300. 5. Entyvio® [Bula]. São Paulo. Takeda Pharma Ltda. 6. Poole RM. Vedolizumab: first global approval. *Drugs.* 2014;74(11):1293-303. 7. Feagan BG, et al. Vedolizumab demonstrates early symptomatic improvement in Crohn's disease (CD): a GEMINI 2 Post Hoc Analysis. *World Congress of Gastroenterology at ACG 2017.* Poster #1271. 8. Dulai PS, et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(8):1147-55. 9. Vermeire S, et al. Long-Term Effectiveness And Safety Of Vedolizumab In Patients With Crohn's Disease: 5-Year Cumulative Exposure Of Gemini 2 Completers Rolling Into The Gemini Open-Label Extension Study. *Gastroenterology.* 2017;152(6):S601. Abstract Su1931.

ENTYVIO® - vedolizumabe. Indicações: Entyvio® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com: -Colite ulcerativa moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). - Doença de Crohn moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). **Contra-indicações:** Entyvio® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao vedolizumabe ou a qualquer um dos excipientes do produto. Entyvio® é contraindicado na presença de infecções ativas graves, tais como tuberculose, septicemia, citomegalovírus, listerioses e infecções oportunistas, como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). **Cuidados e advertências:** Em estudos clínicos foram relatadas reações relacionadas à infusão e reações de hipersensibilidade, sendo a maioria delas de gravidade leve a moderada. **Infecções:** O tratamento com Entyvio® não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas graves, como tuberculose, seps, citomegalovírus, listeriose e infecções oportunistas, até que as infecções sejam controladas, e os médicos devem considerar a suspensão do tratamento em pacientes que desenvolvem uma infecção grave durante o tratamento crônico com Entyvio®. Todos os pacientes devem ser observados continuamente durante cada infusão e medidas de suporte médico devem estar disponíveis para uso imediato enquanto vedolizumabe é administrado. Entyvio® é contraindicado em pacientes com tuberculose ativa. Alguns antagonistas de integrina e alguns agentes imunossupressores sistêmicos foram associados com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Nenhum caso de LMP foi relatado em estudos clínicos com vedolizumabe. Os sinais e sintomas típicos associados com LMP são diversos, progredem ao longo de dias a semanas e incluem fraqueza progressiva em um lado do corpo, inépcia dos membros, problemas de visão e alterações no pensamento, memória e orientação levando à confusão e alterações de personalidade. A progressão dos déficits usualmente leva à morte ou incapacidade grave ao longo de semanas ou meses. Uso anterior e concomitante de produtos biológicos: Não há dados disponíveis de estudos clínicos do vedolizumabe para pacientes previamente tratados com natalizumabe ou rituximabe. Uso durante a gravidez e a lactação - Categoria B de Risco na Gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista. As mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos adequados para evitar a gravidez e o seu uso deve ser mantido durante pelo menos 18 semanas após o último tratamento com Entyvio®. **Lactação:** Vedolizumabe foi detectado no leite humano. O efeito do vedolizumabe em lactentes é desconhecido. O uso de vedolizumabe em mulheres em lactação deve levar em conta o benefício da terapia para a mãe e os riscos potenciais para a criança lactente. **Interações medicamentosas:** Não foram conduzidos estudos de interação. O vedolizumabe foi estudado em pacientes adultos com colite ulcerativa e doença de Crohn com administração concomitante de corticosteroides, imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato) e aminosalicilatos. As análises da farmacocinética da população sugerem que a administração concomitante de tais agentes não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética do vedolizumabe. O efeito do vedolizumabe na farmacocinética dos medicamentos comumente coadministrados não foi estudado. **Vacinações:** As vacinas vivas, em particular vacinas vivas orais, devem ser usadas com cautela durante o tratamento com Entyvio®. **Reações adversas:** A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 9% para os pacientes tratados com vedolizumabe e 10% para os pacientes tratados com placebo. Nos estudos combinados do GEMINI I e II, as reações adversas que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes foram náusea, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, artralgia, febre, fadiga, cefaleia, tosse. Reações relacionadas à infusão foram relatadas em 4% dos pacientes que estavam recebendo vedolizumabe. **Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. **Posologia e modo de usar:** - Colite ulcerativa: A dose recomendada é 300 mg de Entyvio®, administrada por infusão intravenosa nas Semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas. Em pacientes que responderem ao tratamento com Entyvio®, o uso de corticosteroides pode ser reduzido e/ou interrompido - à critério médico. - Doença de Crohn: A dose recomendada é 300 mg de Entyvio®, administrada por infusão intravenosa nas Semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas. Os pacientes com doença de Crohn que não apresentarem resposta podem se beneficiar de uma dose de Entyvio® na Semana 10 (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Nos pacientes que responderem, continuar o tratamento a cada oito semanas a partir da Semana 14. MS - 1.0639.0271. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. ENT_0418_0418_VPS.**

Contra-indicação: hipersensibilidade a qualquer dos componentes do medicamento. **Interação medicamentosa:** não foram conduzidos estudos de interação.

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a dispensar e/ou prescrever medicamentos e gestores de saúde.

Material produzido em agosto/2018.
BR/EVY/1806/0056(1).

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com

Takeda Distribuidora Ltda. CNPJ: 11.635.171/0004-56
Mais informações poderão ser obtidas diretamente com o nosso Departamento de Assuntos Científicos através do email: documentacao.cientifica@takeda.com ou por meio de nossos representantes.



International Journal of Inflammatory Bowel Disease

Official Publication of the Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Disease

ISSN: 2359-3083 • Int J Inflamm Bowel Dis • Volume 4 • Number 1 • January – April 2018

EDITORS

Sender J. Miszputen (SP)

Cyrla Zaltman (RJ)

EDITORIAL BOARD

Basic Science

Aytan Miranda Sipahi (SP)
Eduardo Garcia Vilela (MG)
Heitor Siffert Pereira de Souza (RJ)
Henrique Fillmam (RS)

Clinical

Anderson Omar Mourão Cintra Damiano (SP)
Andrea Vieira (SP)
Carlos F. Magalhães Francesconi (RS)
Genoile Oliveira Santana (BA)
Julio Maria Fonseca Chebli (MG)
Marco Antônio Zerôncio (RN)

Surgery

André da Luz Moreira (RJ)
Antonio Lacerda Filho (MG)
Cláudio Saddy Rodrigues Coy (SP)
Harry Kleinubing Júnior (SC)
Magaly Gemio Teixeira (SP)
Paulo Gustavo Kotze (PR)

Pediatrics

Maraci Rodrigues (SP)
Vera Sdepanian (SP)

Pathology

Henrich Seidler (DF)
Kalil Madi (RJ)
Roberto El Ibrahim (SP)

Clinical Challenges/Images in GI

Eloá Marussi Morsolotto (PR)
Fabio Vieira Teixeira (SP)

Selected Summaries, Thesis

Flávio Antonio Quilici (SP)
Maria de Lourdes de Abreu Ferrari (MG)

Advisory Board

Angelita Hbr Gama (SP)
Carlos A. Antunes de Brito (PE)
Carlos Walter Sobrado Junior (SP)
Cláudio Fiocchi (USA)
Columbano Junqueira Neto (DF)
Cristina Flores (RS)
Cyrla Zaltman (RJ)
Didia Herminia Bismara Cury (MS)
Eduardo Lopes Pontes (RJ)
Eloá Marussi Morsolotto (PR)
Fábio Guilherme C. M. de Campos (SP)
Flavio Steinwurtz (SP)
Heda M. Barska dos Santos Amarante (PR)
João Gomes Netinho (SP)
Joffre Rezende Filho (GO)
José Carlos Borges de Rezende (ES)
José César Junqueira (RJ)
José Eduardo Vasconcelos Fernandes (SP)
José Galvão-Alves (RJ)
José Miguel Luz Parente (PI)
Juliano Coelho Ludvig (SC)
Lígia Yukie Sasaki (SP)
Lorete Maria da Silva Kotze (PR)
Lúcia Libanez Campelo Braga (CE)
Luiz Ernesto de Almeida Troncon (SP)
Marcellus Henrique Loliola P. de Souza (CE)
Marcelo de Souza Cury (MS)
Maria de Lourdes Setsuko Ayrizono (SP)
Maria Lígia Lypra Pereira (SP)

Marta Brenner Machado (RS)
Mauro Bafutto (GO)
Raquel Franco Leal (SP)
Raul Cutait (SP)
Roberto Luiz Kaiser Junior (SP)
Rogério Saad Hossne (SP)
Sender Jankiel Miszputen (SP)
Thiago Nunes Santos (SP)
Wilson Roberto Catapani (SP)
Wilton Schmidt Cardozo (SP)
Yu Kar Ling Koda (SP)

Brief Reports

Neogélia Pereira de Almeida (BA)
Orlando Ambrogini Junior (SP)

Case Reports

Antonio Carlos Moraes (RJ)
Márcia Henriques de Magalhães Costa (RJ)

Viewpoints

Fernando Magro (Portugal)

International Board

Cláudio Fiocchi (USA)
Fernando Magro (Portugal)

Editorial Assistant

Fátima Lombardi (SP)
contato@gediib.org.br

Expediente / Editorial Offices

GEDIB

Grupo de Estudos da Doença Inflamatória
Intestinal do Brasil
Adress: Av. Brigadeiro Faria Lima, 2391 10º andar –
conj. 102 CEP 01452-000
Jardim Paulistano – São Paulo – SP
E-mail: contato@gediib.org.br

Editorial Production

 Atha Comunicação e Editora

Editorial Coordination

Fátima Lombardi
contato@gediib.org.br

All rights reserved

Without prior consent of the editors, you cannot play or store in a retrieval or transmitted support any part of this publication, whether electronic, mechanical, photocopying, recording or by any other method. All comments and opinions published are the sole responsibility of their authors.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The *International Journal of Inflammatory Bowel Disease* is the official publication of the Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Disease (GEDIIB). The Journal is published quarterly.

The titles, abstracts, and keywords are published in English and Portuguese. The publication follows the International Committee of Medical Journal Editors' (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (Vancouver Style) [<http://www.icmje.org/>]. Submitted papers will undergo a double-blind peer review process. The peer reviewers will determine whether the article should be published, and if so, they will suggest improvements, ask the authors for clarification, and make recommendations to the Editor-in-Chief. [<https://www.omicsonline.org/peer-review-process.php>].

The concepts and statements contained in the papers are the sole responsibility of the authors.

LICENSE TO PUBLISH

After the Journal accepts the manuscript, the corresponding author must return the completed and signed License to Publish form to the Editorial Office. Papers that have been accepted will not be published until this form has been received.

Unless otherwise stated, all of this Journal's content is licensed under a Creative Commons Attribution-Noncommercial License, (CC BYNC).

Accepted manuscripts become the permanent property of the *International Journal of Inflammatory Bowel Disease* and may not be reproduced, in whole or in part, without the written permission of both the author and the publisher.

ARTICLE TYPES

The Journal welcomes the following types of articles: Original Research, Review Articles (Narrative Reviews, Systematic Reviews and Meta-analyses), Update Articles, Perspective and Commentary Articles, Images in Focus, Letters to the Editor, and Editorials.

MANUSCRIPT SUBMISSION

Manuscripts must be submitted to the *International Journal of Inflammatory Bowel Disease* by e-mail to revistagediib@gmail.com and revistagediib@gmail.com

General Manuscript Preparation

Prior to submission, the author should choose three keywords from the list below that best characterize the manuscript. These keywords will be used to inform the reviewer selection process—ensuring reviewers with subject matter expertise.

1) Basic science, experimental models, and pathophysiology, 2) Biomarkers, 3) Clinical trials, 4) Endoscopy, 5) Epidemiology, 6) Genetics and molecular epidemiology, 7) Imaging, 8) Microbiology, 9) Immunology, 10) Pediatrics, 11) Pathology, 12) Quality of Life, including socio-economic and psychological endpoints, 13) Surgery, and 14) Nutrition.

The manuscript should be written in Portuguese and English. It should be double-spaced, with 3 cm margins on all sides. All text should be in 12-point Times New Roman font. Manuscript files should be in a Microsoft Word format (.doc or .docx). The manuscript should not exceed 20 typeset pages, including the cover page, abstracts, main text, acknowledgments, references, and tables.

Cover page

Title: Concise and informative. Written in Portuguese and English. Include the full name of each author (without abbreviations) and his or her respective institution. (The institution should be presented in diminishing order, e.g., university, college, and department.) The names of the institutions and programs should be referred to by their full title and in their original language. If there is more than one institutional affiliation, indicate only the most relevant (such as the location of the work or study's execution); name of the corresponding author with their complete address, telephone, and email.

ORIGINAL ARTICLE

Writing process

Authors: No more than six authors are allowed.

Maximum article length: 2,500 words excluding the abstract, references, tables, and figures. The article should have no

more than 20 references. A maximum of four figures and four tables is permitted.

Abstract and Keywords: These should be written in Portuguese and English. The maximum length is 250 words. For Original Articles, the abstracts should be structured as follows: Objective, Methods, Results, and Conclusions (which highlight the most significant results).

Introduction: The Introduction should contain the study objective and rationale. It should only contain immediately pertinent citations and should not include data or conclusions from the study.

Methods: This section should clearly and precisely describe how the study was conducted. It should include details regarding the study participants (e.g., patients or laboratory animals, controls), descriptive characteristics (e.g., age, gender) and inclusion/exclusion criteria. The definition and relevance of race or ethnicity are ambiguous, however, authors should be particularly careful when using these categories. This section should describe the methods, apparatus (include the name and address of manufacturer within parentheses), and procedures in sufficient detail to enable the reproduction of the results by other researchers. State if the study was approved by an institution's ethics committee and, if so, provide the approval identification number. At least one of the authors must be affiliated with the institution. The author(s) should also note if the Free and Informed Consent form was signed by all participants.

Results: The results should be presented in a logical manner, without repetition, using text, tables, and figures. The findings should be summarized, with an emphasis on the important observations.

Discussion: Without repeating the information in the Introduction or Results section, this section should emphasize the novel and important aspects of the study and its conclusions. New hypotheses should be presented only when they are clearly justified.

Conclusions: When presenting conclusions, ensure they are linked to the study's objectives. Avoid discussing unqualified conclusions, i.e., those not fully substantiated by the data. The conclusions should present a definitive argument that is supported by the data.

REVIEW ARTICLES

Review Articles do not have to be structured.

Review articles should address the current state of research within a particular topic. All relevant data for the subject matter should be discussed in a coherent manner, assessing how the material is considered to be state of the art. All review articles will be peer reviewed prior to being considered for publication.

Writing process

Authors: Individual authors may proactively submit to the Journal, or may be invited to do so by the editor(s). No more than two authors are allowed.

NARRATIVE REVIEWS: These should be organized in the following sequence: Title page, abstract, main text, acknowledgments, references, figure captions, tables, and figures (with a resolution of 300 dpi). The abstract should not exceed 200 words.

The review should contain at least two, and no more than eight, graphics (figures and/or tables). The main article should be not more than 7,500 words, excluding references, figures, and tables. The article should have fewer than 125 references.

SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES

Authors: No more than two authors are allowed.

The systematic reviews and meta-analyses must cover topics related to inflammatory bowel disease (IBD).

All articles will be peer reviewed prior to being considered for publication. At a minimum, the literature search should be conducted in MEDLINE and EMBASE. The risk of bias in selecting studies for inclusion in the analysis should be systematically assessed, reported, and discussed. The article should include an abstract of no more than 300 words. The main article should be not more than 3,000 words, excluding references, figures, and tables. The review should contain at least two, and not more than eight, figures and/or tables. It should have fewer than 150 references.

UPDATE ARTICLES

Updates are short reviews that focus on evolving or controversial areas of research. Emphasis should be given to emerging concepts, findings, and theoretical frameworks. Illustrative examples from the literature are encouraged.

Writing process

The maximum length for the article is 4,000 words, excluding the abstract, references, tables, and figures. The article should have fewer than 40 references. The article should contain no more than three figures and two tables.

Updates do not have to be structured.

No more than two authors are allowed.

Abstract: Within 200 words, provide a summary of the main text, including the background and purpose, methods and subjects, essential results, and principal conclusions.

Introduction: Clearly and succinctly describe the study's background, rationale, and objective. Include a review of earlier publications only in so far as they are relevant to this article. Avoid presenting an exhaustive review of the literature.

PERSPECTIVE ARTICLES

These are opinion articles written by an individual or a group about a topic related to IBD or one selected by GEDIIB. Perspective articles are invited by the Editor-in-Chief or associate editors. The viewpoint must be clearly expressed and demonstrate a thorough and broad understanding of the literature and practices in the field.

No more than two authors are allowed.

Writing process

These are very short articles with a straightforward title that captures the essence of the topic. The piece immediately states the problems and provides a thorough analysis with the help of illustrations, graphs, and tables as necessary. It provides a brief, concluding summary and cites references at the end. An abstract and keywords are not required. The article should not exceed 3,000 words, excluding the abstract (if one is included).

COMMENTARIES

Commentaries are invited by the Editor-in-Chief or associate editors. The summary should not be structured. Commentaries are short narratives that interpret, evaluate, and provide an opinion, on an original research article. These commentaries are written by individuals (other than the authors of the original research) who are experts in their field. The article should not exceed 3,000 words, excluding the abstract. No more than two authors are allowed.

EDITORIALS

Editorials are concise commentaries on an article published in the current issue or an entire issue of the *International Journal of Inflammatory Bowel Disease*. Written by a subject-matter expert, the editorial provides context, analysis and a critique of the important articles published in that same issue. The Editorial is invited by the Editor-in-Chief or associate editors. Should the Editorial Office approach an author to write such a piece, the author must submit the article within three weeks after receiving the invitation.

Writing process

The maximum length of the editorial is 1,999 words, including up to 10 references. No more than two authors are allowed.

IMAGES IN FOCUS

Submissions should contain no more than three color or black and white images with a minimal resolution of 300 dpi. Each image should be submitted as a separate .tiff file. Images containing patient identifiers will be immediately rejected. Each image must be associated with its respective text using letters, e.g., a, b, and c. Ensure that similar images have not been published previously in this Journal.

Writing process

Image files should be accompanied by a Microsoft Word document containing a brief description of no more than 200 words. Do not embed images into your Word document. Associate each image with its respective text/description using letters, e.g., a, b, c. Submissions must include a full title page showing 1) authors' names and affiliation(s), 2) contact information for the corresponding author, 3) information about conflict of interest/study support, 4) a statement confirming that informed consent was obtained from the patient for the publication of his/her information and image(s). Please do not include an abstract, references, image captions, or a study highlights section; these will not be published. Titles may be creative but should be sufficiently descriptive. No more than two authors are allowed.

LETTER TO THE EDITOR

Letters to the Editor will be considered for publication only if they do not contain material that has been submitted or published elsewhere. Two formats will be considered: 1) A comment related to an article recently published in this Journal or a reply from the authors of the Original Article that would be published along with the letter to the editor. The letter to the editor must clearly identify the article being discussed; 2)

Brief reports with novel aspects (physical, histologic, radiologic, serologic, or other findings) related to IBD that have the potential to significantly influence clinical practice or stimulate further research in the field.

Writing Process

The letter to the editor is open to individual authors.

The maximum length of the letter should not exceed 450 words, excluding references. Up to five references and one figure or small table can be included. Informed patient consent must be confirmed on the title page, and the IRB approval must be provided (if it was required).

No more than three authors are allowed.

FIGURES

Figures include all illustrations such as photographs, drawings, maps, graphs, etc. Black and white figures will be reproduced free of charge. However, the editor reserves the right to set a reasonable quantity limit and charge the author for the expenses incurred due to producing more than the reasonable quantity. Please note that it is the author's responsibility to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures (or tables) that have been previously published elsewhere. Authors must have permission from the copyright owner if they wish to include images that have been published in other non-open access journals. Permission shall be indicated in the figure legend, and the original source must be included in the reference list.

Figures should be submitted on separate pages and numbered sequentially in Arabic numerals, in order of appearance. To avoid issues that could compromise the Journal's layout, all submissions will need to comply with the following parameters: all graphics, photographs, photomicrographs, electron micrographs or radiographs, and illustrations should have a minimum resolution (300 dpi) and include a title and caption. The following file formats will be accepted: .tiff, .jpg, .xls, .xlsx, .eps, and .psd (to curve graphics, drawings, and diagrams).

TABLES

Tables should be consecutively numbered in the text using Arabic numerals. Each table should have a title and, if necessary, an explanatory legend. Charts and tables should be sent in their original source data files (e.g., Excel); they should not be converted to images. Do not create a table or a chart that does not fit on one page. Do not use graphic elements, text boxes, or tabs.

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

Abbreviations and acronyms must be defined at first use in the text. Abbreviations used in figures and tables should be expanded on below the figure or table.

ACKNOWLEDGMENTS

When necessary, write a brief acknowledgement thanking those who provided expertise.

Individuals whose contributions were significant, but not sufficient to constitute co-authorship, should be acknowledged in this section. The author should ensure that these individuals consent to being recognized in this manner.

FUNDING

Financial support for the study as well as scholarships should be acknowledged (including the agency and grant number).

DECLARATION OF AUTHOR CONTRIBUTION

This should be expressed at the end of the article. Individuals claiming authorship should, at minimum, meet these two criteria: a) active participation in the discussion of results and b) review and approval of the final version of the work.

REFERENCES

References must be compiled in strict accordance with the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, International Committee of Medical Journal Editors* (October 2007). All authors and works cited in the text must appear in the references and vice versa. The entries should be numbered consecutively in the same order in which they are cited in the text. Use Arabic numerals for citations and references. When a single work has six or fewer authors, list all the authors. If there are more than six authors, list the first six followed by 'et al.' The titles of journals should be abbreviated according to the list of journals in *Index Medicus*.

Examples:

Journal Articles: Caetano MBF, Albertoni WM, Caetano EB. Estudo anatômico das inserções distais do tendão extensor longo do polegar. *Acta Ortop Bras*. 2004;12(2):118-24.

Hong-Wan N, Ee-Chon T, Qing-Hang Z. Biomechanical effects of C2-C7 intersegmental stability due to laminectomy with unilateral and bilateral facetectomy. *Spine*. 2004;29(16):1737-45.

Books: Defino, HLA. *Lesões Traumáticas da coluna vertebral*. São Paulo: Bevilacqua; 2006.

Book Chapters: Tencer AF. Biomechanics of spinal trauma. In: Cotler JM, Simpson JM, An HS, Silveri CP, editors. *Surgery of spinal trauma*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 61-112.

Dissertations and Theses: Giglio CA. *Caracterização funcional e histológica de modelos experimentais de estudo do trauma raquimedular [tese]*. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2000.

Journal articles in electronic format: Author(s). Title of article. Abbreviated title of periodical [support]. Publication date [date accessed with the expression "Cited: "]; volume (number); pages initial-final [or approximate number of pages]. Electronic address with the expression "Available from:" Pavezi N, Flores D, Perez CB. Proposição de um conjunto de metadados para descrição de arquivos fotográficos considerando a Nobrade e a Sepiades. *Transinf*. [Internet]. 2009 [Cited: 2010 Nov 8];21(3):197-205. Available from: <http://revistas.puccampinas.edu.br/transinfo/search.php?op=search&query=metadados&limit>

CHECKLIST

The Journal strongly recommends the authors complete the required checklist depending on the type of article that is being submitted. The checklist is available at <http://www.equator-network.org>.

Randomized trials use guideline CONSORT

Observational studies use guideline STROBE

Systematic reviews, use guideline PRISMA

Study protocols use guideline SPIRIT

Diagnostic/prognostic studies use guideline STARD

Clinical practice guidelines use guideline AGREE

Qualitative research use guideline COREQ

Animal pre-clinical studies use guideline ARRIVE

Quality improvement studies use guideline SQUIRE

Economic evaluations use guideline CHEERS

CONFLICTS OF INTEREST

A conflict of interest occurs with respect to *The International Journal of Inflammatory Bowel Disease* when there is a divergence between the private interests of an individual member of the editorial organization and his or her professional obligations to the Journal.

Actual or potential conflicts of interest should be made public and accessible to the editorial staff and the readership of the Journal. Editors, reviewers, and editorial staff must disclose any relationship to an institution or investigator on any submissions that they are called on to review.

AUTHOR CONFLICT OF INTEREST/STUDY SUPPORT:

Authors submitting work for publication in the Journal, including those who write correspondence, are required to submit a Conflict of Interest Disclosure form. The Journal will not begin reviewing a submission for publication and will not permit a submission to be published unless and until said Disclosure is submitted. If there is no actual or potential conflict, the author must indicate such. On your title page, please include a section with the following headings: 1. Guarantor of the article: Identify the author who is accepting full responsibility for the conduct of the study. He or she must have had access to the data and have control over the decision to publish. 2. Specific author contributions: List the role played by each author, e.g., in planning and/or conducting the study, collecting and/or interpreting data, and/or drafting the manuscript. For each author, there should also be a statement that he or she has approved the final draft submitted. 3. Financial support: Disclose funding sources for the publication. If there was funding, this must be specifically stated. (Other types of assistance, such as non-financial assistance, may be acknowledged in the Acknowledgments section in the manuscript.) 4. Potential competing interests: List all potential conflicts.

Conflict of interest must be reproduced objectively when there are. Otherwise present the statement must be reproduced: "The authors declare no conflict of interest in this work".

The author may indicate the names of reviewers who have potential conflicts of interest in reviewing the manuscript

CONTACT INFORMATION

For all matters regarding manuscripts and peer review, please contact the *International Journal of Inflammatory Bowel Disease*: revistagediib@gmail.com

Nesta edição do periódico oficial GEDIIB, os leitores encontrarão as diretrizes de tratamento da doença de Crohn desenvolvidas pelo GEDIIB, com o objetivo de fornecer orientações baseadas em evidência científica e na experiência de especialistas para auxiliar os processos de raciocínio e tomada de decisão sobre seu tratamento em nosso país.

São diretrizes que abordam o uso e os resultados de várias classes de medicamentos e alguns aspectos importantes do tratamento cirúrgico, com seus respectivos graus de recomendação, dando suporte a uma compreensão da força das evidências científicas para cada uma das opções.

A escolha da terapia na doença de Crohn costuma ser baseada na fase de atividade, na localização da doença, em seu fenótipo, nos medicamentos utilizados anteriormente e nos efeitos adversos, respeitando a individualização do tratamento a ser compartilhado com o paciente.

Sua adequação otimiza nossas prescrições, aumentando a eficácia da medicação e reduzindo os danos estruturais e psicológicos comuns à evolução da doença.

No entanto, enquanto estas servem como diretrizes, a autonomia do médico na tomada de decisões terapêuticas prevalece. Por outro lado, elas são, por definição, referências para facilitar a implementação de protocolos de tratamento em conjunto com o Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde.

Com foco em uma melhor compreensão dos parâmetros de atividade clínica, fenótipos, localizações e conceitos, como melhora clínica, remissão clínica, remissão sustentada, entre outros, que estão presentes em todas as diretrizes, iniciamos esta edição com um capítulo dedicado aos índices ou conceitos que serão usados na avaliação da eficácia de cada medicamento, tornando a leitura mais amigável ao usuário.

Muita disciplina, comprometimento de tempo e aprendizado sobre as técnicas de organização de diretrizes ocorreram ao longo do processo e é importante que reconheçamos a dedicação de todos os envolvidos em cada etapa.

No final, todos acabamos ganhando!

Cyrila Zaltman

1. Introdução e conceitos gerais	10
1.1 Método de coleta de evidências	10
1.2 Objetivo	10
1.3 Introdução	10
1.4 Conceitos	11
2. Aminossalicilatos	15
2.1 Introdução	15
2.2 Indução de remissão	15
2.3 Manutenção de remissão	15
2.4 Prevenção de recidiva pós-operatória	16
3. Corticosteroide	19
3.1 Indução de remissão	19
3.2 Manutenção de remissão	20
4. Tiopurinas	21
4.1 Introdução	21
4.2 Indução de remissão	21
4.3 Manutenção de remissão	21
4.4 Doença de Crohn fistulizante perianal	22
4.5 Prevenção de recidiva pós-operatória	22
4.6 Eventos adversos	23
5. Metotrexato	25
5.1 Indução de remissão	25
5.2 Manutenção de remissão	25
6. Inibidores de calcineurina	26
6.1 Ciclosporina	26
6.2 Tacrolimus	26
7. Medicamentos biológicos	28
7.1 Terapia anti-TNF- α	28
7.1.1 Infliximabe	28
7.1.2 Adalimumabe	29
7.1.3 Certolizumabe pegol	29
7.1.4 Efeitos adversos	31
7.2 Vedolizumabe	33
7.3 Ustequinumabe	35
8. Probióticos, prebióticos e simbióticos	38
8.1 Probióticos	38
8.2 Prebióticos	39
8.3 Simbióticos	39
9. Tratamento cirúrgico	40
9.1 Indicações gerais	40
9.2 Fenótipo de estenose	40
9.3 Fenótipo penetrante	40
9.4 Doença perianal	41
9.5 Complicações da doença de Crohn	41

DIRETRIZES DE DOENÇA DE CROHN

Cyrla Zaltman¹, Heda Maria B. Santos Amarante², Marta Machado Brenner³, Marcia Henriques Magellan Costa⁴, Cristina Flores⁵, Raquel Franco Leal⁶, Genoile Santana⁷, Marco Antonio Zeroncio⁸ on behalf of Inflammatory Bowel Disease Study Group of Brazil (GEDIIB), Brazilian Federation of Gastroenterology (FBG) and Brazilian Society of Coloproctology.

1. Departamento de Medicina Interna, Divisão de Gastroenterologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.
2. Departamento de Medicina Interna, Divisão de Gastroenterologia, Universidade Federal do Paraná, Brasil.
3. Departamento de Medicina Interna, Divisão de Gastroenterologia da Pontifícia Universidade Católica (PUC-RS) de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.
4. Departamento de Medicina Interna, Divisão de Gastroenterologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.
5. Divisão de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.
6. Laboratório de Pesquisa do IBD, Unidade de Cirurgia Colorretal, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas, São Paulo, Brasil
7. Disciplina de Gastroenterologia e Hepatologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brasil.
8. Membro titular do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB).

Correspondência: Cyrla Zaltman, Rua Prof. R. Rodolpho Paulo Rocco, 255 4º andar, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro/RJ. CEP: 21941-913. Brasil.

Conflitos de interesse: Cyrla Zaltman - Apoio científico: Abbvie, Janssen, UCB, takeda Pesquisa clínica - Abbvie, Janssen, Takeda. UCB Ferring; Palestrante - Abbvie, Janssen, UCB; Conselho consultivo - Abbvie, UCB, Janssen; Heda Amarante: Apoio científico: Abbvie, Janssen, Takeda UCB Ferring e Pfizer. Pesquisa clínica: Abbvie, Janssen, Takeda; Marta Machado Brenner - Apoio científico -Janssen, Abbvie, UCB; Palestrante -UCB, Takeda, Janssen, Abbvie; Conselho consultivo- Janssen, UCB; Marcia Henriques Magalhães Costa - Apoio científico: Abbvie, Janssen, UCB, Takeda; Palestrante- Abbvie, Janssen, UCB; Cristina Flores - Apoio científico -Janssen, Abbvie Takeda; Palestrante: Janssen, Abbvie, Takeda e UCB; Conselho consultivo- Janssen; Raquel Franco Leal - Apoio científico: Abbvie Takeda; Genoile Santana- Apoio científico - Abbvie Ferring, Janssen, Pfizer, Takeda UCB; Pesquisa clínica - Sanofi, Takeda; Palestrante- Abbvie, Janssen, Takeda, UCB; Conselho consultivo - Janssen, Pfizer, UCB; Marco Antonio Zeroncio- Apoio científico - Abbvie, Ferring, Janssen, Pfizer, Takeda, UCB; Palestrante- Abbvie, Janssen, Takeda, UCB; Conselho consultivo - Janssen, Pfizer, UCB, Takeda, Abbvie.

1. INTRODUÇÃO E CONCEITOS GERAIS

1.1 MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (Evidence-Based Medicine), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica. A MBE utiliza provas científicas existentes e disponíveis no momento, com boa validade interna e externa, para a aplicação de seus resultados na prática clínica^{1,2}. (D)

As revisões sistemáticas são consideradas, atualmente, o nível I de evidências para qualquer questão clínica por sumariarem sistematicamente informações sobre determinado tópico através de estudos primários (ensaios clínicos, estudos de coorte, casos-controle ou estudos transversais), utilizando-se de uma metodologia reprodutível, além de integrar informações de efetividade, eficiência, eficácia e segurança^{1,2}. (D)

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o P corresponde ao paciente ou população, I de intervenção ou indicador, C de comparação ou controle, e O de “outcome” ou desfecho. A partir da pergunta estruturada identificamos as palavras-chave ou descritores que irão constituir a base da busca da evidência nas diversas bases de dados disponíveis^{1,2}. (D) (Anexo I)

Grau de recomendação e força de evidência:

- A. Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B. Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C. Relatos de casos/estudos não controlados.
- D. Avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

1.2 OBJETIVO

O objetivo destas diretrizes é fornecer recomendações, que possam auxiliar na tomada de decisão terapêutica frente a pacientes com Doença de Crohn.

1.3 INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória crônica de etiopatogenia multifatorial que pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal de forma segmentar, assimétrica e transmural com intensidade variável (D). Os segmentos mais acometidos são íleo, cólon e região perianal. Pode apresentar grande variedade de manifestações extra intestinais, sendo as mais frequentes as cutâneas, articulares, oculares, bem como sintomas sistêmicos (D). Embora as manifestações clínicas se iniciem mais comumente em adultos jovens, nas 2ª e 3ª décadas de vida, esta pode ocorrer em qualquer faixa etária. Em geral, os sintomas mais

frequentes que fazem os pacientes buscar atendimento médico são a diarreia persistente, dor abdominal e a perda de peso. O diagnóstico da doença se baseia no conjunto de informações obtidas pela anamnese e exame físico adequados, exames laboratoriais (biomarcadores sorológicos e fecais), exames radiológicos, endoscópicos e anatomopatológicos³.

A avaliação da atividade de doença pode ser realizada utilizando-se o Índice denominado IADC ou CDAI - *Crohn's Disease Activity Index* - CDAI⁴. (D) Este índice utiliza dados clínicos referentes aos últimos sete dias anteriores à consulta, peso e hematócrito e seu resultado será o somatório de oito componentes, sendo que estes têm um valor de entrada que será multiplicado por um fator de "peso", dando o resultado final para cada componente. A soma total dos valores obtidos para cada parâmetro classificará a doença em: remissão (até 150 pontos); atividade leve (151-219 pontos); atividade moderada (220-450 pontos) e atividade grave (>450 pontos)⁵. (B)

A atividade inflamatória também pode ser avaliada utilizando um índice mais simplificado, denominado Índice de Harvey-Bradshaw, que possui a vantagem de avaliar dados de um único dia. (16)⁴. (B)

Para uma descrição uniforme da DC segundo localização e comportamento deve ser utilizada a Classificação de Montreal, que inclui idade ao diagnóstico, localização (ileal, colônica, ileocólica, doença TGI superior isolada) e comportamento (não estenosante, não penetrante; estenosante; penetrante e o modificador de doença perianal)⁶.

Para avaliação de recorrência endoscópica pós-operatória (ileocelectomia direita), ao nível da anastomose íleo cólica e no neo íleo pode ser empregado o Escore de Rutgeerts, que tem um caráter preditivo de recorrência sintomática⁷.

1.4 CONCEITOS

Estes conceitos são importantes para leitura das recomendações das diretrizes da DC, considerando-se:

1. Doença ativa - CDAI >150 ou HB>5^{4,5}.
2. Doença em remissão - CDAI<150 ou HB<5^{4,5}.
3. Resposta clínica - deve ser definida como uma redução de pontuação do CDAI>100 pontos⁸.
4. Recidiva ou reativação - Crise de atividade da doença em paciente que estava em remissão, devendo ser confirmada com métodos laboratoriais, radiológicos e endoscópicos, independente da terapêutica utilizada. Em estudos clínicos, utiliza-se aumento de 70 pontos no CDAI com o mesmo estando acima de 150⁹.
5. Característica da recidiva - Pode ser frequente quando ocorre 2/ano; contínua quando há persistência do sintoma sem período de remissão¹⁰.
6. Recidiva precoce - recidiva em período de até 3 meses após o alcance de remissão com tratamento¹⁰.
7. Doença dependente de corticoide (corticodependente) - impossibilidade de redução do corticoide abaixo de 10 mg de prednisona (ou equivalente), sem recaída clínica, em período de 3 meses após seu início ou recaída em até 3 meses após seu início¹⁰.
8. Doença refratária ao corticoide (corticorrefratário) - ausência de resposta clínica apesar de um curso de prednisona de 1 mg/kg/dia (dose máxima de 40 a 60mg/d), por 2 a 4 semanas¹⁰.
9. Recorrência (pós-operatória) - reaparecimento de lesões radiológicas e/ou endoscópicas após ressecção cirúrgica¹¹.
10. Recorrência clínica- recorrência dos sintomas na presença de novas lesões confirmada por métodos de imagem¹².
11. Doença localizada - acometimento inferior a 30 cm de extensão¹⁰.
12. Doença extensa- acometimento superior a 100 cm de extensão, não necessariamente em contiguidade¹⁰.

REFERÊNCIAS

1. Nobre MR, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte I - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2003; 49(4):445-9.
2. Bernardo WM, Nobre MR, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte II - Questões clínicas bem construídas. Rev Assoc Med Bras 2004; 50(1):104-8.
3. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. Gastroenterology 1998; 115:182-205.
4. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. Lancet 1980;1:514.
5. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976;70:439-44.
6. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Canadian Journal of Gastroenterology 2005;19 Suppl A:5-36
7. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Natural-history of recurrent Crohn's-disease at the ileocolic anastomosis after curative surgery. Gut 1984;25:665-672.
8. Peyrin-Biroulet L, Panes J, Sandborn WJ, et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:348-354 e17.
9. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. Gastroenterology 2002;122:512-30.
10. E F Stange, S P L Travis, S Vermeire, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut. 2006 Mar; 55(Suppl 1): i1-i15.
11. Ambrogio Orlando, Filippo Mocciano, Sara Renna et al, Early post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease patients: Data from an Italian Group for the study of inflammatory bowel disease (IG-IBD) study on a large prospective multicenter cohort, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 8, Issue 10, 1 October 2014, Pages 1217-1221.
12. Caprilli R, Andreoli A, Capurso L, et al. Oral mesalazine (5-aminosalicylic acid; Asacol) for the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). Aliment Pharmacol Ther 1994;8:35-43.

Anexo 1.

1. DÚVIDAS CLÍNICAS

- Qual o papel (eficácia e segurança) de aminossalicilatos no tratamento da doença de Crohn?
- Qual o papel (danos e benefícios) dos corticosteroides no tratamento da Doença de Crohn?
- Qual o papel (danos e benefícios) das tiopurinas no tratamento da Doença de Crohn?
- Qual o papel (danos e benefícios) do metotrexato no tratamento da Doença de Crohn?
- Os inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) são eficazes e seguros no tratamento da Doença de Crohn?
- Qual o papel (danos e benefícios) de medicamentos biológicos no tratamento da Doença de Crohn?
- Qual o papel (danos e benefícios) de probióticos, prebióticos e simbióticos no tratamento da Doença de Crohn?
- Quando o tratamento cirúrgico é eficaz e seguro na DC?

2. PERGUNTA ESTRUTURADA

P: Doença de Crohn
I: Intervenção ou indicador
C: -----
O: Benefício ou dano

3. ESTRATÉGIA DE BUSCA DE EVIDÊNCIA

A partir da pergunta estruturada identificamos as palavras-chave ou descritores que irão constituir a base da busca da evidência nas diversas bases de dados disponíveis.

a. Aminossalicilatos

1 - (Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohn's Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis)
 #2 - (Salicylates OR Aminosalicyclic Acids OR Mesalamine OR 5-Aminosaliclylate OR 5-ASA OR Sulphasalazine) OR Sulfasalazine AND Aminosalicyclic Acid OR Mesalazine OR Mesalamine OR 5-aminosalicyclic acid OR 5-aminosaliclylate)
 #3 - Random*

1ª RECUPERAÇÃO=#1 AND #2 AND #3=789

(Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohn's Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis) AND (Salicylates OR Aminosalicyclic Acids OR Mesalamine OR 5-Aminosaliclylate OR 5-ASA OR Sulphasalazine) OR Sulfasalazine AND Aminosalicyclic Acid OR Mesalazine OR Mesalamine OR 5-aminosalicyclic acid OR 5-aminosaliclylate) AND Random*

b. Corticosteroides

1 - (Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohn's Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis)
 #2 - (Adrenal Cortex Hormones OR Steroids OR Cortisone OR Hydrocortisone OR Prednisone OR Prednisolone OR Methylprednisolone OR Dexamethasone OR Budesonide)
 # 3 - Random*

1ª RECUPERAÇÃO=#1 AND #2 AND #3=461

(Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohn's Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis) AND (Adrenal Cortex Hormones OR Steroids OR Cortisone OR Hydrocortisone OR Prednisone OR Prednisolone OR Methylprednisolone OR Dexamethasone OR Budesonide) AND Random*

c. Tiopurinas

1 - (Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohn's Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis)
 #2 - (Purines OR Thiopurine OR Antimetabolites OR Immunosuppressive Agents OR 6-Mercaptopurine OR 6-MP OR Azathioprine OR AZA)
 #3 - Random*

1ª RECUPERAÇÃO=#1 AND #2 AND #3=480

(Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohn's Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis) AND (Purines OR Thiopurine OR Antimetabolites OR Immunosuppressive Agents OR 6-Mercaptopurine OR 6-MP OR Azathioprine OR AZA) AND Random*

d. Metotrexato

1 - (Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohn's Disease OR Inflammatory Bowel Disease OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis)
 # 2 - (Immunosuppressive Agents OR Methotrexate)
 # 3 - Random*

1ª RECUPERAÇÃO=#1 AND #2 AND #3=378

Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohn's Disease OR Inflammatory Bowel Disease OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis) AND (Immunosuppressive Agents OR Methotrexate) AND Random*

Attachment 1.

e. Calcineurina (ciclosporina e tacrolimus)

Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohn's Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis) AND (Immunosuppressive Agents OR Calcineurin OR Calcineurin Inhibitors OR Calcineurin Antagonists OR Calcineurin Blockers OR Cyclosporine OR Ciclosporin OR Tacrolimus OR Cyclosporins) AND (Therapy/narrow [filter] OR Prognosis/narrow [filter] OR Comparative study OR Comparative studies)

f. Medicamentos biológicos

1 - (Crohn's Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohn's Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis)
 # 2 - (Antibodies, Monoclonal OR Tumor Necrosis Factor-alpha OR Interferon-alpha OR Leukocyte Interferon OR alpha Interferon)
 # 1 - (Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohn's Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis)
 # 2 - (Antibodies, Monoclonal OR Tumor Necrosis Factor-alpha OR Interferon-alpha OR Leukocyte Interferon OR alpha Interferon)
 # 3 - Random *

1ª RECUPERAÇÃO=#1 AND #2 AND #3=575

(Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohn's Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis) AND (Antibodies, Monoclonal OR Tumor Necrosis Factor-alpha OR Interferon-alpha OR Leukocyte Interferon OR alpha Interferon) AND Random*

g. Probióticos, prebióticos e simbióticos

1 - (Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohn's Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis)
 # 2 - Probiotic* OR Prebiotic* OR Synbiotic
 # 3 - Random*

1ª RECUPERAÇÃO=#1 AND #2 AND #3=105

(Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohn's Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis) AND (Probiotic* OR Prebiotic* OR Synbiotic*) AND Random

h. Tratamento cirúrgico

Sem filtro de método: (Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohn's Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis) AND (Surgery).

4. TRABALHOS RECUPERADOS

A obtenção da evidência a ser utilizada para análise da eficácia e dano do uso de probióticos, prebióticos ou simbióticos no tratamento da doença de Crohn seguiu as etapas de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.

As bases de informação científica consultadas foram Medline via Pubmed, Lilacs e Central via BVS, EMBASE e CINAHL via EBSCO. Busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados, foi realizada.

a. Aminossalicilatos: O número de trabalhos recuperados até a última data de busca (24/04/2017) com a estratégia de busca final foi 691.

b. Corticosteroides: Foram recuperados os estudos 461 até a data de busca final (09/10/2017) com a estratégia de busca final.

c. Tiopurinas: O número de trabalhos recuperados até a última data de busca (24/09/2017) com a estratégia de busca final foi 480.

d. Metotrexato: O número de trabalhos recuperados até a última data de busca (24/04/2015) com a estratégia de busca final foi 378.

e. Calcineurina (ciclosporina e tacrolimus): O número de trabalhos recuperados até a última data de busca (12/07/2015) com a estratégia de busca final foi 607.

f. Medicamentos biológicos: O número de trabalhos recuperados até a última data de busca (22/10/2017) com a estratégia de busca final foi 575.

g. Probióticos, prebióticos e simbióticos: O número de trabalhos recuperados até a última data de busca (01/10/2017) com a estratégia de busca final foi 105.

h. Tratamento cirúrgico: Foram recuperados os estudos com a estratégia de busca 13.263 (16/8/2015) usada para as bases de informação científica.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS TRABALHOS SELECIONADOS

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida por dois pesquisadores com habilidade na elaboração de revisões sistematizadas, de forma independente e cega, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, e descritos, nos componentes do PICO, separando-se, por fim, os trabalhos com potencial relevância.

5.1 Segundo os desenhos de estudo

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares

Anexo 1.

foram, a princípio, excluídos da seleção. Revisões sistemáticas e meta-análises foram utilizadas com o princípio de recuperação de referências que porventura haviam sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Foram incluídas revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs). A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando a ferramenta “A Measurement Tool to Assess Reviews” (AMSTAR)²¹ para as RSs e instrumentos (escores) discriminatórios JADAD² e GRADE³ para os ECRs

5.2 Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

5.3 Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

6. MÉTODO DE AVALIAÇÃO CRÍTICA

A AMSTAR¹ foi utilizada para avaliar a qualidade das revisões sistemáticas. Esta ferramenta fornece uma classificação de qualidade global em uma escala de 0 a 11, onde 11 representa uma revisão de mais alta qualidade. Foram determinadas categorias de qualidade, como se segue: baixa (escala de 0 a 3), média (pontuação 4 a 7), e alta (pontuação de 8 a 11). RSs de baixa e média qualidade foram excluídas.

Tabela 1. Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados.

Dados do estudo	Cálculo da amostra
Referência, Desenho do estudo, JADAD ² , força da evidência	Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes	Pacientes
Critérios de inclusão e exclusão	Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização	Seguimento dos pacientes
Descrição e alocação vendada	Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento	Análise
Intervenção, controle e cegamento	Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados	Resultado
Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

Tabela 2. Roteiro de avaliação crítica dos estudos de coorte.

Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos)	Definição da exposição (máx. 1 ponto)	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (Máx. 1 ponto)	Comparabilidade na base do desenho ou da análise (Máx. 2 pontos)	Avaliação do desfecho (Máx. 1 ponto)	Tempo apropriado de seguimento (Máx. 2 pontos)	Escore e nível da evidência
----------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------	--------------------------------------	------------------------------------------------	-----------------------------

REFERÊNCIAS

- Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouler LM, Kristjansson E, Grimshaw J et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62:1013-20. PMID: 19230606 (http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php)
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
- Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
- Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebmr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm.

Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um Checklist apropriado de avaliação crítica (Tabela 1). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD², considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE³ (evidência forte ou moderada).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um checklist apropriado de avaliação crítica (Tabela 2), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE Ottawa SCALE⁴, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

7. EXPOSIÇÃO DOS RESULTADOS

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (Tabela 3).

8. RECOMENDAÇÕES

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

O grau de recomendação a ser utilizado advém diretamente da força disponível dos estudos incluídos segundo Oxford⁵, e da utilização do sistema GRADE³.

Tabela 3. Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo.

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

2. AMINOSSALICILATOS

2.1 INTRODUÇÃO

Os aminossalicilatos são medicamentos derivados de sais do ácido aminossalicílico, constituídos principalmente pela sulfassalazina e os derivados do ácido 5-ASA. Os mecanismos de ação são semelhantes aos anti-inflamatórios não esteroidais, ou seja, inibem as enzimas COX-1 e COX-2, reduzindo a síntese de prostaglandinas inflamatórias. A sulfassalazina é um fármaco derivado da combinação de uma sulfonamida com um salicilato, enquanto a mesalazina consiste na ligação de duas moléculas de ácido 5-aminossalicílico por meio de uma ponte diazo.¹ Estes medicamentos exercem efeitos terapêuticos ao nível do lúmen intestinal, estando disponíveis sob diversas formulações, permitindo desta forma, melhor distribuição em locais de ação específicos.^{1,2} Para esse efeito, existem formulações de liberação lenta bem como de liberação prolongada pH dependentes².

2.2 INDUÇÃO DE REMISSÃO

Recomendação

O uso de baixas doses de mesalazina (1,0 a 2,0 g/dia) não foram superiores ao placebo na indução da remissão clínica de pacientes com Doença de Crohn em atividade (B).
A utilização de doses elevadas de mesalazina (3,0 a 4,0 g/dia), possibilita o alcance de maior taxa de indução de remissão clínica em pacientes com DC em atividade leve a acentuada.
A efetividade da mesalazina não foi superior à do placebo na indução de remissão (B).

Inúmeros estudos avaliaram a capacidade dos aminossalicilatos na indução da remissão clínica comparados a placebo³⁻⁶(B). Estudo multicêntrico envolvendo pacientes com DC ativa (CDAI: 151–400) randomizados para tratamento com mesalazina (nas doses de 1,0; 2,0 ou 4,0 g/dia divididas em quatro doses diárias) ou placebo, verificou que o uso da mesalazina na dose de 4,0 g/dia estava associado a redução significativa no escore CDAI, quando comparado ao grupo placebo (média de redução de 72 pontos e 21 pontos, respectivamente), acompanhados pelo período de 16 semanas (B). Em 43% dos pacientes do grupo mesalazina na dose de 4,0 g/dia foi detectada remissão clínica em comparação a 18% do grupo placebo (RRA=0,252; IC95%: 0,096 a 0,384 e NNT=4) (B). Entretanto, a redução verificada no escore do CDAI do grupo mesalazina nas doses de 1,0 e 2,0 g/dia não diferiu daquela observada no grupo placebo³(B). Um estudo controlado diferente que incluiu um pequeno número de pacientes (n=38) com doença de Crohn ativa (CDAI: 150-450) indicou que após um acompanhamento de 16 semanas, os indivíduos randomizados para tratamento com mesalazina na dose de 3,2 g/dia apresentou maiores taxas de remissão completa da doença do que no grupo placebo (p=0,042)⁴ (B).

Recomendação

Os aminossalicilatos não se mostraram inferiores ao uso dos corticoides (budesonida e 6-metilprednisolona), antibióticos e corticosteroides na indução da remissão clínica. (B)

Estudos também foram realizados comparando o desempenho dos aminossalicilatos frente ao emprego de corticosteroides e antibióticos na indução da remissão clínica. Em estudo envolvendo pacientes com DC ativa (CDAI>150) submetidos ao tratamento com aminossalicilato (4,5 g/dia) ou 6-metilprednisolona (48, 32, 24, 20, 16, 12, 8 mg/dia) pelo período de oito semanas foi possível verificar que os valores basais de CDAI, nos pacientes randomizados para o grupo aminossalicilato apresentaram maior redução média na pontuação do CDAI (redução de 85 versus de 122 pontos), embora não significativa, se comparados ao grupo com 6-metilprednisolona⁷(B). Nesta mesma linha, estudo avaliando pacientes com DC ativa (CDAI: 200–400) randomizados para tratamento com budesonida (9,0 mg/dia) ou mesalazina (2,0 g duas vezes ao dia), pelo período de 16 semanas, verificou que ambos os tratamentos se associaram a melhoria na qualidade de vida, sendo esta significativamente maior no grupo budesonida (na 2ª, 8ª, 12ª e 16ª semana de tratamento)⁸ (B).

Estudo envolvendo pacientes com DC ativa (CDAI: 200–400), localizada no íleo terminal e/ou cólon ascendente ou distal, randomizados para tratamento com budesonida (9 mg/dia); mesalazina (4,5 g/dia) ou placebo, não verificou diferença significativa na obtenção da remissão clínica entre o grupo budesonida e o mesalazina (69,5% e 62,1% respectivamente)(RRA=-0,074; IC 95%: -0,184 a 0,039)⁹ (B).

Com o objetivo de confrontar os dados conflitantes apontados anteriormente, revisão sistemática analisando 19 ensaios controlados foi incluída nesta diretriz. Neste estudo, verificou-se que o uso da mesalazina em baixas doses (1,0 a 2,0 g/dia) e elevadas doses (4,0 g/dia) não apresentou resultado superior àquele observado para o placebo na indução da remissão clínica (RR=1,46; IC 95%: 0,89 a 2,40 e RR=2,02 ; IC 95%: 0,75 a 5,45 respectivamente), sendo ainda menos efetiva do que o tratamento com corticoides¹⁰ (A).

Também não foi verificada diferença na taxa de remissão clínica da DC entre pacientes randomizados para tratamento com mesalazina (4,0 g/dia) ou para ciprofloxacina (1,0 g/dia), pelo período de seis semanas (RRA=0,018; IC95%: -0,910 a 0,468)¹¹ (B).

2.3 MANUTENÇÃO DE REMISSÃO

Recomendação

Evidências relacionadas ao uso dos aminossalicilatos na manutenção da remissão clínica obtida a partir de tratamento medicamentoso ou cirúrgico são controversas (A).
A terapia com mesalazina mostrou menor eficácia que o uso de terapia com fator de necrose tumoral (TNFs) no controle da recorrência pós-operatória (B).

Estudos controlados foram conduzidos com o intuito de analisar a eficácia dos aminossalicilatos na manutenção da remissão clínica induzida por medicamentos ou cirurgia em pacientes com DC (B). Alguns destes ensaios analisaram o desempenho da mesalazina oral, administrada em diferentes doses, frente ao placebo em pacientes com DC em remissão clínica (CDAI<150) por tratamento medicamentoso. Avaliando pacientes tratados com ácido 5-aminossalicílico de liberação prolongada (2,0 g/dia) ou placebo, não foi identificada diferença na taxa de recorrência clínica ao final de quatro meses de seguimento (RRA=0,062; IC 95%: -0,264 a 0,386)¹² (B). Resultados semelhantes foram obtidos

em pacientes com DC em remissão clínica (índice de Harvey-Bradshaw <4), randomizados para tratamento com mesalazina (1,0 g/dia) ou placebo, não sendo demonstrado benefício frente ao placebo no seguimento de 12 meses (RRA=-0,270; IC95%: -0,487 a 0,025) 13 (B). O emprego de doses superiores de mesalazina (4,0 g/dia) também não demonstrou superioridade se comparada ao uso de placebo ao final de 12 meses de seguimento. (RRA=0,143; IC95%: -0,870 a 0,626)¹⁴ (B). Em outro estudo, não foi verificada diferença nas taxas de recorrência clínica entre pacientes que se encontraram em remissão clínica (CDAI <150) tratados com mesalazina (3,0 g/dia) ou placebo no período de até 48 semanas (RRA=0,113; IC95%: -0,011 a 0,230)¹⁵ (B). Contudo, a análise de subgrupo demonstrou que indivíduos acometidos por doença ileocecal/colônica ou do sexo feminino apresentaram menor recorrência quando tratados com mesalazina, sendo esta diferença significativa, 21% versus 41% (p=0,018); 19% versus 41% (p=0,003)¹⁵ (B). Em 117 pacientes com DC em remissão clínica induzida por Corticosteroide randomizados para tratamento com ácido 5-aminossalicílico (3,0 g/dia) ou placebo, e retirada gradativa do Corticosteroide em até seis semanas, não foi verificada diferença entre os grupos no que se refere a taxa de recorrência da doença em acompanhamento por 12 meses (RRA=-0,047; IC95%: -0,212 a 0,120) [HZ1]¹⁶ (B).

Entretanto, outro ensaio clínico multicêntrico, incluindo indivíduos com DC em remissão clínica (CDAI <150) randomizados para tratamento com aminossalicilatos (2,4 g/dia) ou placebo, identificou ao final dos 12 meses de seguimento, menor taxa de recorrência clínica entre pacientes submetidos ao tratamento com o aminossalicilato (RRA=0,218; IC95%: 0,028 a 0,392 e NNT=4)¹⁷ (B).

De acordo com uma revisão sistemática que incluiu sete ensaios clínicos randomizados, os aminossalicilatos, mais especificamente o 5-ASA, não foram superiores ao placebo na manutenção da remissão clínica induzida pelo medicamento¹⁸ (A).

2.4 PREVENÇÃO DE RECORRÊNCIA PÓS-OPERATÓRIA

Analisando pacientes com diagnóstico de DC em remissão clínica após tratamento cirúrgico, não foi verificada diferença na taxa de recorrência clínica (CDAI >150), quando comparado o tratamento com mesalazina (3,0 g/dia) ou placebo¹⁹ (B). A taxa de recorrência endoscópica também foi analisada neste estudo, sendo detectada menor frequência, e quando existente, de menor gravidade nos pacientes randomizados para tratamento com a mesalazina¹⁹ (B). Outro estudo envolvendo indivíduos em remissão clínica induzida por cirurgia, randomizados para tratamento com mesalazina (3,0 g/dia), não demonstrou diferença significativa na taxa de recorrência da doença quando comparado ao uso do placebo (RRA=0,098; IC95%: -0,061 a 0,252)²⁰ (B). Resultado semelhante pode ser observado em estudo onde foi empregada a dose de 4,0 g/dia de mesalazina e comparada ao uso do placebo (RRA=0,064; IC95%: -0,040 a 0,164)²¹ (B). Todavia, análise retrospectiva demonstrou redução significativa na frequência de recorrência clínica entre pacientes com DC isolada no intestino delgado tratados com mesalazina e outros com placebo (21,8% ±5,6% versus 39,7% ±6,1% respectivamente) (p=0,02)²¹ (B). Apesar da pouca literatura, a taxa de recorrência endoscópica em pacientes com DC em remissão clínica obtida após tratamento cirúrgico verificada em um trabalho detectou benefício clínico nos

indivíduos randomizados para tratamento com a mesalazina (2,4 g/dia) (RRA=0,306; IC95%: 0,086 a 0,499 e NNT=3)²² (B).

Objetivando o esclarecimento dos dados anteriormente apontados, revisão sistemática constituída por seis estudos controlados com pacientes de DC em remissão clínica após tratamento cirúrgico (n=834) foi realizada com posterior meta-análise, sendo possível verificar que o uso da mesalazina se relacionava à redução na taxa de recorrência clínica (RR=0,80; IC95%: 0,70 a 0,92)²³ (A). Em outra revisão sistemática, constituída por sete estudos que avaliaram o desempenho do aminossalicilato frente ao placebo, se identificou menor taxa de recorrência entre pacientes tratados com a mesalazina (OR=0,68; IC95%: 0,52 a 0,90)²⁴ (A). Contudo, a análise combinada destes dados deve ser interpretada com cautela, uma vez que estudos bem desenhados não demonstraram diferença entre os grupos²⁴ (A).

O desempenho dos aminossalicilatos foi investigado frente ao emprego de outros medicamentos ativos (corticosteroides, tiopurínicos ou medicamentos biológicos) na prevenção da recorrência clínica em pacientes que atingiram remissão sob tratamento medicamentoso ou cirúrgico. Analisando o desempenho da mesalazina frente ao emprego da budesonida em pacientes com DC em remissão clínica (CDAI <150) e corticodependentes, utilizando budesonida de liberação prolongada (6,0 mg/dia) ou mesalazina de liberação pH dependente (3,0 g/dia). Após 12 meses de seguimento apenas 17% dos pacientes randomizados para tratamento com a mesalazina permaneciam no estudo, sendo que 23 participantes interromperam o tratamento em virtude da falha terapêutica. Neste estudo, o uso da budesonida esteve associado a um longo período de remissão clínica, sendo a taxa anual de recorrência significativamente menor entre esses pacientes (55% versus 82% para tratamento com budesonida e mesalazina, respectivamente (IC95%: 12,4% a 41% e p=0,045)²⁵ (B).

Em pacientes com DC em remissão (CDAI ≤150) tratados com azatioprina (2,0 mg/Kg/dia) ou mesalazina (3,0 g/dia), após período de 24 meses de seguimento, foi verificado que o risco de recorrência foi semelhante entre os grupos (RRA=0,113; IC95%: -0,038 a 0,246) não sendo observada diferença significativa com relação à recidiva pós operatória (RRA=0,041; IC95%: -0,058 a 0,115)²⁶ (B). No decorrer deste período, 21,7% dos pacientes randomizados para tratamento com azatioprina abandonaram o tratamento em virtude dos eventos adversos, em detrimento a 8,5% daqueles tratados com mesalazina (p=0,04)²⁶ (B).

Em relação a recorrência endoscópica, estudo envolvendo pacientes submetidos à ressecção ileocolônica randomizados para tratamento com 6-mercaptopurina (50 mg/dia), mesalazina (3,0 g/dia) ou placebo, evidenciou que esta ocorreu (escore de Rutgeerts >1) em 43% do grupo com 6-mercaptopurina (6 MP), 63% com mesalazina e 64% com placebo na 24ª semana²⁷ (B). A recorrência clínica foi de 50%, 58% e 77% respectivamente, para os grupos 6-MP, mesalazina e placebo não sendo verificada diferença entre o uso da mesalazina e o placebo²⁷ (B).

Pacientes com doença de Crohn submetidos à ressecção cirúrgica com anastomose ileocolônica sem evidência de doença ativa (CDAI <200), foram randomizados para tratamento com azatioprina (2,0 a 2,5 mg/Kg/dia) ou mesalazina (4,0 g/dia) pelo período de 12 meses. Considerando a recorrência clínica como escore CDAI ≥ 200 ou aumento >60 pontos em relação aos valores iniciais, verificou-se que esta foi menos frequente entre pacientes randomizados para tratamento com azatioprina, entretanto sem diferença significativa entre os grupos (RRA=0,108; IC95%: -0,014 a 0,108)²⁸ (B).

Se considerada a descontinuação dos medicamentos em virtude dos eventos adversos, foi observada maior frequência entre pacientes randomizados para tratamento com azatioprina em comparação àqueles tratados com mesalazina (RRA=-0,220; IC95%: -0,220 a -0,057)²⁸ (B).

Com a introdução dos biológicos no arsenal terapêutico da doença de Crohn, foram desenvolvidos estudos com o objetivo de avaliar as taxas de recorrência clínica e endoscópica de pacientes em remissão cirúrgica pós ileocelectomia com anastomose ileocolônica. Estudo comparativo com seguimento de dois anos, envolvendo pacientes em uso de adalimumabe (160/80/40 mg a cada duas semanas), azatioprina (2,0 mg/Kg/dia) e mesalazina (3,0 g/dia) verificou que um dos 16 pacientes (6,3%) tratados com adalimumabe apresentou recorrência endoscópica (i2, i3 ou i4 do score de Rutgeerts), em comparação com 11 dos 17 pacientes (64,7%) em uso de azatioprina (OR=0,036 com IC95%: 0,004 a 0,347) e 15 dos 18 pacientes (83,3%) do grupo da mesalazina (OR=0,013 com IC95%: 0,001 a 0,143)²⁹ (B). Com relação à taxa de recorrência clínica (Escala de Hanauer), dois pacientes de 16 (12,5%) tratados com adalimumabe apresentaram recorrência clínica em comparação a 11 dos 17 do grupo em uso de azatioprina (OR=0,078 com IC95%: 0,013 a 0,464) e 9 dos 18 tratados com mesalazina (OR=0,143 com IC95%: 0,025 a 0,819)²⁹ (B).

Um estudo prospectivo, não randomizado incluiu 26 pacientes em remissão clínica (CDAI<150) com mesalazina (3 g/dia) após ressecção ileocolônica com pacientes com doença de Crohn e que apresentaram recorrência endoscópica no íleo neoterminal aos 6 meses de pós-operatório. Ao longo dos seis meses

seguintes, 10 pacientes foram tratados com mesalazina contínua (3 g/dia), 8 pacientes com azatioprina (50 mg/dia) e os outros 8 utilizaram infliximabe (5 mg/kg, a cada 8 meses). Durante a observação dos últimos 6 meses, nenhum paciente do grupo infliximabe, 3 (38%) no grupo azatioprina e 7 (70%) no grupo mesalazina desenvolveram recorrência clínica (p=0,01). Também neste período, houve melhora da atividade endoscópica em 75% dos pacientes do grupo infliximabe, 38% do grupo azatioprina e nenhum do grupo mesalazina (p=0,006). Portanto, a terapia com Infliximabe mostrou eficácia no controle da atividade clínica e endoscópica da doença³⁰ (C).

Em estudo prospectivo, piloto, *open-label*, não randomizado e multicêntrico, 43 pacientes com doença de Crohn ileocolônica foram submetidos a cirurgia curativa sem ostomia, e realizaram ileocolonosopia 6 meses após a cirurgia. Um total de 24/43 pacientes foram diagnosticados com recorrência endoscópica (Rutgeerts \geq i2). Desses pacientes, 13 foram tratados com infliximabe (IV-5 mg/kg em esquema de indução e manutenção) e 11 com mesalazina 800 mg 3 vezes ao dia. Foi realizada ileocolonosopia na semana 54 sendo verificado que nenhum dos 11 pacientes tratados com mesalazina havia alcançado remissão endoscópica e 2 apresentaram recorrência clínica aos 8 e 9 meses de pós-operatório. No grupo tratado com infliximabe, 54% dos pacientes apresentaram remissão endoscópica na semana 54 (p=0,01), com o total de 69% apresentando melhora no score endoscópico. Nenhum apresentou recorrência clínica. Conclui-se que o tratamento de lesões endoscópicas pós-cirúrgicas com infliximabe pode ser superior à terapia com mesalazina³¹ (B).

REFERÊNCIAS

1. Peppercorn MA, Goldman P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1972;181:555.
2. International Mesalazine Study Group. Coated oral 5-aminosalicylic acid versus placebo in maintaining remission of inactive Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1990;4:55-64.
3. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, Peppercorn MA, Robinson MG, Wruble LD, et al. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology.* 1993;104(5):1293-301.
4. Tremaine WJ, Schroeder KW, Harrison JM, Zinsmeister AR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5-ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. *J Clin Gastroenterol.* 1994;19(4):278-82.
5. Rasmussen SN, Lauritsen K, Tage-Jensen U, Nielsen OH, Bytzer P, Jacobsen O, et al. 5-Aminosalicylic acid in the treatment of Crohn's disease. A 16-week double-blind, placebo-controlled, multicentre study with Pentasa. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22(7):877-83.
6. Mahida YR, Jewell DP. Slow-release 5-amino-salicylic acid (Pentasa) for the treatment of active Crohn's disease. *Digestion.* 1990;45(2):88-92.
7. Gross V, Andus T, Fischbach W, Weber A, Gierend M, Hartmann F, et al. Comparison between high dose 5-aminosalicylic acid and 6-methylprednisolone in active Crohn's ileocolitis. A multicenter randomized double-blind study. German 5-ASA Study Group. *Z. Gastroenterol.* 1995;33(10):581-4.
8. Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, et al; International Budesonide-Mesalazine Study Group. Budesonide and mesalazine in active Crohn's disease: a comparison of the effects on quality of life. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(3):649-53.
9. Tromm A, Bunganič I, Tomsová E, Tulassay Z, Lukáš M, Kykal J, et al; International Budenofalk Study Group. Budesonide 9mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2011;140(2):425-434.e1;quiz e13-4.
10. Lim WC, Hanauer S. Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD008870.
11. Colombel JF, Lémann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol.* 1999;94(3):674-8.
12. Brignola C, Iannone P, Pasquali S, Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, et al. Placebo-controlled trial of oral 5-ASA in relapse prevention of Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1992;37(1):29-32.
13. Arber N, Odes HS, Fireman Z, Lavie A, Broide E, Bujanover Y, et al. A controlled double blind multicenter study of the effectiveness of 5-aminosalicylic acid in patients with Crohn's disease in remission. *J Clin Gastroenterol.* 1995;20(3):203-6.
14. Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Dapoigny M, Costil V, Veyrac M, et al. Mesalamine in Crohn's disease with steroid-induced remission: effect on steroid withdrawal and remission maintenance, Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology.* 1996;110(3):688-93.
15. Sutherland LR, Martin F, Bailey RJ, Fedorak RN, Poleski M, Dallaire C, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of mesalamine in

- the maintenance of remission of Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology*. 1997;112(4):1069-77.
16. de Franchis R, Omodei P, Ranzi T, Brignola C, Rocca R, Prada A, et al. Controlled trial of oral 5-aminosalicylic acid for the prevention of early relapse in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11(5):845-52.
 17. Prantera C, Pallone F, Brunetti G, Cottone M, Miglioli M. Oral 5-aminosalicylic acid (Asacol) in the maintenance treatment of Crohn's disease. The Italian IBD Study Group. *Gastroenterology*. 1992;103(2):363-8.
 18. 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.
 19. Singleton JW, Hanauer S, Robinson M. Quality-of-life results of double-blind, placebo-controlled trial of mesalamine in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1995;40(5):931-5.
 20. McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, Carryer PW, O'Rourke K, Andrews DF, et al. Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1995;109(2):404-13.
 21. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, Mortensen PB, Bauer P, Genser D, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology*. 2000;118(2):264-73.
 22. Caprilli R, Andreoli A, Capurso L, Corrao G, D'Albasio G, Gioieni A, et al. Oral mesalazine (5-aminosalicylic acid; Asacol) for the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Aliment Pharmacol Ther*. 1994;8(1):35-43.
 23. Ford AC, Khan KJ, Talley NJ, Moayyedi P. 5-aminosalicylates prevent relapse of Crohn's disease after surgically induced remission: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(3):413-20.
 24. Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, Akobeng AK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD008414.
 25. Mantzaris GJ, Petraki K, Sfakianakis M, Archavlis E, Christidou A, Chadio-Iordanides H, et al. Budesonide *versus* mesalamine for maintaining remission in patients refusing other immunomodulators for steroid-dependent Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(2):122-8.
 26. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, et al. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;127(3):730-40.
 27. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology*. 2004;127(3):723-9.
 28. Reinisch W, Angelberger S, Petritsch W, Shonova O, Lukas M, Bar-Meir S, et al; International AZT-2 Study Group. Azathioprine *versus* mesalamine for prevention of postoperative clinical recurrence in patients with Crohn's disease with endoscopic recurrence: efficacy and safety results of a randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *Gut*. 2010;59(6):752-9.
 29. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(11):1731-42.
 30. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolic resection of Crohn's disease: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1460-6.
 31. Sorrentino D, Terrosu G, Paviotti A, Geraci M, Avellini C, et al. Early diagnosis and treatment of postoperative endoscopic recurrence of Crohn's disease: partial benefit by infliximab--a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2012;57:1341-8.

3. CORTICOSTEROIDE

3.1 INDUÇÃO DE REMISSÃO

Recomendação

- O uso de budesonida na dose de 9 mg/dia é recomendado como terapia primária em pacientes com DC ativa leve a moderada, com doença localizada no íleo e/ou no cólon direito. (A)
- O tratamento com budesonida não é indicado para doença grave ou exacerbações severas da DC. (A)
- O tratamento inicial da DC ileal severa inclui corticosteroides orais (prednisolona ou prednisona) ou corticosteroide parenteral (hidrocortisona) equivalente a 40-60 mg/dia de prednisona. (D)
- Os corticosteroides sistêmicos, como a prednisolona ou equivalente, são eficazes para induzir a remissão clínica na DC colônica ativa. (A)
- Em casos de DC extensa no intestino delgado, o tratamento com corticosteroides sistêmicos e a introdução precoce de imunomoduladores concomitantes são considerados apropriados. (D)
- DC leve esofágica ou gastroduodenal pode ser tratada apenas com um inibidor da bomba de prótons. A doença grave ou refratária requer corticosteroides sistêmicos adicionais, terapia imunossupressora ou uma estratégia baseada em anti-TNF. (D)
- Os corticosteroides não são eficazes no tratamento de pacientes com DC perianal. (D)

Budesonida oral, 9mg/dia, é o tratamento de escolha para induzir a remissão clínica em DC ativa leve, localizada na região ileocecal, sendo superior ao placebo (risco relativo [RR] 1,93, IC95%: 1,37-2,73; em uma análise de 3 ensaios clínicos controlados randomizados [ECRs] com um total de 379 pacientes adultos). Apesar de ser inferior aos esteroides convencionais (RR 0,85, IC95%: 0,75-0,97; análise de 8 ECRs com 750 adultos ou crianças), especialmente na presença de doença grave (CDAI > 300) (RR 0,52, IC 95%: 0,28-0,95); tem menos efeitos adversos (RR 0,64, 95% IC 0,54-0,76, análise de 6 ECRs com 703 adultos ou crianças)¹ (A). Aproximadamente 50-60% dos pacientes com DC cólon ileocecal leve atingem a remissão em 8 semanas com budesonida²⁻⁶ (A).

Portanto, a budesonida oral a uma dose de 9 mg/dia é recomendada como terapia primária em pacientes com DC ativa leve a moderada, que têm a doença restrita ao íleo terminal e/ou ao cólon direito.

Os corticosteroides sistêmicos convencionais (prednisona, prednisolona, metilprednisolona) são altamente eficazes, mas apresentam maior risco de efeitos adversos do que a budesonida¹ (A).

Uma revisão sistemática de 8 ECRs, com limitações metodológicas, para avaliação de corticosteroides sistêmicos para indução de remissão em pacientes com DC ativa, comparou o corticosteroide com placebo em 2 ECRs e com 5 derivados de ASA nos outros 6 ECRs. Em comparação com placebo, os corticosteroides sistêmicos tiveram maiores taxas de remissão (267 pacientes; RR=1,99, IC95% 1,51-2,64, NNT 2-7, remissão de 31% no grupo de placebo). No entanto, houve mais pacientes excluídos devido aos efeitos adversos dos corticosteroides sistêmicos na análise dos 2 ECRs, mas não

estatisticamente significativos (267 pacientes; RR 4,57, IC95% 0,75-27,83). Ao comparar corticosteroides sistêmicos com derivados 5-ASA, foi observada maior frequência de indução de remissão no primeiro grupo, analisando-se 3 dos 6 ECRs (N=322 pacientes com seguimento maior que 15 semanas (RR=1,65, IC95% 1,33-2,03, NNT 3-8)⁷ (A).

Até o momento, não há estudos adequados que avaliem diferentes esquemas de corticoterapia em DC. A prednisona é geralmente usada na dose de 0,5-0,75mg/kg (ou 40-60mg/dia em dose única pela manhã) por um período de 7 a 28 dias. Doses superiores a 60mg/dia não são recomendadas para adultos, doses superiores a 40mg/dia estão associadas a um pequeno benefício clínico, mas acompanhadas por um aumento significativo dos efeitos adversos. O desmame deve ser iniciado assim que ocorrer uma resposta clínica clara (por exemplo, 5-10mg/semana até 20 mg e depois 2,5-5mg/semana, até o término da terapia)⁸⁻¹⁰ (D).

A resposta aos corticosteroides é definida em vários estudos como melhora clínica após corticoterapia oral em altas doses (40-60 mg de prednisona/dia) em 30 dias, ou melhora clínica após o tratamento com altas doses de corticosteroides parenterais em 7-10 dias¹¹ (D),¹² (C). Por outro lado, os pacientes que não respondem aos corticosteroides nesse período são definidos como refratários ou resistentes aos esteroides¹¹(D). Os pacientes que não conseguem reduzir a corticoterapia abaixo do equivalente a 10 mg/dia de prednisolona (ou budesonida abaixo de 3 mg/dia) dentro de 3 meses após o início sem recorrência ou que recidivam 3 meses após a interrupção do uso de corticosteroides são definidos como dependentes de esteroides⁹(D).

Os corticosteroides sistêmicos, como a prednisolona ou equivalente, são eficazes no tratamento da DC colônica ativa^{13,14} (A). O tratamento inicial da DC ileal grave inclui prednisolona ou corticosteroide parenteral (hidrocortisona) equivalente a 40-60 mg/dia de prednisona em dose dividida ou em infusão contínua^{9,10} (D).

A intensidade inflamatória e o nível de má absorção são maiores em casos de acometimento extenso (> 100 cm) do que quando a doença está localizada no intestino delgado. Nesse cenário, o tratamento com corticosteroides sistêmicos e a introdução precoce de imunomoduladores são considerados apropriados⁹ (D).

A DC leve esofágica ou gastroduodenal pode ser tratada apenas com um inibidor da bomba de prótons. A doença grave ou refratária requer corticosteroides sistêmicos adicionais ou uma estratégia baseada em agentes anti-TNF⁹ (D). Porém, corticosteroides não são eficientes no tratamento de pacientes com CD e fistulas perianais¹⁰ (D).

3.2 MANUTENÇÃO DE REMISSÃO

Recomendação

- Os corticosteroides não são recomendados para manutenção de remissão de DC. (A)

A exposição aos corticosteroides deve ser minimizada, embora seja o principal suporte para o tratamento inicial da doença ativa⁹ (D).

Uma meta-análise que avaliou corticosteroides sistêmicos convencionais, como a prednisolona, para manter a remissão clínica que incluiu 3 estudos e 403 pacientes, não mostrou diferença significativa entre corticosteroides e placebo aos 6, 12 ou 24 meses¹⁵ (A).

Duas outras revisões sistemáticas com meta-análise^{16,17} (A) avaliaram o uso de budesonida (6 mg/dia) para manter a remissão clínica e confirmaram a conclusão de que “benefícios modestos relacionados a escores CDAI mais baixos e um maior período de recorrência são compensados por maiores taxas de eventos adversos relacionados ao tratamento”⁹ (D). Portanto, o

uso prolongado de corticosteroides deve ser evitado, e a introdução de terapia imunossupressora, como azatioprina ou 6-mercaptopurina, deve ser preferida¹⁸⁻²⁰ (A).

Após a ressecção ileocólica, corticosteroides sistêmicos e budesonida 6mg/dia não são eficazes para reduzir a probabilidade de recidiva sintomática¹⁰ (D).

REFERÊNCIAS

1. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;6:CD000296.
2. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, Sutherland LR, Thomson AB, Williams CN, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331:836-41.
3. Rutgeerts P, Löfberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1994;331:842-5.
4. Gross V, Andus T, Caesar I, Bischoff SC, Lochs H, Tromm A, et al. Oral pH-modified release budesonide *versus* 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:905-9.
5. Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut.* 1997;41:209-14.
6. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, Abramovitch D, Sternberg A, Leichtmann G, et al. Budesonide *versus* prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology.* 1998;115:835-40.
7. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2:CD006792.
8. Vavricka SR, Schoepfer AM, Scharl M, Rogler G. Steroid use in Crohn's disease. *Drugs.* 2014; 74(3):313-24.
9. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11:3-25.
10. 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;104:465-83; quiz 464, 484.
11. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm 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;4:28-62.
12. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut.* 1994;35:360-2.
13. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Beckett JM, Best WR, Kern F Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology.* 1979;77:847-69.
14. 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;86:249-66.
15. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000301.
16. Moja L, Danese S, Fiorino G, Del Giovane C, Bonovas S. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalazine (mesalamine) for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:1055-65.
17. Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH, Griffiths AM, et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD002913.
18. Pearson CD, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6 mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1995;123:132-42.
19. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD000545.
20. Pearson CD, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD000067.

4. TIOPURINAS

4.1 INTRODUÇÃO

A 6-Mercaptopurina (6-MP) e seu pró-fármaco azatioprina (AZA) são análogos de purina que interferem competitivamente com o metabolismo do ácido nucleico^{1,2}. Consequentemente, ambos os medicamentos reduzem a proliferação celular e possuem propriedades moduladoras imunológicas. Os antimetabólitos de purina inibem a síntese de ribonucleotídeos, mas pelo menos um mecanismo de imunomodulação é induzir a apoptose das células T, modulando a sinalização celular (Rac1)³, também foram demonstradas alterações nas subpopulações das células T⁴. A AZA é metabolizada, de forma não enzimática, em mercaptopurina, que é subsequentemente metabolizada em nucleotídeo de 6-tioguanina (6-TGN), que é a porção ativa do fármaco.

4.2 INDUÇÃO DE REMISSÃO

Recomendação

- Pacientes sem terapia prévia com imunossuppressores e corticoides dependentes devem ser tratados com uma tiopurina. (A)
- Não se demonstrou superioridade da azatioprina quando introduzida no início da evolução da DC, na comparação com a terapia convencional. (A)
- A terapia combinada de azatioprina (AZA) com infliximabe (IFX) apresenta maior eficácia na indução livre de corticosteroides, na comparação com a monoterapia (IFX ou AZA) em pacientes sem terapia imunossupressora ou biológica prévia. (A)

Em revisão sistemática com meta-análise que avaliou resultados de cinco estudos de indução da remissão, incluindo 380 pacientes adultos (N) e um "follow-up" 12 – 17 semanas, os autores não identificaram diferença significativa nas taxas de remissão clínica (CDAI < 150 ou HBI ≤ 3) entre o uso dos análogos de purinas (AZA ou 6-MP) e placebo⁵. (A). A remissão clínica (desfecho primário) com tiopurinas foi obtida em 48% dos pacientes (95/197) e 37% (68/183) com placebo, (RR=1,23 com IC95%: 0,97 a 1,55)⁵ (A). Nesta análise, nenhuma heterogeneidade foi detectada para esta comparação (p=0,35, I²=9%) e o critério GRADE⁶ indicou que a qualidade da evidência para o desfecho primário (remissão clínica) foi moderada⁵ (A). A taxa de resposta (remissão clínica ou melhora) foi maior em 4 estudos controlados randomizados (ECRs) que duraram mais de 16 semanas (RR 1,59, IC 95% 1,05-2,41), devido ao atraso no início da ação do fármaco. O grupo tiopurínico apresentou um maior "efeito poupador de esteroide" (dose final de prednisona < 10 mg/dia) a análise de 4 ensaios com o total de 143 pacientes adultos (RR 1,34; IC 95%: 1,02-1,77; NNT 3-109, ocorrendo efeito poupador de corticosteroide em 46% no grupo placebo)⁵ (A). Com relação aos eventos adversos, não houve diferença significativa entre os grupos relacionada a exclusão por eventos adversos [RR 1,7, IC 95% 0,94-3,08] na análise de 8 ECRs contendo o total de 510 adultos; eventos adversos graves [RR 2,57, IC 95% 0,92-7,13], na análise de 2 ECRs compostos por 216 adultos)⁵ (A).

No ECR SONIC duplo cego, foi avaliada a eficácia da monoterapia com infliximabe (IFX), monoterapia com AZA e as duas drogas combinadas, em 508 pacientes adultos com DC com atividade de moderada a grave e que não submetidos a terapia imunossupressora ou biológica prévia. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber uma infusão intravenosa de IFX 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada 8 semanas mais as cápsulas orais diárias de placebo; AZA oral 2,5 mg/kg/dia,

mais uma infusão de placebo; ou terapia combinada com os dois fármacos. Os pacientes receberam medicação de estudo até a 30ª semana e poderiam continuar, em uma extensão cega, até a 50ª semana. A terapia combinada (IFX + AZA) foi superior a monoterapia com IFX para a indução de remissão livre de corticosteroides na 26ª semana (57% vs. 45%, respectivamente; p < 0,05; NNT=4 a 55). A monoterapia com a AZA foi a terapia menos efetiva (remissão livre de corticosteroides de 30% na 26ª semana, p < 0,01 vs. ambos regimes baseados em IFX). A cicatrização da mucosa definida como o desaparecimento de úlceras foi maior no grupo de tratamento combinado (AZA + IFX) em comparação com os outros dois grupos. Infecções graves ocorreram em 3,9% dos pacientes no grupo terapia combinada, 4,9% no grupo IFX e 5,6% no grupo AZA (não há significância estatística para nenhuma das comparações, NNT=NS)^{7,8} (A).

Uma meta-análise em rede confirma que o IFX ou a combinação de IFX e AZA são mais eficazes do que o placebo na indução da remissão na DC, em pacientes adultos⁹ (A).

O tratamento precoce (estratégia *top-down*) com IFX foi comparado com uma abordagem convencional (corticosteroides + imunomoduladores, estratégia *step-up*) em um ECR multicêntrico, "open-label". Foram randomizados 133 pacientes adultos com DC ativa (escore CDAI > 200 pontos durante um mínimo de 2 semanas antes da randomização) de início recente (sem terapia prévia com corticosteroides, antimetabólitos ou iFX), em dois grupos: terapia inicial com iFX e AZA, ou com corticosteroides e posteriormente azatioprina. Foi permitido tratamento adicional com IFX e, se necessário, com corticosteroides, para controlar a atividade da doença. Embora as taxas de remissão em 1 ano tenham sido semelhantes (77% vs. 64%, respectivamente, p=0,15), 19% na estratégia "step-up" ainda estavam com corticosteroides, em comparação com 0% na estratégia "top-down" (p < 0,001). A cura endoscópica foi maior usando a abordagem "top-down". Não houve diferença entre os dois grupos em relação ao número de eventos adversos graves¹⁰ (A).

No ECR Diamond, multicêntrico, "open-label", foram incluídos pacientes com imunossuppressores maduros com diagnóstico de DC com atividade moderada a grave (CDAI ≥ 220). Os pacientes foram randomizados em 2 grupos: monoterapia de ADA (160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2 e, posteriormente, 40 mg por semana até a 52ª) ou ADA com AZA (25-100 mg/dia), durante 52 semanas. A taxa de remissão clínica (escore CDAI < 150) não diferiu entre o grupo ADA (monoterapia) e o grupo ADA + AZA (terapia combinada), na semana 26 (71,8% vs. 68,1%, respectivamente, OR, 0,84; p=0,63). Houve uma melhora endoscópica, na semana 26, maior no grupo combinado (84,2%, n=57) do que no grupo monoterapia ADA (63,8%, N=58) (p=0,019)¹¹ (A).

4.3 MANUTENÇÃO DE REMISSÃO

Recomendação

- A terapia combinada (IFX e AZA) apresenta maior eficácia manutenção da remissão livre de corticosteroides, na comparação com a monoterapia (IFX ou AZA) em pacientes sem terapia imunossupressora ou biológica prévia. (A)
- Se a remissão foi alcançada com a terapia combinada (anti-TNF- e tiopurinas) no tratamento de pacientes virgens de terapia, recomenda-se a manutenção com o mesmo regime. (D)
- O uso contínuo de AZA, após obtenção de remissão clínica na DC, está associada a redução do risco de recaída quando comparada com a sua suspensão. (A)
- Em doentes com atividade moderada a grave com uma evolução de pelo menos três meses, sem o uso de terapia biológica ou tiopurinas, o uso de terapia combinada (ADA mais AZA) mostrou o mesma eficácia que a monoterapia com ADA para remissão clínica, mas uma melhora endoscópica foi maior na terapia combinada. (A)

Uma revisão sistemática com meta-análise envolvendo seis ECRs (489 pacientes >18 anos e DC quiescente) mostraram que a AZA (1,0 a 2,5 mg/kg/dia) foi significativamente superior ao placebo para manutenção da remissão, durante um período de 6 a 18 meses, embora com baixa qualidade de evidência avaliada pelos critérios do sistema GRADE⁶, e à custa de taxa aumentada de efeitos adversos. Setenta e três por cento dos pacientes no grupo AZA mantiveram remissão em comparação com 62% dos pacientes no grupo placebo (RR 1,19; IC 95% 1,05 a 1,34; I²=0%; NNT=9). Nesta revisão, a baixa qualidade de evidência impede a obtenção de uma conclusão clara ao se comparar as tiopurinas com budesonida, mesalazina ou outros¹² (A).

Dois ECRs não demonstraram superioridade da AZA quando introduzida no início da evolução da DC. O primeiro estudo mostrou que a AZA (2,5 mg/kg/dia) dentro de 6 meses após o diagnóstico de DC pode não aumentar o tempo de remissão em comparação com o tratamento convencional, em casos selecionados de pacientes adultos com alto risco para doença “incapacitante”, tradução do inglês para “disabling” (≥ 2 dos seguintes: idade < 40 anos, lesão perianal ativa, uso de corticosteroides dentro de 3 meses após o diagnóstico). O tratamento convencional consistiu de AZA somente na corticodependência, doença ativa com recaídas frequentes, má resposta aos corticosteroides ou doença perianal grave. Em um seguimento de 3 anos, comparando AZA vs. terapia convencional a mediana de trimestres em remissão por paciente foi de 67% vs. 56%, respectivamente (não significativo)¹³ (B). O segundo ECR incluiu pacientes adultos com diagnóstico recente (< 8 semanas) de DC. Os pacientes foram randomizados para terapia com azatioprina (2,5 mg/kg/dia, N=68) ou placebo (N=63). Apenas corticosteroides, nenhum outro medicamento em uso concomitante foi permitido no controle da atividade da doença. Não houve diferença entre os grupos no número de pacientes em remissão sustentada, sem uso de corticosteroides, até 18 meses (diferença de -7,6%; IC 95% -9,2% a 24,4%, p=48, NNT=NS)¹⁴ (A).

Uma revisão sistemática com meta-análise concluiu que o uso contínuo de AZA ou 6-MP, por até 18 meses após a remissão clínica, pôde reduzir a taxa de recaída, em pacientes com DC foram incluídos 3 estudos, sendo 2 coortes e 1 ECR, com o total de 334 pacientes [218 Aza e 126 pacientes com placebo ou sem terapia]. Ocorreram 45 (20,6%) recaídas no grupo AZA em e 46 (36,5%) no grupo controle demonstrando que o tratamento contínuo com AZA diminuiu significativamente a probabilidade de recaída (OR=0,35, IC 95%: 0,21-0,6; I²=0, NNT=6)¹⁵ (A). Outra meta-análise com 3 ECRs (1 incluído na meta-análise citada acima) e 163 pacientes, avaliou a retirada da AZA em pacientes em remissão por 5 a 7,5 anos, comparativamente com a continuação terapêutica. AZA continuada estava associada à redução do risco de recaída quando comparada com a sua retirada (RR=0,39, IC 95% 0,21 a 0,74; I²=0; NNT=4 (IC95% 3-14)¹⁶ (A).

Os análogos da tiopurina (AZA, 6-MP) podem reduzir a necessidade de ressecção cirúrgica em pacientes com DC, segundo uma revisão sistemática incluindo 17 estudos observacionais retrospectivos (N=21 632 pacientes com DC). Houve redução do risco de ressecção cirúrgica comparando o uso e não uso de tiopurínicos (HR=0,59; IC95% 0,48-0,73) na análise de 10 estudos (N=12.586 pacientes), entretanto, o resultado apresenta alta heterogeneidade. O uso de tiopurina por mais de 6 meses em comparação com nenhum uso ou uso de tiopurina por período inferior a 6 meses (3 estudos) também reduziu o risco de cirurgia¹⁷ (B).

4.4 DOENÇA DE CROHN FISTULIZANTE PERIANAL

Recomendação

- Na doença fistulizante simples refratária ou recorrente que não responde aos antibióticos, as tiopurinas podem ser utilizadas como terapia de segunda linha. (D)
- Na doença fistulizante perianal complexa, a AZA pode ser usada como terapia combinada com anti-TNFα, a fim de aumentar a efeito da terapia biológica. (D)

Não existem ECRs que avaliem o efeito da AZA ou da 6-MP no fechamento de fistulas perianais como desfecho primário na DC. Uma meta-análise com cinco ECRs, avaliou o fechamento da fistula perianal como desfecho secundário, obtendo-se resposta em 54% dos casos vs. 21% no grupo placebo (odds ratio, 4:44 [IC95% 1:50 a 13:20])¹⁹ (B). Outros estudos mostram uma melhora da doença perianal com o uso prolongado dos derivados purínicos^{20,21} (D). Na doença fistulizante simples refratária ou recorrente que não responde aos antibióticos, as tiopurinas ou os anti-TNFs podem ser utilizados como terapia de segunda linha e visando o aumento do efeito do anti-TNF-a em fistulas complexas, pode-se considerar a combinação de tratamento anti-TNF-a com tiopurinas²² (D)

4.5 PREVENÇÃO DE RECORRÊNCIA PÓS-OPERATÓRIA

Recomendação

- O tratamento de acordo com o risco clínico de recorrência, com colonoscopia precoce e aumento no tratamento da recorrência da doença, é melhor do que a terapia convencional, sozinha, na prevenção da recorrência pós-operatória de DC. (A)
- O tratamento profilático é recomendado após a ressecção intestinal ileocólica, em pacientes com pelo menos um fator de risco para recorrência, e uma das medicações de escolha são as tiopurinas. (A)

Estudo multicêntrico randomizado recente mostrou que a realização de tratamento segundo o risco clínico de recorrência, com realização precoce de colonoscopia e o aumento do tratamento na recorrência da doença, é melhor do que a terapia convencional, sozinha, na prevenção da recorrência pós-operatória de DC²³ (A).

O tratamento profilático é recomendado após a ressecção intestinal ileocólica, em pacientes com pelo menos um fator de risco para recorrência. Para prevenir a recorrência pós-operatória, as medicações de escolha são as tiopurinas²² (D).

Revisão sistemática com meta-análise (2 ECRs e 168 pacientes, análise 1 – 2 anos), comparando as tiopurinas (AZA ou 6-MP) ao placebo, em pacientes com DC em remissão induzida cirurgicamente, identificou redução significativa nas taxas de recorrência clínica no grupo das tiopurinas. Nesta análise, 48% dos pacientes em uso dos tiopurínicos apresentaram recorrência quando comparados a 63% dos indivíduos tratados com placebo (RR=0,74; IC95% 0,58 a 0,94). Nenhuma heterogeneidade foi detectada para esta comparação (p=0,53, I²=0%). No entanto, houve heterogeneidade clínica e metodológica entre estes dois estudos, no que diz respeito à escolha do análogo da purina, bem como à utilização de outros medicamentos. Conduzindo avaliação da qualidade da evidência por meio do instrumento

GRADE⁶, observa-se que a qualidade global das evidências para este resultado foi baixa, em virtude do elevado risco de viés. Todavia, análise de sensibilidade utilizando-se de modelo randômico (*random-effect*) mostrou diferença significativa nas taxas de recorrência clínica, favorecendo o uso dos análogos da purina (RR=0,76; IC95% 0,61 a 0,95; NNT=4-32). Com relação aos eventos adversos, não se identificou diferença entre o uso dos tiopurínicos e uso do placebo, observando-se que 15% dos pacientes tratados com análogos da purina interromperam seu uso em virtude dos eventos adversos quando comparados a 11% daqueles que receberam o placebo (RR=1,33 [IC95%: 0,59 a 2,98])²⁴ (A). Esta revisão também compara o uso dos tiopurínicos com o do ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) não sendo encontrada diferença significativa na taxa de recorrência clínica, em 1 ou 2 anos (“*random-effects*” RR=1,14, IC 95% 0,93-1,41; análise de 5 ECRs com 425 pacientes). Nesta comparação a AZA se associou a um aumento de abandono da terapia devido aos eventos adversos (RR=2,07; IC 95%: 1,26-3,39; análise de 5 ECRs com 423 pacientes)²³ (A). Um estudo (n=33) encontrou redução de recorrência clínica (RR 5,18, 95% IC 1,35 a 19,83) e endoscópica (RR 10,35, 95% IC 1,50 a 71,32) favorecendo o uso do ADA sobre a AZA²⁵ (B). Houve evidência insuficiente para comparar AZA vs. IFX²⁴ (A).

Em outra meta-análise, na análise global, as tiopurinas foram mais eficazes do que o braço controle (placebo ou sem terapia de indução de antibióticos ou mesalazina) na prevenção da recorrência clínica em 1 ano (NNT=13) e na prevenção da recorrência endoscópica grave em 1 ano, mas não foram eficazes na prevenção de recorrência pós-operatória muito grave em 1 ano. Se apenas estudos comparando com placebo fossem considerados, a eficácia dos análogos da tiopurina seria superior à do placebo para recorrência clínica e endoscópica em 1 ano (NNT=7 e NNT=4, respectivamente)²⁶ (A).

4.6 EVENTOS ADVERSOS

Recomendação

- **O tratamento com tiopurinas está associado a um risco aumentado de linfoma e câncer de pele não melanoma, entretanto, as taxas absolutas dessas doenças permanecem baixas e o risco/benefício pode ser avaliado, em decisão compartilhada, com o paciente.** (A)

Os eventos adversos dos imunossuppressores (AZA e 6-MP) podem ocorrer em até 20% dos casos, na maioria das vezes nas primeiras 2 a 3 semanas, e compreendem principalmente reações alérgicas, leucopenia e hepatotoxicidade^{12,27} (A).

A terapia com tiopurínicos tem sido associada ao risco aumentado de linfoma não-Hodgkin^{28,29} (A). Um estudo de análise de decisão, utilizando um modelo de Markov, concluiu que a

AZA resulta em aumento da expectativa de vida ajustada pela qualidade, especialmente em pacientes jovens que apresentam o risco basal mais baixo de linfoma e maior expectativa de vida, na ausência de morte relacionada à DC³⁰ (A). Meta-análise recente confirma esses resultados e sugere que o risco diminui após a descontinuidade da AZA³¹ (A).

O estudo prospectivo (estudo CESAME), acima citado, inclui 19.486 pacientes com doença inflamatória intestinal (DC, colite ulcerativa ou doença não classificada), com um seguimento de 35 meses (mediana). A probabilidade de doença linfoproliferativa foi 5 vezes maior nos pacientes em uso de tiopurínicos, comparado com os que nunca usaram (HR ajustado=5,28; IC95% 2,01 a 13,9; p=0,0007)²⁹ (A).

A análise dos dados de 17.834 pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) identificou 44 casos de linfoma, sendo que 19 tinham sido expostos a AZA/6-MP. Houve uma correlação positiva entre linfoma, infecção pelo vírus Epstein-Barr e terapia com AZA/6-MP³² (C).

É relatada baixa taxa de mielotoxicidade em pacientes com DII e terapia com AZA/6-MP. Revisão sistemática, limitada pela heterogeneidade, de 35 estudos com 9.103 pessoas-ano de acompanhamento mostrou: uma incidência de mielotoxicidade induzida por drogas de 3% por paciente e ano de tratamento; risco de mortalidade por mielotoxicidade de 0,98%; incidência de mielotoxicidade grave <1% por paciente e ano de tratamento e risco de mortalidade com mielotoxicidade grave <0,1%³³ (A). Uma exposição passada a tiopurínicos aumenta o risco de distúrbios mieloides em até 7 vezes, entre os pacientes com DII³⁴ (B). Existe maior incidência de mielossupressão nas primeiras 8 semanas de terapia podendo justificar um monitoramento mais frequente neste período³⁵ (C).

Uma revisão sistemática de estudos observacionais (4 estudos coorte e 4 caso-controle) avaliou a associação entre o uso de tiopurínicos (AZA/6-MP) e o risco de câncer de pele não melanoma, em 60.351 pacientes com DII. Comparando o uso com o não uso de tiopurina, os tiopurínicos se associaram ao aumento no número de casos com câncer de pele não melanoma na análise de todos os estudos (HR=2,28; IC95% 1,50 a 3,45), porém, com alta heterogeneidade (I²=76%), mas sem evidência de viés de publicação³⁶ (A).

Considerando as últimas quatro décadas, o uso das tiopurinas não mostra relação com o risco de desenvolvimento de tumores sólidos³⁷ (B). Análise de dados do estudo de coorte CESAME, já citado acima, avaliou o desenvolvimento de câncer colorretal (CCR) entre os pacientes com DII, mostrando que os pacientes com colite extensa e de longa duração apresentam maior probabilidade desta ocorrência, porém, esta é menor entre os pacientes que receberam terapia com tiopurina se comparados com os que nunca receberam este tratamento (HR ajustado para displasia de alto grau e CCR=0,28; IC95% 0,1 a 0,9; p=0,03)³⁸ (B).

REFERÊNCIAS

1. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;43:329-39.
2. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:753-67.
3. Tiede I, Fritz G, Strand S, Poppe D, Dvorsky R, Strand D, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest.* 2003;111:1133-45.
4. McCarthy NE, Hedin CR, Sanders TJ, Amon P, Hoti I, Ayada I, et al. Azathioprine therapy selectively ablates human Vδ2+ T cells in Crohn's disease. *J Clin Invest.* 2015;125:3215-25.
5. Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD000545.
6. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med.* 2013;6:50-4.
7. Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment*

- Pharmacol Ther. 2015;41:734-46.
8. 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;362:1383-95.
 9. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;148:344-54.e5; quiz e14-5.
 10. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371:660-667.
 11. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis*. 2016;10:1259-1266.
 12. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10:CD000067.
 13. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2013;145:758-65.e2; quiz e14-5.
 14. Panés J, López-Sanromán A, Bermejo J, García-Sánchez V, Esteve M, Torres Y, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013;145:766-74.e1.
 15. 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;56:1929-36.
 16. 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;106:630-42.
 17. Chatu 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;109:23-34; quiz 35.
 18. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3-25.
 19. Pearson CD, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995;123:132-42.
 20. Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB; American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125:1508-30.
 21. Rutgeerts P. Review article: treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20 Suppl 4:106-10.
 22. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis*. 2017;11:135-149.
 23. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet*. 2015;385:1406-17.
 24. Gordon M, Taylor K, Akobeng AK, Thomas AG. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD010233.
 25. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1731-42.
 26. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2089-96.
 27. Lémann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*. 2005;128:1812-8.
 28. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*. 2005;54:1121-5.
 29. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617-25.
 30. Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2000;118:1018-24.
 31. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JB, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:847-58.e4; quiz e48-50.
 32. Vos AC, Bakkal N, Minnee RC, Casparie MK, de Jong DJ, Dijkstra G, et al. Risk of malignant lymphoma in patients with inflammatory bowel diseases: a Dutch nationwide study. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:1837-45.
 33. Gisbert JB, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1783-800.
 34. Lopez A, Mounier M, Bouvier AM, Carrat F, Maynadié M, Beaugerie L, et al. Increased risk of acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes in patients who received thiopurine treatment for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1324-9.
 35. Lewis JD, Abramson O, Pascua M, Liu L, Asakura LM, Velayos FS, Hutfless SM, et al. Timing of myelosuppression during thiopurine therapy for inflammatory bowel disease: implications for monitoring recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1195-201; quiz 1141-2.
 36. Ariyaratnam J, Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:163-9.
 37. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet*. 1994 21;343:1249-52.
 38. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier AM, Simon T, Allez M, Brixi H, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013;145:166-175.e8.

5. METOTREXATO

Recomendação

- A terapia semanal com metotrexato 25 mg IM ou SC é eficaz na indução da remissão em adultos com doença de Crohn refratária. Esta remissão pode ser mantida com dose semanal de 15 mg (VO ou IM).
- A associação de metotrexato IM com a prednisona permite a melhora clínica, reduzindo a necessidade do corticoide em pacientes com doença ativa.
- Não existe benefício na adição de metotrexato à terapia com infliximabe para indução da remissão.
- A terapia combinada de metotrexato 15-25mg/semana parenteral, com anti-TNF reduz a formação de anticorpos e pode melhorar os resultados em longo prazo.

Metotrexato (MTX) é o segundo agente imunossupressor mais comumente utilizado para a Doença Inflamatória Intestinal (DII) sendo eficaz na Doença de Crohn¹ (B). O MTX atua inibindo a dihidrofolato redutase e interfere com a biossíntese de purinas e pirimidinas, impedindo a síntese de DNA, RNA e proteínas celulares. Além dos efeitos citotóxicos, pode ter efeitos anti-inflamatórios por inibição da síntese dos eicosanoides e outras citocinas² (B).

5.1 INDUÇÃO DA REMISSÃO

Uma revisão sistemática que incluiu sete ECRs (n=495), todos com limitações metodológicas (alocação com ocultação incerta, falta de cegamento e alta taxa de perda), comparou MTX oral ou parenteral com placebo ou outras medicações em pacientes adultos com DC refratária. A heterogeneidade da população, intervenções e evoluções clínicas analisadas impediram a meta-análise³ (A).

Um ECR (n=141) comparando MTX IM em pacientes corticoides dependentes, na dose de 25 mg/semana com placebo mostrou que o MTX aumentou significativamente a remissão livre de corticoide (39% vs. 19%; p=0,025; NNT=5); reduziu o uso de prednisona (p=0,026), porém, aumentou o abandono do tratamento por eventos adversos (17% vs. 2%; p=0,012; NNH=6), no período de 16 semanas⁴ (B). Dois outros estudos incluindo adultos com doença refratária (n=85), compararam MTX oral (12,5–15 mg/semana) com placebo, e não mostraram diferença significativa na indução da remissão ou no abandono do estudo por eventos adversos, em 16 semanas^{5,6} (B).

Na comparação do MTX oral ou parenteral com tiopurinas não houve diferença significativa na taxa de remissão em 24–36 semanas (três estudos n=143)^{6–8} (B). Um estudo (n=54) que comparou MTX

parenteral e oral com azatioprina oral mostrou uma taxa maior de eventos adversos com MTX (63% vs. 26%; p<0,05; NNH=2)⁸ (B).

A terapia combinada de MTX (20 mg/semana – IV) com infliximabe não aumentou a taxa de remissão em 14–24 semanas em uma análise de dois ECRs^{9,10} (B).

5.2 MANUTENÇÃO DA REMISSÃO

Uma revisão sistemática que incluiu cinco ECRs avaliou o uso do MTX na manutenção da remissão em 333 pacientes adultos com DC. A remissão foi definida como pontuação CDAI≤150, com ou sem a necessidade de corticoterapia contínua¹³(B). 65% dos pacientes no metotrexato (IM) mantiveram remissão comparado a 39% do placebo (RR 1,67, 95% IC 1,05 a 2,67). O outro ECR mostrou que 90% dos pacientes com MTX oral mantiveram remissão comparado a 67% do placebo (RR 1,67, 95% IC 1,05 a 2,67).

Em um ECR com ocultação da alocação não especificada, 76 pacientes adultos com DC crônica ativa que obtiveram remissão com MTX IM 25 mg/semana durante 16–24 semanas foram randomizados para dose de 15 mg/semana (n=40) versus placebo (n=36), durante 40 semanas. A taxa de remissão em 40 semanas foi de 65% no grupo MTX e 39% no placebo (p=0,04; NNT=4 com um 95% do NNT 2–23). Foi necessária prednisona por recidiva em 28% vs. 58% (p=0,01; NNT=4) para os grupos MTX e placebo, respectivamente. Não houve diferença entre os grupos na taxa de eventos adversos totais assim como no número de eventos adversos graves¹² (B).

Outro ECR (n=22) que comparou MTX 12,5 mg VO semanal com placebo não mostrou diferença estatística significativa (90% vs. 66,7%, respectivamente, RR=1,67, 95% CI 95% 1,05 a 2,67), na taxa de remissão em 36 semanas de tratamento⁶ (B).

Uma análise de dois ECRs 8,9(B) – em pacientes com DC intestinal (delgado e grosso) (n=50) com dados agrupados, comparando MTX oral com 6-mercaptopurina, não mostrou diferença na manutenção da remissão entre os dois grupos (77% vs. 57%, respectivamente; RR=1,36; CI95% 0,92 a 2,00)¹¹ (B).

Dois ECRs (n=145)^{9,10} (B) – em pacientes com DC intestinal (delgado e grosso) foram agrupados em uma análise que não mostrou diferença após 36–48 semanas de tratamento entre os grupos tratados com terapia combinada - MTX associado a infliximabe (IFX) - e monoterapia com IFX (54% vs. 54%, respectivamente; RR=1,02; IC95% 0,76 a 1,38)¹¹ (B). Entretanto, o MTX reduziu a formação de anticorpo anti-infliximabe (anti-TNF-a)¹⁰ (B), sugerindo que a terapia combinada possa aumentar a durabilidade da terapia anti-TNF a. Os achados de outro estudo favorecem esta mesma hipótese, onde verificou-se que a terapia combinada de biológicos anti-TNF-a com MTX em doses semanais de 15–25 mg parenteral foi superior na manutenção da remissão clínica comparada com MTX em doses menores¹³ (B).

REFERÊNCIAS

1. McDonald JW, Wang Y, Tsouli DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 6; 8:CD003459.
2. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1995;332(5):292-7.
3. Arora S, Katkov W, Cooley J, Kemp JA, Johnston DE, Schapiro RH, et al. Methotrexate in Crohn's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 1999;46(27):1724-9.
4. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, Becker S, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(12):2203-9.
5. Maté-Jiménez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(11):1227-33.
6. Ardizzone S, Bollani S, Manzonna G, Imbisi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Comparison between methotrexate and azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: a randomised, investigator-blind study. *Dig Liver Dis.* 2003;35(9):619-27.
7. Schröder O, Blumenstein I, Stein J. Combining infliximab with methotrexate for the induction and maintenance of remission in refractory Crohn's disease: a controlled pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18(1):11-6.
8. 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):681-688.e1.
9. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 8:CD006884.
10. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2000; 342(22):1627-32.
11. Colman RJ, Rubin DT. Optimal doses of methotrexate combined with anti-TNF therapy to maintain clinical remission in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9(4):312-7.
12. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
13. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med.* 2013;6:50-4.

6. INIBIDORES DA CALCINEURINA

Recomendação

- Não existe evidência para sustentar o uso da ciclosporina e do tacrolimus na indução e manutenção da remissão em pacientes com doença de Crohn ativa. (A)
- O tacrolimus oral, em concentração sanguínea mínima média de 10 a 15 ng/ml, pode ser usado como terapia na DC grave e refratária aos agentes anti-TNF. (A)
- O tacrolimus tópico pode ser recomendado em pacientes com úlceras perianais por doença de Crohn. (B)
- O tacrolimus pode ser efetivo na doença de Crohn fistulizante perianal refratária a terapia anti-TNF. (B)

6.1 CICLOSPORINA

6.1.1 INDUÇÃO DA REMISSÃO

Uma revisão sistemática de quatro ensaios clínicos randomizados controlados (ECRs)¹⁻⁴ (n=740), avaliou o uso da ciclosporina oral, com tempo de terapia mínimo de 12 semanas com placebo, na indução da remissão da DC ativa (CDAI>150), com ou sem corticoides, sem demonstrar eficácia.

Dois ECRs, avaliaram o uso de ciclosporina 5 mg/kg/dia VO vs placebo (n=176), após 16 semanas de tratamento e não mostraram diferença estatisticamente significativa nas taxas de remissão clínica (razão de chance [RC]=1,96; IC 95% 0,97 a 3,93)⁵ (A).

Um ERC (n=71) comparando diferentes doses de ciclosporina oral (mediana 7,6 mg/kg/dia) vs placebo mostrou melhora clínica com o uso da ciclosporina após 12 semanas (59,5% vs 32,4%; p=0,024, NNT=4), contudo, o critério clínico utilizado não foi validado.¹ (B).

Três ECRs (n=399) com uso da ciclosporina mostraram aumento estatisticamente significativo de eventos adversos e abandono do tratamento em relação ao placebo (ciclosporina 62,6% vs. placebo 8%; p<0,0001, NNH=1,8). Os eventos adversos associados com a ciclosporina incluíram: parestesia, hipertricose, dispepsia, hipertensão arterial, exantema, vertigem, diarreia, cefaleia, úlceras na boca, fotossensibilidade ocular, náuseas, vômitos, dor epigástrica, tremor, lombalgia, aumento de peso, hiperplasia gengival, insuficiência renal e aumento no nível de creatinina sérica⁵ (A).

6.1.2 MANUTENÇÃO DA REMISSÃO

Outro ECR (n=118) comparando a ciclosporina oral (5 mg/kg/dia) com placebo por um ano na manutenção da remissão de adultos com DC quiescente. Esse ensaio não evidenciou diferença significativa na taxa de recidiva clínica (RR=0,96; IC95% 0,77 a 1,2), com apenas 20% em cada grupo mantendo a remissão^{4,6} (A).

6.2 TACROLIMUS

6.2.1 INDUÇÃO DA REMISSÃO

Doença de Crohn fistulizante

Um ECR avaliou o uso do tacrolimus oral em 48 pacientes com DC e fístulas enterocutâneas ou perianais ativas (42 com fístulas perianais), não responsivas ao uso de antibióticos. Os pacientes foram randomizados para uso de tacrolimus oral (0,2 mg/kg/dia), ajustado para níveis séricos de 10 a 20 ng/ml ou placebo,

durante 10 semanas. Foram permitidas doses estáveis de corticoides, imunossuppressores, aminosalicilatos e antibióticos orais. Houve melhora das fístulas em 43% dos pacientes em uso de tacrolimus vs 8% do grupo placebo (RR para não melhora=0,64; IC95% 0,44 a 0,92; p=0,004; NNT=3), no entanto não houve diferença significativa em relação ao fechamento completo e mantido das fístulas por mais de 4 semanas (10% vs 8%). A associação com as tiopurinas ou terapia biológica com infliximabe, não influenciou na resposta clínica. O pequeno número de pacientes com fístulas enterocutâneas impossibilita uma avaliação da eficácia da medicação nesta condição. Portanto, o tacrolimus oral induz melhora na drenagem das fístulas, mas não promove sua cicatrização⁷ (A). A nefrotoxicidade ocorreu com maior frequência nos pacientes tratados com tacrolimus (p=0,008). Outros eventos adversos mais comuns no grupo tacrolimus foram: cefaleia (p=0,01), insônia (p=0,006), câimbra nos membros inferiores (p=0,01), parestesias (p<0,001) e tremores (p=0,006)⁷ (A).

O tacrolimus tópico 1 mg/g (1 g - duas vezes/dia) durante 12 semanas comparado com placebo foi avaliado em um ECR que incluiu 19 pacientes com DC perianal (12 com fístulas e 7 com ulceração). Foi permitida terapia oral concomitante com aminosalicilatos, corticoides, metotrexato, azatioprina ou 6-MP e 6 pacientes tinham recebido terapia com infliximabe. Os dados foram analisados em 16 e 24 semanas. Três dos quatro pacientes com ulceração tratados com tacrolimus tópico apresentaram melhora de acordo com a avaliação do médico assistente, comparado com 0/3 do grupo placebo. O tacrolimus tópico não mostrou benefício nos pacientes com fistula perianal. Dois pacientes tratados com tacrolimus desenvolveram abscessos perianais após uma melhora na drenagem das fístulas. Os eventos adversos foram infrequentes e leves.

Doença de Crohn luminal

O uso do tacrolimus oral como terapia na DC grave e refratária aos agentes anti-TNF, foi avaliado em um estudo retrospectivo que incluiu 24 pacientes, dos quais 37% eram dependentes ou refratários aos corticoides, tratados por 4 meses (mediana). A resposta foi definida como melhora após pelo menos 7 dias de tratamento de um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas: frequência do movimento intestinal, débito da fístula, sangramento retal, dor abdominal, manifestações extraintestinais ou bem-estar. A remissão foi considerada nos casos de:<3 evacuações/dia; ausência de sangramento retal, dor abdominal ou manifestações extraintestinais e aumento do bem-estar. As taxas de resposta e de remissão livre de corticoides foram de 67% e 21%, respectivamente, e durou em média quatro meses. Aproximadamente 42% dos pacientes interromperam a corticoterapia e 54% necessitaram de cirurgia, cerca de 10 meses após o início do tacrolimus. Pacientes com níveis séricos entre 10 a 15 ng/ml apresentaram as maiores taxas de resposta (86%) e remissão (57%). A taxa de eventos adversos foi de 75% e não houve efeitos colaterais irreversíveis ou morte atribuíveis ao tacrolimus no acompanhamento médio de 56 meses⁸ (C).

Uma revisão sistemática para avaliação do uso do tacrolimus na DC¹⁵ incluiu onze estudos, sendo dois ECRs^{11,12} e nove série de casos, totalizando 163 pacientes com DC, dos quais 127 receberam tacrolimus (102 pacientes por via oral ou intravenoso e 25 tópicos). Em pacientes com DC luminal, a taxa agrupada de remissão e resposta clínica com tacrolimus foi de respectivamente 44,3% (7%-69%) e 37,1% (14%-57%). Quanto a doença perianal, a taxa agrupada de remissão e resposta foi de respectivamente 28,6%

(0%-64%) e 38,8% (0%-57%). Os dados combinados dos dois estudos com tacrolimus tópico 0,1% (n=14) demonstraram que 35,7% dos pacientes obtiveram remissão e 28,6% resposta parcial⁹ (C).

Doença de Crohn cutânea

Uma série de casos que incluiu 20 pacientes com DC cutânea avaliou o uso do tacrolimus pomada 0,1% nas áreas afetadas 1x/dia durante 3 meses (dose total máxima de 90 g). Dezesete pacientes completaram 3 meses de terapia e 15 apresentaram melhora em uma escala de gravidade preparada para este estudo e não validada. Na avaliação de 3 meses, 4 pacientes

apresentaram melhora acentuada (51 a 75%); 10 melhora leve (1 a 25%) ou moderada (25 a 50%) e um foi retirado do estudo. Dez pacientes apresentaram recidiva entre 3 - 9 dias após o término do tratamento, sendo excluídos do estudo. Os pacientes que apresentaram recidiva tardia (após 12 semanas) tiveram a opção de continuar no estudo com uso tópico de tacrolimus 0,1% por até 12 meses. Os pacientes com lesão perianal foram os que responderam melhor à terapia, embora apenas dois deles tenham apresentado remissão. As queixas mais frequentes com o uso tópico do tacrolimus foram irritação local, com ardência e prurido. A absorção sistêmica não foi detectada em nenhum dos pacientes ao longo do estudo¹⁰ (C).

REFERÊNCIAS

- Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, Lauritsen K, de Muckadell OS, Williams N et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1989;321(13):845-50.
- Feagan BG, McDonald JW, Rochon J, Laupacis A, Fedorak RN, Kinnear D et al. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1994; 330(26):1846-51.
- Jewell DP, Lennard-Jones JE, Lowes J, Dalton HR, Shaffer JL, Littlewood A. Oral cyclosporin for chronic active Crohn's disease: A multicentre controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1994;6:499-505.
- Stange EF, Modigliani R, Peña AS, Wood AJ, Feutren G, Smith PR. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. *Gastroenterology.* 1995;109(3):774-82.
- McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, Macdonald JK. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD000297.
- 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.
- Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf CD, Greenberg E, Hanauer SB et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2003;125(2):380-8.
- Gerich ME, Pardi DS, Bruining DH, Kammer PP, Becker BD, Tremaine WT. Tacrolimus salvage in anti-tumor necrosis factor antibody treatment-refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(6):1107-11.
- McSharry K, Dalzell AM, Leiper K, El-Matary W. Systematic review: the role of tacrolimus in the management of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(11-12):1282-94.
- Rice SA, Woo PN, El-Omar E, Keenan RA, Ormerod AD. Topical tacrolimus 0.1% ointment for treatment of cutaneous Crohn's Disease. *BMC Res Notes.* 2013;6:19.

7. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

7.1 TERAPIA ANTI-TNF- α

7.1.1 INFLIXIMABE

Recomendação

- O infliximabe é eficaz na indução e na manutenção da remissão da doença de Crohn em pacientes com atividade moderada a grave refratária à terapia convencional. (B)
- O infliximabe apresenta eficácia na DC fistulizante. (B)
- O infliximabe é eficaz na prevenção da recidiva da doença de Crohn em pacientes submetidos à ileocelectomia. (A)
- A terapia combinada de infliximabe com azatioprina promove melhores resultados clínicos quando comparada à monoterapia com infliximabe ou azatioprina. (A)

O IFX é um anti-TNF- α , composto pela junção das regiões variáveis de ligação do anticorpo monoclonal murino específico para o fator de necrose tumoral humano (A2) com as regiões constantes da imunoglobulina humana IgG1.

INDUÇÃO DA REMISSÃO

O primeiro estudo (multicêntrico, duplo cego) publicado com IFX em pacientes (N=108) com DC moderada a grave, refratários a 5-ASA e esteroides, foi feito em 1997 por Targan et al.¹, mostrando que o medicamento foi eficaz quando comparado ao placebo, em infusão única na dose de 5mg, 10mg ou 20mg/kg, sem diferença de resultados entre essas doses. Comparando IFX com placebo, até quatro semanas, a taxa de resposta clínica foi de 64% em pacientes tratados com 5-20 mg/kg de IFX vs. 17% [NNT=1,6] e a remissão foi de 33 vs. 4% (NNT=4), respectivamente. As taxas de efeitos adversos (EAs) foram semelhantes nos grupos¹. (B)

Em 1999, Present et al. demonstraram que infusões de IFX (5mg/kg [n=31] e 10mg/kg [n=32]) nas semanas 0, 2 e 6 foram superiores ao placebo (n=31) no fechamento de fístulas (abdominal ou perianal), em um seguimento de 18 semanas. O número de pacientes com redução \geq 50% do número de fístulas com drenagem ativa foi de 62% no grupo IFX (5-10mg/kg) vs. 26% no placebo (NNT=3). A cura aparente foi seguida pela formação de abscessos em 11% dos pacientes tratados com IFX, devido à oclusão do orifício fistuloso no plano cutâneo, com manutenção da sua abertura no trato gastrointestinal. Os EAs mais comuns com o IFX foram cefaleia, abscesso, infecção do trato respiratório superior e fadiga². (B)

MANUTENÇÃO DA REMISSÃO

Um dos principais estudos utilizando o IFX como medicamento eficaz na manutenção da remissão foi o ensaio clínico randomizado (ECR) ACCENT I (*A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regimen in Patients with Fistulizing Crohn's Disease*), multicêntrico e duplo cego que incluiu 573 pacientes com DC luminal (CDAI entre 220 a 400), os quais receberam IFX (5,0 mg/Kg IV), sendo avaliados quanto à resposta ao final de duas semanas. A avaliação das respostas ao tratamento ocorreu ao final de duas semanas. Nesta fase, 58% dos pacientes responderam a essa primeira dose com redução de 70 pontos no CDAI a partir do valor basal e redução de pelo menos 25% na pontuação total. Os pacientes que apresentaram resposta ao IFX foram randomizados em três

grupos: grupo I - infusões intravenosas de placebo nas semanas 2 e 6 e a cada oito semanas até a 46ª semana; grupo II: 5,0 mg/kg de IFX com estes mesmos intervalos e grupo III: 5,0 mg/kg de IFX nas semanas 2 e 6 seguido de 10 mg/kg a cada oito semanas até o final do seguimento³ (B). Na 30ª semana, 39% dos pacientes do grupo II encontravam-se em remissão clínica com CDAI inferior a 150; 45% no grupo III e 21% do grupo I, sendo esta diferença significativa (RRA=0,18 com IC95%: 0,05 a 0,277 e NNT=5 comparando-se o grupo I e II e RRA=0,23 com IC95%: 0,106 a 0,354 e NNT=4 comparando-se o grupo I e III, respectivamente). Após a semana 54, 40% do grupo IFX atingiram remissão clínica com retirada do corticoide contra 15% do grupo placebo, sem diferenças significativas entre as duas doses de 5 ou 10mg/kg. A incidência de infecções graves foi semelhante em todos os grupos de tratamento⁴ (B).

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo (ACCENT II, 2004) avaliou a eficácia da terapia de manutenção de IFX em 306 pacientes adultos com DC e uma ou mais fístulas, com drenagem ativa, abdominais ou perianais, de pelo menos três meses de duração. Os pacientes receberam IFX 5 mg/kg por via intravenosa nas semanas 0, 2 e 6. Um total de 195 pacientes que tiveram uma resposta nas semanas 10 e 14, assim como 87 pacientes que não tiveram resposta foram então randomizados para receber placebo ou IFX 5 mg/kg IV a cada oito semanas (nas semanas 14, 22, 30, 38 e 46). Foram seguidos até a semana 54. Entre os respondedores, o tempo de perda de resposta foi significativamente maior para pacientes que receberam terapia de manutenção de IFX do que para aqueles que receberam manutenção com placebo (mais de 40 semanas vs. 14 semanas, $p < 0,001$); 42% vs. 62% perderam a resposta (NNT=5). Entre os não respondedores na comparação IFX vs. placebo 21% e 16% tiveram subsequente resposta, respectivamente, porém sem significância estatística ($p=0,6$). O IFX não reduziu o risco de novos abscessos relacionados à fístula em 54 semanas (RRA=5,1%; IC95% -0,32 a 0,13, NNT=NS). Deve-se salientar que neste estudo foram misturados pacientes com fístulas abdominais e perianais, comprometendo a análise dos resultados. Os pacientes do grupo de manutenção com IFX foram mais que duas vezes propensos a ter anticorpos antinucleares e quase quatro vezes a ter anticorpos contra o DNA de cadeia dupla do que os pacientes da manutenção com placebo. Não houve diferença no número de pacientes com efeitos adversos entre os dois grupos (NNT=NS)⁵ (B).

TERAPIA COMBINADA

No ECR SONIC study, duplo cego, foi avaliada a eficácia da monoterapia com IFX, da monoterapia com azatioprina (AZA) e das duas drogas combinadas, em 508 pacientes adultos com DC moderada a grave e que não foram expostos à terapia imunossupressora ou biológica prévia. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber uma infusão intravenosa de IFX 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada 8 semanas mais as cápsulas orais diárias de placebo; AZA oral 2,5 mg/kg/dia, mais uma infusão de placebo; ou terapia combinada com os dois fármacos. Os pacientes receberam medicação de estudo até a 30ª semana e poderiam continuar, em uma extensão cega, até a 50ª semana. A terapia combinada (IFX com AZA) foi superior à monoterapia com IFX para a indução de remissão livre de corticosteroides na 26ª semana (57% vs. 45%, respectivamente; $p < 0,05$; NNT=4 a 55). A monoterapia com a AZA

foi a terapia menos efetiva (remissão livre de corticosteroides de 30% na 26ª semana, $p < 0,01$ vs. ambos regimes baseados em IFX). A cicatrização da mucosa (definida como o desaparecimento de úlceras) foi maior no grupo de tratamento combinado (AZA com IFX) em comparação com os outros dois grupos. Houve infecções graves em 3,9% dos pacientes no grupo terapia combinada, 4,9% no grupo IFX e 5,6% no grupo AZA (não há significância estatística para nenhuma das comparações, $NT=NS$)^{6,7} (A).

Uma meta-análise em rede confirma que o IFX ou a combinação de IFX e AZA são mais eficazes do que o placebo na indução da remissão na DC, em pacientes adultos⁸ (A).

Em outro estudo, 113 pacientes adultos com DC moderada a grave (CDAI entre 220 e 400), dependentes de corticosteroide (recidiva luminal com redução de corticoide por pelo menos duas vezes), foram randomizados para IFX 5 mg/kg ou placebo, com infusão nas semanas 0, 2 e 6. Todos os pacientes receberam AZA 2-3 mg/kg/dia ou 6 mercaptopurina(6-MP) 1-1,5 mg/kg/dia. O sucesso clínico (remissão, sem a utilização de corticosteroides) foi definido como $CDAI < 150$ sem corticosteroides. Na 24ª semana, verificou-se benefício com aumento na taxa de remissão clínica para o grupo da terapia combinada (ARA=27,5%; IC95%: -44% a -10%, $NNH=4$)⁹ (A).

O tratamento precoce (estratégia “top-down”) com IFX foi comparado com uma abordagem convencional (corticosteroides + imunomoduladores, estratégia “step-up”) em um ECR multicêntrico, “open-label”. Foram randomizados 133 pacientes adultos com DC ativa (escore CDAI >200 pontos durante um mínimo de 2 semanas antes da randomização) em dois grupos: terapia inicial com IFX e AZA, ou com corticosteroides e posteriormente AZA. Foi permitido tratamento adicional com IFX e, se necessário, com corticosteroides, para controlar a atividade da doença. Embora as taxas de remissão em 1 ano tenham sido semelhantes (77% vs. 64%, respectivamente, $p=0,15$), 19% na estratégia “step-up” ainda estavam com corticosteroides, em comparação com 0% na estratégia *top-down* ($p < 0,001$). A cicatrização endoscópica foi maior usando a abordagem “top-down”. Não houve diferença entre os dois grupos em relação ao número de eventos adversos graves¹⁰ (A).

PREVENÇÃO DA RECORRÊNCIA CLÍNICA PÓS-OPERATÓRIA

Um ECR multicêntrico controlado por placebo, avaliou a eficácia do IFX na prevenção da recorrência pós-operatória na DC em 297 pacientes adultos (idade média 36 anos) tratados com ressecção ileocolônica dentro de 45 dias (média de 36 dias) antes da randomização. Um grupo fez uso de IFX 5 mg/kg em infusão a cada 8 semanas versus placebo, por 208 semanas. O IFX não foi superior ao placebo para prevenir recorrência clínica na semana 76, mas foi capaz de reduzir a recorrência endoscópica. Uma menor proporção de pacientes no grupo IFX teve uma recorrência clínica ($CDAI \geq 200$ e ≥ 70 pontos de aumento da linha de base, bem como a recorrência endoscópica definida como pontuação Rutgeerts $\geq i_2$ ou aparecimento de nova fistula ou retorno da drenagem, ou abscesso) até a 76ª semana em comparação com o grupo placebo, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (12,9% vs. 20,0%; redução de risco absoluto [RRA] com IFX, 7,1%; IC95%: -1,3% a 15,5%; $p=0,97$). Uma proporção significativamente menor de pacientes no grupo IFX apresentou recorrência endoscópica em comparação com o grupo placebo

(30,6% vs. 60,0%; RRA com IFX, 29,4%, IC95%: 18,6% a 40,2%; $NNT=4$; $p < 0,001$). Além disso, uma proporção significativamente menor de pacientes no grupo IFX teve recorrência endoscópica baseada apenas nos escores de Rutgeerts $\geq i_2$ (22,4% vs. 51,3%, RRA com IFX, 28,9%, IC95%: 18,4% a 39,4%; $p < 0,001$). Este ECR foi interrompido precocemente (104 semanas) por não ter encontrado diferença no desfecho primário (recorrência clínica). Porém, esta regra não foi pré-estabelecida¹⁰ (A).

7.1.2 ADALIMUMABE

Recomendação

- O adalimumabe é eficaz na indução e na manutenção da remissão da doença de Crohn em pacientes com atividade moderada a grave refratária à terapia convencional. (B)
- O adalimumabe pode apresentar eficácia na doença de Crohn fistulizante. (B)
- O adalimumabe é eficaz na prevenção da recidiva da doença de Crohn em pacientes submetidos à ileocelectomia. (B)
- Não há evidência de benefício clínico na associação de adalimumabe com azatioprina em pacientes com doença de Crohn moderada a grave. (A)

O adalimumabe (ADA) é um anticorpo monoclonal IgG1 recombinante completamente humano que se liga ao TNF- α solúvel.

Indução da remissão

O primeiro ECR duplo cego controlado com placebo publicado com ADA para pacientes com DC foi o CLASSIC I (2006). Foram randomizados 299 pacientes com DC moderada a grave (CDAI 220-450) (N=299) em 4 grupos e acompanhados por 4 semanas. Os grupos foram: placebo subcutâneo (SC) na semana 0 e na semana 2; ADA 40mg na semana 0 e 20mg na semana 2; ADA 80mg na semana 0 e 40mg na semana 2; e ADA 160mg na semana 0 e 80mg na semana 2. A maioria (95%) dos pacientes completou o estudo. Comparando placebo vs. dose inicial de ADA de 40mg vs. 80mg vs. 160mg, o estudo mostrou: taxa de remissão (escore $CDAI < 150$) até 4 semanas foi de 12% vs. 18% (não significativa) vs. 24% ($p=0,06$) vs. 36% ($p=0,001$, $NNT=5$); redução no escore $CDAI \geq 100$ pontos até 4 semanas ocorreu em 25% vs. 34% vs. 40% vs. 50% ($p < 0,05$; $NNT=4$). A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos com exceção à presença de reação no local da aplicação quando utilizada dose de ADA 160/80 mg. Portanto, a dose de 160/80mg de ADA SC apresentou maiores índices de remissão clínica e melhora dos sintomas quando comparada com as outras doses e com o placebo (dose ideal na indução da remissão)¹² (A).

O estudo GAIN (2007) avaliou o uso do ADA como terapia de indução em pacientes (n=325) com DC moderada a grave (CDAI entre 220 a 450) que haviam apresentado perda de resposta ou que eram intolerantes ao tratamento com IFX. Os pacientes foram randomizados para tratamento com ADA SC nas doses de 160/80mg ou placebo nas semanas 0 e 2. Completaram o estudo 301 pacientes (93%) e na 4ª semana, 21% dos pacientes (34 de 159) randomizados para ADA apresentavam remissão clínica ($CDAI < 150$) em comparação a 7% (12 de 166) daqueles tratados com placebo. Esta diferença foi significativa (RRA=14,2%; IC95%: -0,217 a -0,067 e $NNT=7$). Houve menos eventos adversos no grupo ADA RRA=15,7%; IC 95% 0,05 a 0,26; $NNT=6$) e não houve diferença no risco de infecções entre ADA vs. placebo ($NNT=NS$)¹³ (B).

MANUTENÇÃO DA REMISSÃO

O estudo CLASSIC II foi conduzido, incluindo 55 pacientes que se encontravam em remissão clínica ao final do estudo CLASSIC I, para estabelecer a eficácia do ADA na manutenção do tratamento. Os pacientes eram elegíveis para randomização no CLASSIC II se estivessem em remissão clínica na semana 0 (semana 4 no CLASSIC I) e na semana 4. Na semana 4, aqueles em remissão foram distribuídos aleatoriamente para receber tratamento de manutenção via subcutânea com ADA 40 mg a cada duas semanas, ADA 40 mg semanalmente ou placebo da semana 4 à semana 55. Pacientes que não estavam em remissão nos dois momentos entraram em uma coorte aberta e receberam 40 mg a cada duas semanas. Todos os pacientes foram seguidos até o final da semana 56. A manutenção da remissão clínica ao final da 56ª semana ocorreu em 79% (15/19) no grupo tratado com ADA em semanas alternadas, 83% (15/18) no grupo tratado com ADA semanalmente e 44% (8/18) naqueles que receberam o placebo; ($p < 0,05$ para cada grupo de ADA vs. placebo). Dentre os pacientes que não foram randomizados, 46% se encontravam em remissão na 56ª semana. O tratamento de manutenção com ADA foi bem tolerado. As taxas de eventos adversos graves foram baixas em pacientes tratados com ADA e foram semelhantes ao placebo. Nenhum paciente desenvolveu eventos adversos infecciosos graves, infecções oportunistas, tuberculose, lúpus, doenças neurológicas desmielinizantes ou linfoma; e nenhum paciente morreu¹⁴ (B).

O ECR CHARM, multicêntrico e duplo cego, estabeleceu a eficácia do ADA para pacientes com DC luminal e fistulizante, moderada a grave (CDAI entre 220 a 450) por pelo menos 4 meses, em um seguimento de 56 semanas. Os participantes tiveram terapia de indução com ADA (80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2) e na semana 4, os pacientes foram estratificados por resposta (diminuição do CDAI > 70 pontos a partir da linha de base) e randomizados entre 3 grupos: ADA 40mg semanal, ADA 40 mg a cada 2 semanas e um terceiro com placebo. Se os pacientes não tivessem resposta ou apresentassem recaídas após a semana 12, poderiam mudar para o tratamento aberto com ADA. O desfecho primário avaliado foi a porcentagem de respondedores randomizados que obtiveram remissão clínica (CDAI < 150) nas semanas 26 e 56. A porcentagem de respondedores randomizados em remissão foi significativamente maior nos grupos ADA 40 mg a cada semana e 40 mg a cada 2 semanas vs. placebo, na semana 26 (40%, 47% e 17%, respectivamente, $p < 0,001$) e na semana 56 (36%, 41% e 12%, respectivamente; $p < 0,001$). Na 26ª semana, foi possível verificar aumento na remissão em comparação com o placebo, tanto para o ADA em semanas intercaladas quanto semanalmente (RRA=25,8% com IC95%: 0,150 a 0,36 e NNT=4 e RRA=27,8% com IC95%: 0,167 a 0,380 e NNT=3, respectivamente). Na avaliação da 56ª semana, não houve diferença entre o tratamento com ADA em semanas intercaladas ou semanalmente. Contudo, a remissão nos grupos de pacientes tratados com ADA permaneceu maior que a do grupo placebo (RRA=25,4% com IC95%: 0,154 a 0,343 e NNT=4 e RRA=31,4 com IC95%: 0,209 a 0,407 e NNT=3, respectivamente)¹⁵ (A). 0,154 to 0,343 and NNT=4 and ARR=31,4 com 95% CI: Este estudo também mostrou que pacientes virgens de terapia biológica responderam mais (taxa de remissão) ao ADA do que aqueles com uso prévio de IFX, na comparação com placebo (RRA=30,6% IC95% -0,41 a -0,19; NNT=3)¹⁵ (B). O subgrupo de pacientes que apresentaram falha prévia ao IFX obteve melhor resposta (taxa de remissão) ao ADA na comparação com placebo (RRA=20,5%; IC95% -0,31 a -0,09;

NNT=5)¹⁵ (B). Eventos adversos ocorreram em 59% dos pacientes (507 de 854) durante o período de indução. No entanto, apenas 5,3% dos casos se manifestaram na forma grave, sendo observado um caso de esclerose múltipla¹⁵ (A).

Após 56 semanas no estudo CHARM, os pacientes entraram em um estudo de extensão *open-label* (ADHERE - *Additional long-term Dosing with Humira to Evaluate Sustained Remission and Efficacy in CD*). Os pacientes ainda em terapia cega no final do estudo CHARM receberam ADA 40 mg a cada duas semanas após a entrada em ADHERE. Os pacientes com terapia aberta com ADA a cada 2 semanas ou semanalmente continuaram no mesmo regime. Durante o ADHERE, os pacientes com ADA a cada 2 semanas poderiam passar para doses semanais no caso de recaída ou de não resposta da doença. Quase metade dos participantes teve tratamento prévio com outro inibidor de TNF. Entre os 382 pacientes que completaram o estudo, as taxas de remissão clínica (CDAI < 150) aos 2 anos (pela randomização original) foram de 37,6% nos randomizados para placebo, 41,9% com ADA a cada duas semanas e 49,8% com ADA semanalmente. Além disso, foi possível verificar redução na taxa de hospitalizações e necessidade de tratamento cirúrgico, associadas à melhoria da qualidade de vida¹⁶ (B).

Resultados a longo prazo dos ensaios CHARM e ADHERE sugerem que, ao continuar o tratamento com ADA por 4 anos, menos de um terço das pessoas mantém a remissão; a mesma proporção de pessoas pode parar o tratamento devido a eventos adversos¹⁷ (B).

A eficácia do ADA na manutenção foi provada no estudo CHARM¹⁵, com alguns dados interessantes sobre a cicatrização da mucosa disponíveis no estudo EXTEND (*Extend the Safety and Efficacy of Adalimumab Through Endoscopic Healing*, [ECR, duplo cego]) que incluiu 135 pacientes com idade entre 18-75 anos com DC ileocolônica ativa, moderada a grave por ≥ 4 meses que foram tratados em um regime de indução com ADA na dose de 160mg SC na semana 0 e, em seguida, 80mg na semana 2. Na semana 4, os pacientes (n=129) foram randomizados em grupos com 40 mg de ADA ou placebo a cada duas semanas, até a semana 52. O uso de ADA sem cegamento foi administrado a pacientes com recaídas ou sem resposta, começando na semana 8. A cicatrização da mucosa foi reavaliada por ileocolonoscopia nas semanas 12 e 52. Na semana 12 a comparação ADA vs. placebo mostrou: remissão clínica (CDAI < 150) em 47% vs. 28% ($p = 0,021$, NNT=6); remissão (com base no Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) em 52% vs. 28% ($p = 0,006$, NNT=5) e cicatrização da mucosa (com base na ileocolonoscopia) em 27% vs. 13% ($p = 0,056$). Esta comparação na semana 52 resultou: Remissão clínica em 33% vs. 9% ($p = 0,001$, NNT=5); remissão em 28% vs. 3% ($p < 0,001$, NNT=4) e cicatrização da mucosa em 24% vs. 0% ($p < 0,001$, NNT=5). Portanto, a terapia de manutenção de ADA imediatamente após a indução de ADA pode aumentar as taxas de remissão (com base no Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) às 12 e 52 semanas, em pacientes com DC ativa¹⁸ (B). Em 52 semanas, houve uma menor taxa de hospitalização em pacientes que mantiveram a mucosa cicatrizada. Neste estudo, o ADA esteve associado a 5 eventos adversos graves, incluindo 3 infecções oportunistas¹⁸ (B).

DOENÇA FISTULIZANTE

No estudo CHARM foram analisados resultados de 117 pacientes (70 ADA [grupo combinado] e 47 placebo) com fístulas por DC, 2/3 deles com lesão única e 1/3 apresentando mais de

um trajeto. Na semana 26, 30% dos pacientes em manutenção com ADA (grupos combinados) tiveram fechamento completo das fístulas, sendo este número ampliado para 33% na semana 56, vs. 13% no grupo placebo (ADA vs. placebo nas semanas 26 e 56 com diferença significativa, $p=0,43$ e $p=0,016$, respectivamente)¹⁵ (A).

Uma extensão do estudo CHARM (“open-label extension”), avaliando resultados no longo prazo, com seguimento aproximado de 2 anos, mostrou que 60% (22/37) dos pacientes tratados com ADA mantinham a cicatrização das fístulas, enquanto os que foram excluídos do estudo (perda de eficácia, efeitos adversos, violação de protocolo), tenham atingido a marca significativa de 31%²¹ (B).

No estudo GAIN, nos 325 pacientes incluídos, 45 apresentavam fístulas perianais. Não se identificaram diferenças significativas entre grupos na resposta clínica ou remissão das lesões, com o regime de indução de 160/80mg nas semanas 0 e 2 e placebo¹³ (B).

Com o mesmo esquema posológico e de controle em 4 semanas, um outro estudo multicêntrico, prospectivo, aberto, observacional, incluindo pacientes que já haviam utilizado o IFX, pelas mesmas razões, dos 22 pacientes com doença fistulizante, cinco (23%) experimentaram remissão de fístula (fechamento completo de todas as fístulas que estavam drenando na linha de base) e nove (41%) experimentaram melhora da fístula (diminuição \geq de 50% no número de fístulas que estavam drenando na linha de base), na semana 4²⁰ (C).

O estudo CHOICE aberto, de um único braço, multicêntrico, fase IIIb avaliou a segurança e eficácia do ADA em pacientes com CD moderada a grave que não responderam ou haviam perdido a resposta ao IFX. Dos 88 pacientes com pelo menos uma fístula com drenagem na linha de base, 83 tiveram dados disponíveis na última visita (as últimas datas de visita variaram da semana 4 à semana 36). A drenagem da fístula diminuiu 41,3% na última visita em comparação com a linha de base, tempo em que aproximadamente 40% dos pacientes (34 dos 88 pacientes) tiveram cura completa da fístula²¹ (C).

TERAPIA COMBINADA

Em um ECR multicêntrico, aberto (DIAMOND - *Deep Remission of Immunomodulator and Adalimumab Combination Therapy for Crohn's Disease*) avaliou a eficácia do ADA com e sem azatioprina em pacientes (N=177) com DC ativa, moderada a grave (CDAI \geq 220), virgens aos biológicos e aos imunomoduladores (AZA, 6-MP, metotrexato, tacrolimo, ou ciclosporina). Os pacientes foram randomizados para administração SC de ADA em doses de 160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2 e, posteriormente, 40 mg a cada 2 semanas até a 52ª semana (grupo de monoterapia, n=92), ou ADA com AZA (25-100 mg por dia) (grupo combinado, n=85), durante 52 semanas. O desfecho primário analisado foi a remissão clínica (CDAI < 150) na semana 26. A análise por intenção de tratamento com Imputação de não respondedores (NRI) mostrou que a taxa de remissão clínica na semana 26 não foi diferente entre o grupo de monoterapia e o grupo combinado (71,8% vs. 68,1%; OR=0,84, IC95% 0,44 a 1,61; $p=0,63$). A análise por protocolo também não mostrou diferença entre os dois grupos para este desfecho. A taxa de melhora endoscópica na semana 26 foi significativamente maior no grupo combinado (84,2%) do que no grupo monoterapia (63,8%, $p=0,019$). No entanto, estas taxas na semana 52 não foram significativamente diferentes entre os dois grupos (79,6% vs. 69,8%, $p=0,36$). Durante as 52 semanas, ocorreram eventos adversos que levaram à exclusão do estudo em 19 pacientes (22,3%) no grupo

de monoterapia e em 22 pacientes (24,2%) no grupo combinado, sem diferença significativa entre os grupos. Portanto, este estudo sugere que a AZA não contribui para a melhora da eficácia do tratamento com ADA, ao contrário de sua contribuição para a eficácia adicional do tratamento com IFX²² (A).

PREVENÇÃO DA RECORRÊNCIA CLÍNICA PÓS-OPERATÓRIA

Pacientes (N=51) com DC e submetidos à ressecção ileocolônica foram randomizados para tratamento com ADA SC 160/80mg e manutenção com 40mg a cada duas semanas, AZA VO 2,0 mg/kg/dia ou mesalazina VO 3,0 g/dia. O tratamento foi iniciado 2 semanas após a cirurgia e com acompanhamento por 2 anos. Após dois anos, 6,3% dos indivíduos randomizados para tratamento com ADA apresentaram recorrência endoscópica em comparação com 64,7% e 83,3% em relação àqueles randomizados para tratamento com AZA e mesalazina, respectivamente. As diferenças encontradas são significativas e favorecem indivíduos tratados com ADA (RRA=0,585 com IC95%: 0,207 a 0,699 e NNT=2 e RRA=0,771 com IC95%: 0,407 a 0,883 e NNT=1, para tratamento com ADA em comparação ao uso da AZA e mesalazina, respectivamente)²³ (B). 12,5% dos pacientes tratados com ADA apresentaram recorrência clínica em comparação com 64,7 e 50% daqueles submetidos ao tratamento com AZA e mesalazina, respectivamente, com diferenças significativas (RRA=0,522 com IC95%: 0,132 a 0,719 e NNT=2 e RRA=0,375 com IC95%: 0,001 a 0,568 e NNT=3, para tratamento com ADA em comparação ao uso da AZA e mesalazina, respectivamente)²³ (B). Portanto, em pacientes com DC, o ADA é superior às tiopurinas e à mesalazina na prevenção da recorrência da doença pós-operatória.

7.1.3 CERTOLIZUMABE PEGOL

Recomendação

- O certolizumabe é eficaz na indução e na manutenção da remissão da doença de Crohn em pacientes com atividade moderada a grave refratária à terapia convencional. (A)
- O certolizumabe pode apresentar benefícios clínicos quando utilizado em pacientes com doença de Crohn moderada a grave com falha ou intolerância ao infliximabe. (B)

O certolizumabe pegol (CZP) é constituído por fragmento de anticorpo monoclonal humanizado inibidor do TNF-alfa expresso na *Escherichia coli* e conjugado com duas moléculas de polietileno glicol (PEG), para administração subcutânea. CZP, ao contrário dos demais anti-TNFs, não contém a porção Fc da imunoglobulina e, portanto, não induz ativação de complemento, citotoxicidade dependente de anticorpo e apoptose. Além disso, por não ser uma imunoglobulina IgG1, como no caso dos outros anti-TNFs, não atravessa a barreira placentária^{24,25}.

O certolizumabe pegol (CZP) é um fragmento Fab' de um anticorpo humanizado recombinado contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

INDUÇÃO DA REMISSÃO

Um ECR multicêntrico, duplo cego placebo controlado, avaliou a eficácia da terapia com CZP em 439 adultos (18-75 anos) com DC (CDAI 220-450), moderada a grave, sem terapia anti-TNF prévia. Houve estratificação de acordo com a concentração da proteína C-reativa sérica (PCR) no início do estudo

(<10 mg/L, ≥10 mg/L). Os pacientes foram randomizados para receber CZP (400 mg por via subcutânea; n=223) ou placebo (n=215) nas semanas 0, 2 e 4. O desfecho primário avaliado foi a taxa de remissão clínica (CDAI≤150 pontos) na semana 6. A resposta clínica (redução ≥ 100 pontos da pontuação CDAI da semana 0) nas semanas 2, 4 e 6, foi considerada desfecho secundário. Não houve diferença na taxa de pacientes em remissão clínica na semana 6 entre os grupos CZP vs. placebo (p=0,174; NNT=NS), assim como na taxa de resposta clínica (p=0,179; NNT=NS). Eventos adversos graves ocorreram em 5% e 4% dos pacientes nos grupos CZP e placebo, respectivamente²⁶ (A).

No estudo PRECISE 1 (*Pegylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease: Safety and Efficacy 1*), um ECR, multicêntrico, duplo cego, placebo controlado, incluiu pacientes adultos com DC (N=662) ativa, moderada a grave (CDAI entre 220 a 450) sem controle da doença por pelo menos três meses, em uso de corticoides ou imunossuppressores ou associação dos dois medicamentos. Esses pacientes foram randomizados para tratamento com CZP SC 400 mg ou placebo nas semanas 0, 2 e 4 e a cada quatro semanas até a 24ª semana com avaliações entre a 6ª e 26ª semanas²⁶ (A). Com o objetivo de analisar resposta clínica, definida como redução superior a 100 pontos no CDAI basal e taxa de remissão clínica (CDAI≤150). Foi possível verificar uma resposta clínica na semana 6 de 37% para o CZP e 26% para o placebo (p<0,05). A resposta nas duas semanas 6 e 26 (desfecho composto) foi observada em 22% dos pacientes que receberam CZP e em 12% dos pacientes com placebo (p=0,05). O CZP foi superior ao placebo na indução de remissão clínica na semana 4 e na semana 26 (p<0,05 para ambas comparações), mas não em outros momentos avaliados. A terapia de indução e manutenção com CZP foi associada a uma modesta melhora nas taxas de resposta, em comparação com o placebo, mas sem melhora significativa nas taxas de remissão. A taxa de ocorrência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos. Queixas quanto a cefaleia, nasofaringite e dor abdominal foram as mais prevalentes entre pacientes tratados com CZP (18%, 13% e 11%, respectivamente)²⁴ (A).

MANUTENÇÃO DA REMISSÃO

O estudo PRECISE 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, avaliou a eficácia da terapia de manutenção de CZP em adultos com doença de Crohn ativa por pelo menos 3 meses, com atividade moderada a grave (CDAI de 220 a 450). Como terapia de indução, 400 mg de CZP foram administrados por via subcutânea nas semanas 0, 2 e 4. Pacientes com resposta clínica, definida como redução de pelo menos 100 pontos do CDAI em relação a linha de base, na semana 6, foram estratificados de acordo com seu nível de proteína C-reativa inicial e randomizados para receber 400 mg de CZP ou placebo a cada 4 semanas até a 24ª semana com seguimento até a semana 26. Entre os pacientes com resposta à terapia de indução na semana 6, a remissão (definida por um CDAI≤150) na semana 26 foi alcançada em 48% dos pacientes no grupo certolizumabe e 29% no grupo placebo (CZP vs. placebo RRA=19,3% com IC95% -0,285 a -0,097 e NNT=5; p<0,001). A resposta foi mantida na semana 26 em 63% dos pacientes (análise por intenção de tratamento) que estavam recebendo CZP vs. 36% recebendo placebo (p<0,001). Eventos adversos sérios infecciosos, incluindo um caso de tuberculose pulmonar, ocorreram em 3% dos pacientes que receberam CZP e em menos de 1% dos pacientes que receberam placebo²⁵ (A).

Os pacientes que completaram o PRECISE 2 foram elegíveis para entrar no PRECISE 3, uma extensão do PRECISE 2. Estudo prospectivo e aberto, no qual os pacientes receberam CZP SC (400 mg) a cada 4 semanas, por 54 semanas, não sendo oferecida a opção de aumentar sua dose. Um total de 141 de 215 pacientes que receberam o CZP e 100 de 210 pacientes que receberam placebo foram elegíveis para este estudo. Este estudo teve como objetivo analisar os resultados do tratamento contínuo com CZP comparativamente à interrupção do tratamento após terapia de indução com o medicamento. A taxa de resposta verificada pelo índice de Harvey-Bradshaw na 26ª semana do PRECISE 2, correspondente à semana 0 do estudo PRECISE 3, era de 56,3% (121 de 215 pacientes) para pacientes do grupo da terapia contínua e 37,6% (79 de 210 pacientes) no grupo de pacientes que interromperam o uso do CZP²⁵ (B). Embora a redução na resposta tenha sido evidente ao longo do tempo nos grupos da terapia contínua e de interrupção, taxas substanciais de resposta foram sustentadas em ambos os grupos, sendo 62,8 e 47,1% para a 52ª e 80ª semanas, respectivamente, entre indivíduos tratados de maneira contínua. Os valores correspondentes para o grupo de interrupção foram de 63,3% e 45,6%, respectivamente²⁵ (B). O CZP foi bem tolerado neste estudo e a incidência de EAs foi semelhante tanto no grupo contínuo quanto na interrupção da droga²⁷ (B).

Uma dose adicional ou uma nova indução com CZP podem ajudar a alcançar a resposta clínica aos 12 meses em pacientes que não responderam anteriormente. Esta é a conclusão do estudo PRECISE 4, com base em uma extensão do estudo PRECISE 2. Participaram deste estudo 124 pacientes que apresentaram recaída antes da semana 26 no estudo original. Um total de 49 pacientes do grupo de terapia contínua PRECISE 2 receberam 1 dose adicional de CZP 400 mg seguido de manutenção com CZP 400 mg a cada 4 semanas. Outros 75 pacientes do grupo placebo PRECISE 2 receberam CZP 400 mg nas semanas 0, 2 e 4, seguido de manutenção com CZP 400 mg a cada 4 semanas. Foram retirados do estudo 55 pacientes (44%) durante 52 semanas, principalmente por EAs, falta de melhora ou piora da doença. Comparando os grupos contínuo e reindução, na semana 4 houve uma taxa de manutenção da resposta de 63% vs. 65%, respectivamente, e em 1 ano esse resultado foi de 55 vs. 59%²⁸ (B).

O estudo multicêntrico WELCOME objetivou avaliar a eficácia clínica do CZP em pacientes com DC moderada a grave (CDAI 220–450), que haviam apresentado perda de resposta ou se tornaram intolerantes ao IFX (falhas secundárias). Neste estudo, todos os pacientes receberam indução com CZP 400 mg nas semanas 0, 2 e 4, sendo então avaliados na 6ª semana. Apenas os indivíduos que apresentaram resposta clínica (queda no CDAI ≥ 100 pontos) foram randomizados para tratamento de manutenção com CZP 400 mg a cada duas ou a cada quatro semanas (329 de 539 pacientes; 61%), até a 24ª semana, sendo então avaliados na 26ª semana. Completaram o estudo 150 pacientes (46%) – alta taxa de abandono. Comparando CZP a cada 2 semanas vs. a cada 4 semanas resultou: resposta clínica de 37% vs. 40% (não significativa) e remissão clínica de 30% vs. 29% (não significativa) (31) (B).

DOENÇA DE CROHN FISTULIZANTE

No estudo PRECISE 1, 107 pacientes apresentavam fístulas com drenagem na linha de base; na semana 26, 30% do grupo CZP e 31% dos pacientes tratados com placebo conseguiram remissão de fístula²⁴ (C).

Uma análise de subgrupo do estudo PRECiSE 2, incluindo pacientes com fístulas com drenagem que responderam ao tratamento após uma terapia de indução, sendo depois randomizados para CZP e 400 mg (n=28) ou placebo (n=30) a cada 4 semanas, demonstrou que 36% dos pacientes no grupo CZP tiveram fechamento completo da fístula na semana 26, em comparação com 17% dos pacientes que receberam placebo (p=0,038; NNT=5). No entanto, o fechamento parcial da fístula ($\geq 50\%$ de fechamento em duas visitas consecutivas após a linha de base, com ≥ 3 semanas de intervalo) não foi estatisticamente diferente (p=0,069) com 54% e 43% dos pacientes tratados com CZP e placebo, respectivamente, em 26 semanas. Portanto, o CZP aumenta a taxa de fechamento de fístulas em até 26 semanas nos pacientes com DC que responderam a uma terapia de indução de 6 semanas²⁵ (B).

7.1.4 EFEITOS ADVERSOS

A terapia de manutenção com anti-TNF- α não está associada a uma taxa global aumentada de infecção grave nos estudos centrais. No entanto, infecções oportunistas, como tuberculose ou infecções por fungos, podem ocorrer como uma consequência direta do uso desses medicamentos. A falta de observação de uma taxa aumentada dessas infecções nos ensaios pode ser secundária ao período de seguimento relativamente curto³⁰ (A).

Uma revisão sistemática com meta-análise incluiu 22 ECRs comparando anti-TNF α versus placebo em 7.054 pacientes com doença inflamatória intestinal e mostrou que a terapia anti-TNF α duplicou o risco de infecções oportunistas em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (RR=2,05; IC95% 1,10 – 3,85; NNH=500; IC95% 200 – 1.567). Entretanto, na análise de 15 estudos com um total de 4.566 pacientes, este aumento não mostrou significância estatística (RR=2,34 IC95% 0,98 a 5,57; NNH=NS)³⁰ (A).

Outra revisão sistemática, com 8 estudos coorte histórico, comparou terapia com IFX até 3 meses após a cirurgia abdominal versus não tratamento em 1.641 pacientes com DC. Comparando IFX pré-operatório versus não tratamento, a terapia com IFX esteve associada com um risco moderadamente aumentado de complicações infecciosas (6 estudos, N=1.159; OR=1,50; IC 95% 1,08-2,08, NNH=6-41), principalmente distante do local cirúrgico (OR=2,07; IC 95%, 1,30-3,30). Não houve diferença na taxa de complicações não infecciosas na análise de 4 estudos com um total de 834 pacientes³¹ (A).

A terapia anti-TNF- α pode estar associada a um pequeno ou não aumento do risco de neoplasia (melanoma) em comparação com a população em geral, mas o risco pode estar aumentado quando em associação com terapia imunomoduladora (tiopurinas ou metotrexato)^{32,33} (A).

Uma revisão sistemática com meta-análise (6 ECRs – CLASSIC I e II, CHARM, GAIN, EXTEND e ADHERE), incluindo dados de 1.594 pacientes (3.050 pacientes por ano de exposição) com DC, comparou a terapia combinada de ADA com imunomodulador vs. ADA em monoterapia para avaliar o risco de malignidade. Os imunomoduladores foram definidos como qualquer imunomodulador (tiopurina ou metotrexato), ou tiopurina isoladamente. Comparando a monoterapia com ADA vs. a incidência esperada na população geral, não houve diferença significativa na incidência de câncer de pele não melanoma ou outros tipos de câncer. A terapia combinada esteve associada com aumento da incidência de câncer de pele não melanoma (taxa de incidência padronizada 3,04, IC 95% 1,66-5,1) e aumento

da incidência de outras doenças malignas (taxa de incidência padronizada [SIR] 4,59, IC 95% 2,51-7,7), na comparação com a população geral. O ADA em terapia combinada também esteve associado com aumento do risco de câncer de pele não melanoma (RR corrigido=3,46; IC 95% 1,08-11,06, para terapia combinada vs. qualquer imunomodulador e RR corrigido=4,01; IC 95% 1,24-13, para terapia combinada vs. somente tiopurina) e aumento do risco de outras neoplasias (RR corrigido=2,82; IC 95%: 1,07-7,44, para terapia combinada vs. qualquer imunomodulador; RR corrigido=2,61; IC 95% 0,93-7,31 [não significativo], para terapia combinada vs. apenas a tiopurina)³² (A).

Uma revisão sistemática com meta-análise (9 ECRs, 3 coortes e 14 séries de casos) avaliou a taxa de linfoma não-Hodgkin (LNH) em pacientes com DC adultos que receberam terapia anti-TNF e comparou essa taxa com a de um registro populacional e uma população de pacientes com DC tratados com imunomoduladores (8.905 pacientes com 21.178 pacientes/ano de seguimento). Dos 26 estudos incluídos, 22 eram referentes à terapia com IFX, 3 com ADA e 1 com CZP. Uma média de 66% dos pacientes estavam em uso concomitante de imunomoduladores. Foram relatados 13 casos de NHL (6,1 por 10 000 pacientes-ano) entre os que fizeram uso de inibidores TNF e a maioria apresentava exposição prévia ao imunomodulador (6-MP ou AZA). Em comparação com a taxa esperada de LNH no banco de dados da *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER), [1,9 por 10.000 pacientes-ano), os inibidores TNF estavam associados ao risco aumentado de LNH (SIR=3,23, IC 95% 1,5-6,9). Em comparação com a taxa de LNH em pacientes tratados com imunomoduladores isolados (4 por 10.000 pacientes-ano), os inibidores de TNF- α não estavam associados com risco aumentado de LNH (SIR=1,7, IC 95% 0,5-7,1). Houve heterogeneidade significativa na taxa de LNH em todos os estudos. Portanto, o uso de agentes anti-TNF- α com imunomoduladores está associado a um risco aumentado de LNH em pacientes adultos com DC, mas a taxa absoluta desses eventos é baixa³³ (A).

Um estudo de coorte histórico comparou 4.554 pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) expostos a inibidores TNF- α com 16.429 pacientes com DII não expostos, em um seguimento de 5 anos. Os inibidores do TNF- α foram associados ao aumento do risco de doença desmielinizante central (incluindo esclerose múltipla, neurite óptica, mielite transversa e outras doenças desmielinizantes centrais) em pacientes com doença inflamatória intestinal (razão dos riscos (hazard ratio) 2,19, IC95% 1,02-4,71)³⁴ (A).

7.2 VEDOLIZUMABE

Recomendação

- O vedolizumabe é eficaz na indução e na manutenção da remissão da doença de Crohn em pacientes com atividade moderada a grave refratária à terapia convencional e com falha à terapia anterior com biológicos anti-TNF- α . (B)
- O vedolizumabe pode apresentar eficácia na DC fistulizante perianal. (B)

O vedolizumabe (VDZ) é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que reconhece especificamente a integrina $\alpha 4\beta 7$ presente na superfície de linfócitos, inibindo a migração destas células da corrente sanguínea para a mucosa intestinal através do endotélio vascular. Seu mecanismo de ação promove imunossupressão seletiva para o trato gastrointestinal.

Os ECRs GEMINI II³⁵ e III são ensaios multicêntricos de fase III, duplo cegos, ocultação de alocação não descrita, controlados

por placebo, com objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do VDZ na DC moderada a grave, incluindo pacientes que não apresentaram terapia prévia com anti-TNF α e pacientes que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a agentes imunomoduladores ou anti-TNF- α .

O GEMINI II³⁵ foi concebido para avaliar a eficácia e segurança do VDZ como tratamento de indução (dose nas semanas 0 e 2, com avaliação na semana 6) e tratamento de manutenção (nas semanas 6-52). Em contraste, o GEMINI III foi concebido para avaliar a eficácia e a segurança do VDZ apenas como tratamento de indução, com doses nas semanas 0, 2 e 6, e avaliação nas semanas 6 e 10.

O estudo GEMINI II³⁵ teve duas coortes. A coorte 1 foi randomizada para o ensaio de indução, enquanto a coorte 2 recebeu indução aberta e foi randomizada para avaliação de manutenção. A coorte 1 recebeu VDZ 300 mg ou placebo, respectivamente, na semana 0 e 2, e a coorte 2 recebeu 300 mg VDZ, de maneira aberta, na semana 0 e semana 2. A resposta à terapia foi avaliada na semana 6. Respondedores do braço de tratamento em ambas as coortes foram randomizados para VDZ 300 mg a cada 8 semanas, VDZ 300 mg a cada 4 semanas ou placebo. Os não respondedores do braço tratamento receberam VDZ a cada 4 semanas. O braço placebo do experimento de indução recebeu placebo durante a fase de manutenção.

Indução da remissão

Foram incluídos 36 pacientes (idade média 37 anos) com DC ativa por ≥ 3 meses (índice de CDAI 220-450), não respondedores ou intolerantes a esteroides, imunossupressores ou anti-TNF foram incluídos. Na semana 6, comparando VDZ vs. placebo, a taxa de remissão foi de 14,5% vs. 6,8%, respectivamente ($p=0,02$, NNT=13) e a resposta CDAI-100 de 31,4% vs. 25,7%, respectivamente (não significativa). No coorte 2, com 747 pacientes que receberam VDZ open-label, houve remissão em 17,7% e resposta CDAI -100 em 34,4%. Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de remissão clínica em pacientes com falha terapêutica anterior ao anti-TNF- α com 4,3% do grupo placebo em comparação com 10,5% do grupo VDZ (RRA 6,2%; IC95%: -1,4-13,7; $p=0,11$). Além disso, a resposta CDAI-100 em pacientes com falha prévia ao anti-TNF- α não alcançou diferença estatisticamente significativa com 22,9% do grupo placebo em comparação com 23,8% do grupo VDZ (RRA 1,0%; IC95%: -11,8-13,7; $p=0,88$). Portanto, a terapia de indução com VDZ pode aumentar a taxa de remissão em pacientes com DC³⁵ (B).

Manutenção da remissão

Um total de 119 pacientes da fase de indução (randomizada) acima descrita e 674 pacientes da coorte com terapia open-label (alta taxa de abandono do estudo), que apresentaram resposta (redução ≥ 70 pontos no escore CDAI) para VDZ às 6 semanas foram randomizados para VDZ 300 mg IV uma vez a cada 8 semanas ou a cada 4 semanas vs. placebo por 1 ano. O tratamento foi descontinuado por 52% dos pacientes (principalmente devido à falta de eficácia), mas todos foram incluídos na análise por intenção de tratamento.

As taxas de remissão 52 semanas foram: 39% com VDZ uma vez a cada 8 semanas ($p<0,001$ vs. placebo, NNT=6); 36,4% com VDZ uma vez a cada 4 semanas ($p=0,004$ vs. placebo, NNT=7) e 21,6% com placebo³⁵ (B).

As taxas de resposta CDAI-100 em 52 semanas foram: 43,5% com VDZ uma vez a cada 8 semanas ($p=0,01$ vs. placebo, NNT=8); 45,5% com VDZ uma vez a cada 4 semanas ($p=0,005$ vs. placebo, NNT=7) e 30,1% com placebo³⁵ (B).

A taxa de remissão clínica foi estatisticamente significativa em pacientes com falha terapêutica anterior ao anti-TNF- α com 12,8% do grupo placebo em comparação com 28,0% no VDZ no grupo a cada 8 semanas (RRA 15,2%; IC 95%: 3,0-27,5, $p=0,01$) e 27,3% no grupo VDZ a cada 4 semanas (RRA 14,5%, IC95%: 2,0-26,9; $p=0,02$)³⁵ (B).

Não houve diferença significativa entre os grupos na remissão durável (remissão em $\geq 80\%$ das visitas do estudo, incluindo a visita final)³⁵ (B).

Os eventos adversos mais comuns com VDZ incluíram nasofaringite, infecções, e infecções graves (nenhum valor de *p* reportado)³⁵ (B). Portanto, a terapia de manutenção com VDZ pode melhorar os sintomas em pacientes com resposta prévia à indução com VDZ.

O ECR GEMINI III é um estudo multicêntrico, duplamente cego, controlado por placebo na terapia de indução de VDZ para pacientes com CD (CDAI 220-400) e falha terapêutica prévia com anti-TNF- α (ou seja, uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a ≥ 1 anti-TNF- α). Os pacientes (N=315) foram randomizados 1: 1 para indução com VDZ 300 mg IV na semana 0, 2 e 6 ou placebo. O desfecho primário avaliado foi a remissão clínica na semana 6. Os desfechos secundários foram remissão clínica na semana 6 na população geral (N=416; pacientes com falha anti-TNF- α [N=315] mais aqueles sem exposição prévia a anti-TNF- α [N=101]), remissão clínica na semana 10 também em ambas populações, remissão clínica duradoura (definida como remissão nas semanas 6 e 10 em ambas as populações) e resposta CDAI-100 na semana 6 em pacientes com falha anterior a anti-TNF- α . Este estudo não mostrou diferença com significância estatística para o desfecho primário. Entretanto, o desfecho secundário, remissão clínica na população geral (com falha + virgens anti-TNF α ; N=416) na semana 6, atingiu significância estatística com 26,6% no grupo VDZ, em comparação com 12,1% no grupo placebo ($p=0,001$)³⁶ (B). Na semana 10, uma maior proporção de pacientes com falha prévia à terapia anti-TNF- α e que receberam VDZ estava em remissão (26,6%) na comparação com aqueles que receberam placebo (12,1%) ($p=0,001$; RR=2,2, IC95%: 1,3-3,6). Houve também uma maior taxa de pacientes com falha prévia à terapia anti-TNF- α que receberam VDZ com resposta CDAI-100 na semana 6 em relação àqueles que receberam placebo (39,2% vs. 22,3%; $p=0,001$; RR=1,8; IC95% 1,2-2,5)³⁶ (B). O VDZ é eficaz na remissão clínica na semana 10, mas não na semana 6, na DC moderada a grave em pacientes com falha à terapia anti-TNF- α . O VDZ é eficaz quanto à resposta clínica (CDAI-100) nas semanas 6 e 10 na DC moderada a grave em pacientes com falha à terapia anti-TNF- α . Melhores resultados podem ser obtidos em pacientes sem uso prévio de anti-TNF- α . A taxa de eventos adversos foi semelhante entre todos os grupos.

Análises “*post hoc*” dos dados de eficácia para 516 pacientes sem uso prévio de anti-TNF α e 960 pacientes com falha a anti-TNF α dos ensaios GEMINI 2 e GEMINI 3 foram feitas nas semanas 6, 10 e 52. Foram avaliados os desfechos remissão clínica (CDA ≤ 150), resposta clínica (redução ≥ 100 pontos no CDAI), remissão clínica duradoura (remissão em $\geq 80\%$ das visitas do estudo, incluindo a visita final) e remissão sem corticosteroides.

Entre os pacientes que responderam à indução com VDZ na semana 6, 48,9% de pacientes sem uso prévio de anti-TNF- α e 27,7% de pacientes com falha aos anti-TNF- α estavam em remissão com VDZ na semana 52 (vs. 26,8% e 12,8% com placebo; $p < 0,05$ para todas comparações). A eficácia clínica foi semelhante em relação ao número ou ao tipo de anti-TNF- α utilizado previamente. Os perfis de segurança foram semelhantes em ambas as subpopulações³⁷ (B).

Os pacientes dos estudos C13004 (fase II), GEMINI 2 e GEMINI 3 (ambos fase III) e pacientes virgens de VDZ foram incluídos no estudo GEMINI LTS³⁸ (*GEMINI long-term safety [LTS]*), um estudo de extensão, aberto, de fase III e de braço único, cujo objetivo principal foi avaliar o perfil de segurança do tratamento com VDZ 300 mg IV, a cada 4 semanas no longo prazo. Os resultados de resposta clínica e remissão, definidos pelo Índice Harvey-Bradshaw (pontuações variando de 0 a ≥ 18 com pontuações mais altas, indicando maior atividade da doença) e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foram avaliados por até 152 semanas de tratamento. Os dados provisórios por até 100 semanas de tratamento com VDZ no GEMINI LTS serão relatados aqui com um seguimento total de aproximadamente 3 anos (152 semanas de exposição) para pacientes que completaram o estudo GEMINI 2 de 52 semanas³⁸.

Entre os pacientes com resposta na semana 6 no GEMINI 2 que receberam VDZ continuamente, 83% ($n=100/120$) e 89% ($n=62/70$) dos pacientes, com dados disponíveis (análise *as observed*), estavam em remissão após 104 e 152 semanas, respectivamente. O aumento na frequência da dose de cada 8 (GEMINI 2) para cada 4 semanas (GEMINI LTS) melhorou os resultados em pacientes que tinham sido retirados antecipadamente do GEMINI 2, com 47% deles ($n=27/57$) com resposta clínica e 32% ($n=18/57$) em remissão na semana 52 do GEMINI LTS. A exposição anterior dos pacientes a anti-TNF- α não alterou os benefícios encontrados, incluindo os benefícios de longo prazo da HRQL³⁸ (C).

Conclui-se que os benefícios clínicos do VDZ continuaram com o tratamento a longo prazo, independentemente da exposição anterior a anti-TNF; e o aumento da frequência da dose empregada (para cada 4 semanas) pode melhorar os resultados em pacientes que perdem resposta ou remissão na dose convencional a cada 8 semanas³⁸ (C).

Doença de Crohn fistulizante

Uma análise de subgrupo do estudo GEMINI 2 avaliou o fechamento de fistulas em pacientes com fistulas com drenagem na linha de base até a semana 52. Houve um aumento no número de fistulas sem drenagem com o uso de VDZ a cada 8 semanas na comparação com placebo em 52 semanas (41,2% vs. 11,1%, respectivamente – RRA=30,1%; IC95% 2,6 - 57,6%; NNT=3, IC95% 2–39). O poder deste estudo (análise de subgrupo) para detectar uma diferença de 30% entre os grupos placebo e VDZ, a cada 8 semanas, com nível de significância de 5% (IC95%), é de apenas 53,2%. Não houve diferença entre o grupo VDZ a cada 4 semanas e placebo (NNT=NS)³⁵ (B).

Efeitos adversos

Dados de 2.932 pacientes com retocolite ulcerativa ou DC de 4 ECRs e 2 estudos de extensão comparando VDZ vs. placebo foram analisados sem avaliação da qualidade dos estudos. A taxa de eventos adversos graves em pacientes com DC foi: 25,1 eventos por 100 pessoa-ano (IC 95%: 22,9-27,4) com VDZ na análise de 1.723 pacientes de 4 ensaios e 31,8 eventos por 100 pessoa-ano

(IC 95% 21,5-42) com placebo na análise de 355 pacientes de 2 ensaios. A taxa de infecção grave ou infestação foi: 5,6 eventos por 100 pessoas-ano (IC 95%: 4,6-6,5) com VDZ na análise de 1.723 pacientes de 4 ensaios e 3 eventos por 100 anos-pessoa (IC 95%: 0.1-6) com placebo na análise de 355 pacientes de 2 ensaios. Concluindo este estudo que VDZ pode não aumentar o risco de eventos adversos graves ou infecção em pacientes com DC³⁹ (B).

7.3 USTEQUINUMABE

Recomendação

- O ustequinumabe é eficaz na indução e na manutenção da remissão da doença e Crohn em pacientes com atividade moderada a grave refratária à terapia convencional, incluindo pacientes com falha anterior à terapia anti-TNF- α . (A)

O ustequinumabe (UTQ) é um anticorpo monoclonal humano dirigido contra a IL-12 e IL-23, duas importantes citocinas pró-inflamatórias na fisiopatologia da DC.

INDUÇÃO DA REMISSÃO

Uma revisão sistemática com meta-análise incluindo 6 ECRs avaliou a eficácia e segurança dos anticorpos monoclonais anti-interleucina-12/23p40 (incluindo o UTQ) em 2.324 pacientes com DC ativa moderada a grave. Quatro ECRs avaliaram o UTQ^{40,41} Os resultados avaliados foram resposta clínica, definida como ≥ 100 pontos de melhora no escore CDAI; e remissão clínica, definida como pontuação CDAI < 150 pontos. O UTQ reduziu o risco de falha na indução da resposta clínica, até 6 semanas, em análise de 4 ECRs com 1.947 pacientes (RR=0,77; IC95% 0,69 a 0,87; NNT 5–11, falha na indução da resposta clínica de 76% no grupo placebo). Também reduziu o risco de falha na indução da remissão clínica até 6 semanas, na análise de 4 ECRs com 1.947 pacientes, porém com intervalo de confiança incluindo diferença que pode não ser clinicamente importante (RR=0,91; IC95% 0,86 a 0,95; NNT=9–23, com falha na indução da remissão em 88% no grupo placebo). Não houve diferença no número de eventos adversos graves, entre os dois grupos, na análise de 4 ECRs com um total de 2.023 pacientes. Portanto, o UTQ aumenta a resposta clínica e pode aumentar a remissão clínica em pacientes com doença de Crohn ativa, moderada a grave⁴² (A).

MANUTENÇÃO DA REMISSÃO

Um ECR (IM-UNITI *trial*) incluiu 397 pacientes adultos (idade média de 43 anos) com CD moderada a grave e que apresentaram resposta clínica à terapia de indução com UTQ em 8 semanas, nos ECRs UNITI-1 e UNITI-2. Os pacientes foram randomizados para 1 dos 3 regimes de manutenção por via subcutânea com UTQ durante 40 semanas e seguidos até a semana 44: UTQ 90 mg a cada 8 semanas, UTQ 90 mg a cada 12 semanas ou placebo. O cegamento foi mantido administrando tratamentos a cada 4 semanas e usando placebo entre os tratamentos ativos. Os pacientes que atenderam aos critérios de perda de resposta (CDAI ≥ 220 e ≥ 100 pontos de aumento da linha de base) nas semanas 8 – 32 receberam UTQ 90 mg a cada 8 semanas. Foram excluídos 2,3% dos pacientes das análises, devido à administração de formulação inicial da droga com problemas de estabilidade. Os desfechos resposta e remissão clínica foram descritos na RS com meta-análise acima descrita. As taxas de

resposta clínica na semana 44 foram: 59,4% com UTQ a cada 8 semanas ($p=0,02$ vs. placebo, NNT 7); 58,1% com UTQ a cada 12 semanas ($p=0,03$ vs. placebo, NNT 8) e 44,3% com placebo. As taxas de remissão clínica na semana 44 foram: 53,1% com UTQ a cada 8 semanas ($p=0,005$ vs. placebo, NNT=6); 48,8% com UTQ a cada 12 semanas ($p=0,04$ vs. placebo, NNT=8) e 35,9% com placebo. As taxas de eventos adversos foram semelhantes entre os grupos de tratamento (80,3%–83,5%). Os eventos adversos mais comuns infecções, artralgia, cefaleia, nasofaringite, dor abdominal e febre⁴⁰ (A).

Outro ECR (Estudo CERTIFI) incluindo 526 pacientes (idade média de 39 anos) com DC moderada a grave randomizou para terapia de indução com UTQ IV (1 mg/kg vs. 3 mg/kg vs. 6 mg/kg) vs. placebo por 8 semanas. Os valores médios da CDAI basal foram significativamente menores nos grupos placebo e UTQ 1 mg em comparação com os grupos UTQ com dose mais alta.

Um grupo de 145 pacientes, todos com falha a um tratamento prévio com anti-TNF na linha de base, e que tiveram resposta clínica ao UTQ na semana 6, foram novamente randomizados para injeções subcutâneas de UTQ 90 mg vs. placebo nas semanas 8 e 16, como terapia de manutenção. A resposta clínica foi definida como diminuição ≥ 100 pontos no escore CDAI e remissão clínica como CDAI <150 .

Comparando UTQ 90 mg vs. placebo como terapia de manutenção, na semana 22 o UTQ aumentou as taxas de resposta clínica (69,4% vs. 42,5%; $p<0,001$; NNT 38). A resposta sustentada foi definida como resposta clínica em cada visita durante a fase de manutenção (55,6% vs. 32,9%; $p=0,005$; NNT 5) e remissão clínica (41,7% vs. 27,4%; $p=0,03$; NNT 7). Conclui-se que a terapia de manutenção com UTQ pode melhorar a resposta clínica e a remissão na semana 22 em pacientes com doença de Crohn moderada a grave, resistentes aos anti-TNF que tiveram resposta inicial ao UTQ⁴³ (A).

REFERÊNCIAS

1. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:1029-35.
2. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogeand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1398-405.
3. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99:956-63.
4. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LE, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.
5. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulising Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350:876-85.
6. Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:734-46.
7. 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;362:1383-95.
8. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;148:344-54.e5; quiz e14-5.
9. Lémann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2006;130:1054-61.
10. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008;371:660-667.
11. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, Johanns J, Blank MA, Chevrier M, et al. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology*. 2016;150:1568-78.
12. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323-33; quiz 591.
13. 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;146:829-38.
14. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56:1232-9.
15. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132:52-65.
16. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, D'Haens GR, Robinson AM, et al. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1296-309.
17. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, et al. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:1236-47.
18. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf CD, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*. 2012;142:1102-1111.e2.
19. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2009;58:940-8.
20. Hinojosa J, Gomollón F, García S, Bastida G, Cabriada JL, Saro C, et al. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicenter trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:409-18.
21. Lichtiger S, Binion DG, Wolf CD, Present DH, Bensimon AG, Wu E, et al. The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1228-39.
22. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis*. 2016;10:1259-1266.
23. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1731-42.
24. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:228-38.
25. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357:239-50.
26. Sandborn WJ, Schreiber S, Feagan BG, Rutgeerts P, Younes ZH, Bloomfield R, et al. Certolizumab pegol for active Crohn's disease: a placebo-controlled, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:670-678.e3.
27. Lichtenstein GR, Thomsen OØ, Schreiber S, Lawrance IC, Hanauer SB,

- Bloomfield R, et al. Continuous therapy with certolizumab pegol maintains remission of patients with Crohn's disease for up to 18 months. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:600-9.
28. Sandborn WJ, Schreiber S, Hanauer SB, Colombel JF, Bloomfield R, Lichtenstein GR. Reinduction with certolizumab pegol in patients with relapsed Crohn's disease: results from the PRECISE 4 Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:696-702.e1.
29. Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G, Colombel JF, Vermeire S, Mitchev K, et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:688-695.e2.
30. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1268-76.
31. Kopylov U, Ben-Horin S, Zmora O, Eliakim R, Katz LH. Anti-tumor necrosis factor and postoperative complications in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:2404-13.
32. Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF, Robinson AM, Lau W, Huang B, et al. Increased risk of malignancy with adalimumab combination therapy, compared with monotherapy, for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146:941-9.
33. 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;7:874-81.
34. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Andersson M, Nielsen NM, Jess T. Risk of Demyelinating Diseases in the Central Nervous System in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1990-2.
35. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711-21.
36. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, D'Haens G, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147:618-27.e3.
37. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, Lukas M, Xu J, James A, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:97-106.
38. Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 1;11:412-24.
39. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):839-51.
40. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1946-60.
41. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1130-41.
42. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:CD007572.
43. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367:1519-28.

8. PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS

Recomendação

- Os probióticos não são eficazes na indução e manutenção da remissão, em pacientes com doença de Crohn (DC). (B)
- Os probióticos não previnem recidiva endoscópica na DC, definida de acordo com o escore de Rutgeerts ≥ 1 , ≥ 2 ou ≥ 3 . (B)
- Não há indicação para o uso de probióticos na prevenção da recorrência pós-operatória da DC. (A)
- Não há evidência para sustentar o uso de probióticos no tratamento da DC ativa. (A)
- Há poucas evidências para sustentar o uso de simbióticos na DC ativa. (B)

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

Como uma maior visão sobre a influência da microbiota intestinal, na resposta imune do hospedeiro é adquirida, há uma necessidade de explorar maneiras de manipular a microbiota ou sua função para modular a resposta imune do hospedeiro e restaurar a saúde. Houve muitas tentativas de moldar a população microbiana intestinal com prebióticos e probióticos em pacientes com DC.¹

Os probióticos são definidos como “microrganismos vivos ou atenuados, que quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro”, de acordo com um consenso da Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (2001).²

O uso dos probióticos tem sido proposto com a finalidade de proporcionar benefícios para a saúde humana há muito tempo, porém, nos últimos anos houve um interesse crescente para a sua utilização na Doença Inflamatória Intestinal (DII), devido ao papel do microbioma na sua patogênese.³ Alguns probióticos parecem ter propriedades anti-inflamatórias⁴, ou a capacidade de modular a hipersensibilidade visceral.^{5,6}

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

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

8.1 PROBIÓTICOS

Uma revisão sistemática com meta-análise⁷(A) recente, de alta qualidade (escore AMSTAR [0 a 11, onde 11 representa a mais alta qualidade]=10), incluiu apenas ensaios clínicos randomizados (ECRs) que não combinaram dados de estudos avaliando a eficácia de probióticos e simbióticos ou dados de estudos que agruparam pacientes adultos e pediátricos. Foram incluídos ECRs com pacientes adultos (>90% maiores de 16 anos) portadores de

doença inflamatória intestinal (DII) confirmada por endoscopia, histologia ou radiologia, comparando probióticos com 5-aminosalicilatos (5-ASAs) ou placebo. Foi avaliada a eficácia global dos probióticos na indução da remissão na retocolite ulcerativa (RCU) e DC ativas, manutenção da remissão na RCU ou DC quiescentes e na prevenção de recaídas no pós-operatório da DC (desfechos primários). A incidência de eventos adversos que ocorre como resultado da terapia foi considerada como desfecho secundário. Dois estudos avaliaram a eficácia dos probióticos na indução da remissão em DC ativa^{8,9} (B); dois a eficácia na prevenção da recaída em DC quiescente^{10,11} (B) e quatro a eficácia na prevenção da recaída da DC após ressecção cirúrgica^{12,13}(B)¹⁴(A)¹⁵(B).

INDUÇÃO DA REMISSÃO

Dois ECRs, totalizando 37 pacientes, avaliaram a eficácia dos probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* GG⁸, *Escherichia coli* Nissle 1917⁹) vs. placebo, para indução da remissão na DC ativa^{8,9}(B). Nenhum estudo apresentou baixo risco de viés. Um total de 6 (31,6%) de 19 pacientes randomizados para probióticos não conseguiram remissão, em comparação com 6 (33,3% de 18 que receberam placebo (Risco Relativo (RR) para falha de remissão=0,99; IC95% 0,57 a 1,72, sem significância estatística). Não houve heterogeneidade entre esses dois estudos (I²=0%), embora o poder para essa detecção fosse baixo, e também poucos estudos para avaliar o viés de publicação.

Apenas um desses dois estudos⁸(B) reportou dados de eventos adversos, sendo nenhum nos dois braços de tratamento.

MANUTENÇÃO DA REMISSÃO

Apenas dois ECRs^{10,11}(B), nenhum com baixo risco de viés, totalizando 195 pacientes, avaliaram a eficácia de probióticos (*Saccharomyces boulardii*¹², VSL#3¹³) vs. placebo na prevenção da recaída em DC quiescente. Um total de 52 (52,0%) de 100 pacientes alocados para probióticos apresentaram uma recaída da atividade da doença, em comparação com 50 (52,6%) de 95 que receberam placebo (RR de recaída da atividade da doença=1,03; IC95%=0,70-1,51, sem significância estatística). Não houve heterogeneidade entre esses dois estudos (I²=27%), embora novamente o poder para essa detecção fosse baixo, e poucos estudos para avaliar o viés de publicação.

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

PREVENÇÃO DE RECAÍDA PÓS-CIRÚRGICA

Quatro ECRs controlados com placebo^{12,13}(B)¹⁴(A)¹⁵(B), em um total de 333 pacientes, avaliaram a eficácia de probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* GG14, *Lactobacillus johnsonii* LA1^{15,16}, VSL # 3¹⁵) vs. placebo na prevenção de recaída clínica ou endoscópica da DC, com remissão após ressecção cirúrgica. Um ECR apresentou baixo risco de viés.¹⁴ O desfecho recidiva clínica, foi avaliado em três ECRs.¹²⁻¹⁴ No total, 28 (26,7%) de 105 pacientes alocados para terapia com probióticos apresentaram uma recaída clínica da atividade da doença, em comparação com 28 (25,9%) de 108 que receberam placebo (RR de recaída clínica da atividade da doença=1,06; IC 95%=0,59-1,92; NNH=NS). Não houve heterogeneidade entre esses três estudos (I²=37%, p=0,20) e, novamente, poucos estudos para avaliar o viés de publicação.

Os quatro ECRs¹²⁻¹⁵ avaliaram a eficácia de probióticos na prevenção da recidiva endoscópica da atividade da doença. Todos os ensaios usaram o escore de Rutgeerts para definir recidiva endoscópica¹⁶ (B), com dados relatados de acordo com pontuações que variaram de 1 a 4. Os

probióticos não preveniram a recidiva endoscópica, definida de acordo com o escore de Rutgeerts ≥ 1 , ≥ 2 ou ≥ 3 . Houve heterogeneidade entre os estudos quando um escore de Rutgeerts ≥ 1 foi usado para definir a recidiva endoscópica ($I^2=53\%$, $p=0,10$), mas não houve heterogeneidade nas outras duas análises (≥ 2 $I^2=32\%$, $p=0,22$ e ≥ 3 $I^2=0\%$, $p=0,59$). Três ECRs^{12,14,15} relataram dados sobre eventos adversos. No total, 39 (30,2%) de 129 pacientes alocados para terapia com probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* GG14, *Lactobacillus johnsonii* LA1¹⁴, VSL#3¹⁵) experimentaram pelo menos um evento adverso, em comparação com 52 (38,8%) de 134 do grupo placebo (RR=0,81; IC95 % =0,61-1,08; NNT=NS).

8.2 PREBIÓTICOS

INDUÇÃO DA REMISSÃO

Um ECR, duplo-cego controlado com placebo avaliou o uso de frutooligosacarídeos (FOS) em pacientes com DC ativa. Foram incluídos adultos com diagnóstico documentado de DC há pelo menos 3 meses e um índice de atividade de DC (CDAI) ≥ 220 , com um marcador adicional de inflamação (elevação da proteína C reativa [PCR]/taxa de sedimentação de eritrócitos/contagem de plaquetas). Os pacientes foram randomizados para receber FOS 15 g/dia ($n=54$) ou placebo ($n=49$) por 4 semanas. O desfecho primário avaliado foi a resposta clínica na semana 4 (queda no CDAI ≥ 70 pontos), em uma análise por intenção de tratamento (AIT). Houve uma perda de 17% do número total de pacientes no *follow up* de 4 semanas (FOS 14 [26%] vs. placebo 4 [8%]; $p=0,018$). Não houve diferença significativa no número de pacientes que alcançaram uma resposta clínica entre os grupos FOS e placebo na análise por intenção de tratamento (RRA=16,6%; IC95% -0,01 a 0,34; NNT=NS), até 4 semanas¹⁷ (A).

Neste momento, não há evidências para sustentar o uso de prebióticos no tratamento da DC ativa. Estudos adicionais são necessários para explorar se os prebióticos podem ter um papel como terapia adjuvante ou para ajudar a manter a remissão.

REFERÊNCIAS

- Khanna S, Raffals LE. The Microbiome in Crohn's Disease: Role in Pathogenesis and Role of Microbiome Replacement Therapies. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46:481-492.
- Schlunt J. Health and Nutrition Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. FAO/WHO 2001.
- Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:454-75.
- O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology.* 2005;128:541-51.
- Kamiya T, Wang L, Forsythe P, Goettsche G, Mao Y, Wang Y, et al. Inhibitory effects of *Lactobacillus reuteri* on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. *Gut.* 2006;55:191-6.
- Verdú EF, Bercik P, Verma-Gandhu M, Huang XX, Blennerhassett P, Jackson W, et al. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut.* 2006;55:182-90.
- Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:389-400.
- Schultz M, Timmer A, Herfarth HH, Sartor RB, Vanderhoof JA, Rath HC. *Lactobacillus* GG in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2004;4:5.
- Malchow HA. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol.* 1997;25:653-8.
- Bourreille A, Cadot G, Le Dreau G, Laharie D, Beaugerie L, Dupas JL, et al. *Saccharomyces boulardii* does not prevent relapse of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:982-7.
- Willert RP, Peddi KK, Ombiga J, et al. T1235 Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of VSL#3 Versus Placebo in the Maintenance of Remission in Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2010;138:S-517-S-8.
- Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus* GG. *Gut.* 2002;51:405-9.
- Van Gossom A, Dewit O, Louis E, de Hertogh G, Baert F, Fontaine F, et al. Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (*Lactobacillus johnsonii*, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:135-42.
- Marteau P, Lémann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut.* 2006;55:842-7.
- Fedorak RN, Feagan BG, Hotte N, Leddin D, Dieleman LA, Petrunia DM, et al. The probiotic VSL#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:928-35.e2.
- Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beys J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;99:956-63.
- Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Hart AL, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut.* 2011;60:923-9.
- Steed H, Macfarlane GT, Blackett KL, Bahrami B, Reynolds N, Walsh SV, et al. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption - a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:872-83.

8.3 SIMBIÓTICOS

INDUÇÃO DA REMISSÃO

Alguns estudos incluíram uma combinação de probióticos e prebióticos no tratamento da DC. Um ECR duplo-cego controlado com placebo, randomizou 35 pacientes adultos com DC ativa (escore no CDAI entre 150 a 450) para *Bifidobacterium longum* (2×10^9 UFC, duas vezes/dia) e substrato de crescimento com inulina/oligofrutose ("Synergy 1", 6,0 g duas vezes ao dia) [$n=19$] ou placebo [$n=16$]. O simbiótico/placebo foi tomado imediatamente após o café da manhã e após a refeição noturna para minimizar os efeitos antibacterianos do ácido gástrico no probiótico. Todos os pacientes continuaram em terapia convencional e foram seguidos por 6 meses. O número de pacientes em remissão em cada grupo, conforme avaliado por alterações no CDAI para <150 , ou aqueles com queda no CDAI >75 a partir da linha de base no grupo simbiótico vs. controle, foi considerado desfecho secundário. O grupo simbiótico e o grupo placebo não eram homogêneos, observando-se diferenças prognósticas entre os grupos no início do estudo (níveis de PCR, CDAI e níveis de albumina), o que pode ter interferido nos resultados. Houve também um número significativo de pacientes perdidos no seguimento (quase metade); no entanto, dos pacientes que completaram o estudo, 62% (8 de 13) no braço de tratamento estavam em remissão, em comparação com 45% (5 de 11) no braço placebo. Apesar das grandes limitações deste estudo devido à alta taxa de perda de seguimento (randomizados 35 e perda de 46%, em 6 meses), e diferenças importantes nas características de base entre os grupos, o estudo levanta a questão de "saber se o consumo de simbióticos tem algum papel na doença de Crohn ativa". Faltam outros ECRs avaliando o uso de simbióticos na DC¹⁸(B).

9. TRATAMENTO CIRÚRGICO

9.1 INDICAÇÕES GERAIS

Recomendação

- O tratamento clínico é a terapia primária para doença de Crohn e o cirúrgico permanece como secundário. (B)
- O tratamento clínico prolongado na presença de estenoses, manifestações extra intestinais ou história conhecida de DC por mais de 5 anos deve ser aplicado com cautela. (B)
- Manifestações cutâneas, oculares e articulares são comuns na doença colônica e acompanham a atividade da doença em paralelo, podendo obter melhora após colectomia. (B)

Apesar da melhora nas alternativas terapêuticas, indicação para cirurgia segue em alta em relação a Doença de Crohn¹. (D)

Indicações para cirurgia em pacientes com CD incluem intratabilidade clínica, complicações da doença ou ambas as causas. Tratamento clínico é a terapia primária para CD enquanto tratamento cirúrgico permanece secundário e é indicado caso a primeira e a segunda linha de terapias falhem em induzir a remissão ou em casos de doença grave. Cirurgia também deve ser considerada antes da progressão de tratamentos clínicos em casos de pacientes com doença grave ou corticodependente, com extensão limitada da doença, particularmente em pacientes com comportamento estenosante ou naqueles com contra-indicações ou fatores de risco para terapia clínica continuada. Tratamento clínico prolongado com presença de estenose, manifestações extraintestinais ou histórico conhecido de CD há mais de cinco anos devem ser administrados com mais cautela² (B) Apesar do crescente uso de terapias biológicas, cerca de um terço dos pacientes não respondem adequadamente a esse tratamento³. (A)

Dependendo do tipo de lesão e da situação clínica, indicações cirúrgicas na DC são as seguintes: obstrução intestinal e estenose (54%), fístulas (28%), abscessos (7%), perfurações refratárias ao tratamento clínico (3,5%); sangramento prolongado (2%) e câncer colorretal (1%). Outras indicações cirúrgicas são: megacólon tóxico, estenose fibrótica sintomática, fístulas enterocutâneas com alto débito ou estenose, sintomas devido a formação de *bypass* (por exemplo, fístula duodenal/colón transverso), fístulas intestinais envolvendo uma grande área do intestino intacto, fístulas enterovesicais que não responderam ao tratamento conservador e com repetidas infecções no trato urinário e abscessos retroperitoneais. O risco relativo de câncer colorretal e câncer de intestino delgado é significativamente elevado em pacientes com CD⁴. (D) Manifestações extraintestinais (MEI) da DC constituem outro indicador para cirurgia e podem ocorrer em até 25% dos pacientes. Manifestações cutâneas, oftalmológicas e articulares são comuns em doenças colônicas e tem relação com a atividade da doença; melhoras podem ocorrer após colectomia. Contudo, outras MEI (hepática, cardiovascular, hematológica, pulmonar e neurológica) ocorrem independentemente da presença de DC intestinal^{5,6}. (B)

Entre 70% e 90% dos pacientes com DC vão precisar passar por algum procedimento cirúrgico durante suas vidas, variando entre drenagem de abscessos anais a ressecções segmentais do complexo intestinal⁷. (D)

Diversas cirurgias específicas estão disponíveis e a escolha da mais apropriada depende de vários fatores relacionados ao paciente e à doença.

9.2 FENÓTIPO ESTENOSANTE

Recomendação

- Obstruções agudas, provavelmente resultado de inflamação ativa, muitas vezes são resolvidas com tratamento clínico, entretanto, a suboclusão crônica, geralmente resultado de uma lesão fibroestenótica, tende a necessitar de tratamento cirúrgico. A cirurgia geralmente envolve a ressecção do segmento intestinal afetado, mas outras opções incluem derivação intestinal, confecção de ileostomia ou enteroplastias. (D)
- A taxa de recorrência tende a aumentar com a passagem do tempo em pacientes com DC, podendo eventualmente requerer múltiplas ressecções, aumentando o risco de síndrome do intestino curto com as morbidades metabólicas associadas. (D)

Obstruções intestinais são uma complicação frequente da área de acometimento do intestino delgado como resultado da DC^{8,9}. (B) Obstruções agudas, provavelmente por conta de inflamação ativa, podem ser resolvidas com tratamento clínico, mas suboclusão crônica, geralmente resultante de lesão fibroestenótica fixa, tendem a exigir tratamento cirúrgico.¹⁰ (D) Cirurgia geralmente envolve ressecção do segmento afetado, mas outras opções incluem *bypass* intestinal, ileostomia e enteroplastia. A taxa de recorrência tende a aumentar com o tempo de progressão da DC e pode exigir várias ressecções, aumentando o risco de síndrome do intestino curto com associada morbimortalidade.

9.3 FENÓTIPO PENETRANTE

- Pacientes com fístulas enterocutâneas de curta extensão, com mucosa evertida (labiada) e de alto débito requerem intervenção cirúrgica, porém, esta deve ser adiada até haver melhora clínica e nutricional. (D)
- São considerados fatores de risco associados a pior resultado pós-operatório na DC penetrante, a presença de abscesso no momento da cirurgia, uso crônico de corticoide e comprometimento do estado nutricional. (B)

Recomendação

Fístulas com abscessos associados ou estenoses são complicações comuns na DC do intestino delgado e exigem cirurgia⁹. (B) Pacientes com fístulas enterocutâneas recentes de alto débito com mucosa evertida (labial) requerem intervenção cirúrgica; contudo, isso deve ser adiado até que o estado clínico e nutricional esteja melhorado¹² (D). Pacientes com fístula retovaginal assintomática ou com sintomas leves podem não precisar de intervenção cirúrgica e pacientes sintomáticos devem ser tratados com cirurgia local reparadora, ostomia derivada ou proctectomia. A opção por cirurgia dependerá da severidade dos sintomas, classificação dos sintomas, envolvimento do esfíncter anal e decisão do paciente^{13,14}. (B)

Abscessos intracavitários são complicações que podem ocorrer em aproximadamente 25% dos pacientes com DC¹⁵ (B).

Nesses pacientes, tratamentos não cirúrgicos (aspiração pericutânea com ou sem drenagem) e tratamentos cirúrgicos primários (laparotomia com ou sem ressecção intestinal) mostraram resultados semelhantes em relação a taxa de recorrência de abscessos e complicações dentro de 5 anos. Iniciar com um fator de necrose tumoral e/ou terapia imunossupressiva após resolvido o abscesso pode reduzir o risco de doenças penetrantes¹⁶ (B). Diversos fatores de riscos foram associados com um pior resultado cirúrgico na DC penetrante (definida como perfuração subaguda com formação de abscesso e perfuração crônica com formação de fístula interna), como a presença de abscesso no momento da cirurgia, uso crônico de corticoides e nutrição prejudicada^{17,18} (B).

9.4 DOENÇA PERIANAL

Recomendação

- Fístulas perianais assintomáticas não devem ser tratadas, enquanto as sintomáticas poderiam se beneficiar do tratamento medicamentoso e cirúrgico combinados. (D)

Entre 10-15% dos pacientes com DC possuem sintomas limitados à região anorretal, mas até 90% apresentam alguma manifestação clínica da doença nesse local¹⁹ (D). Em pacientes com doença perianal, drenagem de abscessos são sempre indicadas, assim como a fistulotomia com ou sem colocação de seton nos casos mais sintomáticos. Fístulas perianais assintomáticas não devem ser tratadas, enquanto as fístulas perianais sintomáticas podem ser ajudadas com a combinação de tratamentos médicos e cirúrgicos. A proctectomia é indicada em casos de supuração importante associada a proctite severa e incontinência anal. Procedimentos agressivos podem alterar a continência e devem ser evitados²⁰ (D).

REFERÊNCIAS

- Gardiner KR, Dasari BV. Operative management of small bowel Crohn's disease. *Surg Clin North Am.* 2007;87:587-610.
- Bemelman WA, Ivenski M, van Hogezaand RA, Hermans J, Veenendaal RA, Griffioen G. How effective is extensive nonsurgical treatment of patients with clinically active Crohn's disease of the terminal ileum in preventing surgery? *Dig Surg.* 2001;18:56-60.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002;359:1541-9.
- Ueno F, Matsui T, Matsumoto T, Matsuoka K, Watanabe M, Hibi T. Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan. *J Gastroenterol.* 2013;48:31-72.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1116-22.
- Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrri F, Fedeli G, Gasbarrini G, Antonio Gasbarrini. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease *World J Gastroenterol.* 2005;14(11):7227-36.
- Gardiner KR, Dasari BV. Operative management of small bowel Crohn's disease. *Surg Clin North Am.* 2007;87:587-610.
- Hurst RD, Molinari M, Chung TP, Rubin M, Michelassi F. Prospective study of the features, indications, and surgical treatment in 513 consecutive patients affected by Crohn's disease. *Surgery.* 1997;122:661-7; discussion 667-8.
- Michelassi F, Balestracci T, Chappell R, Block GE. Primary and recurrent Crohn's disease. Experience with 1379 patients. *Ann Surg.* 1991;214:230-8; discussion 238-40.
- Prantera C. Indications for surgery in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1990;85:900-1.
- Williams JG, Wong WD, Rothenberger DA, Goldberg SM. Recurrence of Crohn's disease after resection. *Br J Surg.* 1991;78:10-9.
- Hwang JM, Varma MG. Surgery for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2678-90.
- Raddcliffe AG, Ritchie JK, Hawley PR, Lennard-Jones JE, Northover JM. Anovaginal and rectovaginal fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 1988; 31(2):94-9.
- O'Leary DP, Milroy CE, Durdey P. Definitive repair of anovaginal fistula in Crohn's disease. *Ann R Coll Surg Engl.* 1998;80:250-2.
- Ribeiro MB, Greenstein AJ, Yamazaki Y, Aufses AH Jr. Intra-abdominal abscess in regional enteritis. *Ann Surg.* 1991;213:32-6.
- Nguyen DL, Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Larson DW, Fletcher JG, Becker B, et al. Similar outcomes of surgical and medical treatment of intra-abdominal abscesses in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:400-4.
- Tzivanakis A, Singh JC, Guy RJ, Travis SP, Mortensen NJ, George BD. Influence of risk factors on the safety of ileocolic anastomosis in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:558-62.
- Zerbib P, Koriche D, Truant S, Bouras AF, Vernier-Massouille G, Seguy D, et al. Pre-operative management is associated with low rate of post-operative morbidity in penetrating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:459-65.
- Solomon MJ. Fistulae and abscesses in symptomatic perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis.* 1996;11:222-6.
- Sica GS, Di Carlo S, Tema G, Montagnese F, Del Vecchio Blanco G, Fiaschetti V, Maggi G, et al. Treatment of peri-anal fistula in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:13205-10.
- Greenstein AJ, Sachar DB, Mann D, Lachman P, Heimann T, Aufses AH Jr. Spontaneous free perforation and perforated abscess in 30 patients with Crohn's disease. *Ann Surg.* 1987;205:72-6.
- Yamazaki Y, Ribeiro MB, Sachar DB, Aufses AH Jr, Greenstein AJ. Malignant colorectal strictures in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1991;86:882-5.
- Maykel JA, Hagerman G, Mellgren AF, Li SY, Alavi K, Baxter NN, Madoff RD. Crohn's colitis: the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients. *Dis Colon Rectum.* 2006;49:950-7.
- Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2004;126:1634-48.
- Strong SA, Koltun WA, Hyman NH, Buie WD. Practice parameters for the surgical management of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:1735-46.

9.5 COMPLICAÇÕES DA DOENÇA DE CROHN

Recomendação

- As indicações cirúrgicas específicas para a doença do cólon incluem o desenvolvimento de displasia ou câncer e megacólon tóxico não responsivo ao tratamento clínico. (B)
- A idade avançada no momento do diagnóstico da DC, duração da doença (superior a 8 anos) e a extensão da doença (pancolite) são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de displasia e adenocarcinoma. (B)
- A cirurgia está indicada na DC colônica quando existe neoplasia comprovada ou displasia multifocal independente do grau. (D)
- As indicações cirúrgicas no megacólon tóxico da DC incluem perfuração, falta de resposta ao tratamento conservador, colite fulminante, hemorragia maciça e instabilidade hemodinâmica. (D)

Outras indicações para cirurgia, menos comuns nos casos de DC colônica ou no intestino delgado, incluem perfuração, hemorragia e câncer. A livre perfuração de intestino é associada a uma alta taxa de mortalidade quando não tratada²¹ (B).

Além disso, outras indicações cirúrgicas específicas para DC do cólon incluem o desenvolvimento de displasia ou câncer e megacólon tóxico²² (B). Idade avançada no diagnóstico da DC, duração da doença (mais de 8 anos) e extensão da doença (pancolite) são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de displasia e adenocarcinoma²³ (B). Assim como na colite ulcerativa, cirurgia é indicada na DC colônica quando há comprovada neoplasia e displasia multifocal, independentemente do grau^{24,25} (D). Indicações cirúrgicas para megacólon tóxico devido a DC incluem perfuração, falta de resposta a tratamento conservador, colite fulminantes, hemorragia maciça e instabilidade hemodinâmica; nesse casos, a colectomia subtotal com ileostomia terminais é a técnica de escolha¹ (D).

Vamos Falar Sobre Biossimilares

Vamos expandir as opções para o cuidado com o paciente

1 Para efeitos de segurança e eficácia, os **BIOSSIMILARES** são altamente similares aos medicamentos biológicos existentes, sem diferenças clínicas significativas¹

2 Os **BIOSSIMILARES** são altamente complexos e seus biológicos de referência são criados a partir de células vivas e exigem competências significativas e tecnologia de ponta no desenvolvimento e na fabricação²⁻⁵

3 Os **BIOSSIMILARES** são avaliados em quatro etapas de estudos rigorosos antes de serem aprovados pelo EMA^{1,6}

*A necessidade de dados clínicos comparativos será avaliada em cada caso, de acordo com a incerteza residual



4 Os **BIOSSIMILARES** podem oferecer uma série de possíveis benefícios às partes interessadas⁷⁻⁹



Melhorias no acesso e nos resultados^{7,9}



Mais opções de tratamento^{7,9}



Aumento do uso de produtos biológicos^{7,9}

POTENCIAL SIGNIFICATIVO DE REDUÇÃO DE CUSTOS PARA O SISTEMA DE SAÚDE¹⁰

5 Os biossimilares reforçam o compromisso da Pfizer de oferecer tratamentos que podem melhorar a vida do paciente, aproveitando nossa presença global e conhecimento para oferecer biossimilares de alta qualidade¹⁰⁻¹³

CERCA DE

10 anos de experiência com biossimilares

+30 anos de experiência com produtos biológicos

Pfizer Biossimilares

Para saber mais sobre os biossimilares, acesse www.pfizerpro.com.br

Referências: 1. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Silver Spring, MD: FDA; 2015. 2. Ebert KD. Antibody structure and function. In: Ebert KD, ed. Immunology: Understanding the Immune System. Hoboken, NJ: Wiley & Sons, Inc.; 1998:58-78. 3. Kozlowski S, Woodcock J, Muthian K, Sherman RB. Developing the nation's biosimilars program. N Engl J Med. 2011;365(5):385-388. 4. Mellicham H, Niederwieser D, Ludwig H. The challenge of biosimilars. Ann Oncol. 2008;19(3):411-419. 5. US Food and Drug Administration (FDA). Abbreviated New Drug Application (ANDA). Genentech; July 16, 2015. <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsAreDevelopedandApproved/ApprovedApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationsANDAs.cfm>. Accessed March 3, 2017. 6. Schwabler CK, Vlasovskis C, Grawaris J, et al. Setting the stage for biosimilar monoclonal antibodies. Nat Biotechnol. 2012;30(12):1179-1185. 7. Schenberg MA, Koy J. The advent of biosimilar therapies in rheumatology—"O brave new world". Nat Rev Rheumatol. 2012;8(7):430-436. 8. Heery D, Taylor C. Pharmacoeconomics of cancer therapies: considerations with the introduction of biosimilars. Semin Oncol. 2014;41(suppl 3):S13-S20. 9. Strober BE, Amouz K, Ramelli R, et al. Biopharmaceuticals and biosimilars in oncology: what the dermatologist needs to know. J Am Acad Dermatol. 2012;66(2):317-322. 10. Data on File, Pfizer Inc. Biosimilars: Manufacturing Critical. 2014; July:1-12. 11. Pfizer 2015 Annual Review: Manufacturing and Supply Chain. https://www.pfizer.com/files/external/financial_reports/annual_reports/2015/manufacturing-and-supply-chain.html. Accessed March 3, 2017. 12. Hodgson J. WHO guidelines presage US biosimilars legislation? Nat Biotechnol. 2009;27(11):963-965. 13. Pfizer Inc. Pfizer Pipeline. February 2, 2016. http://www.pfizer.com/sites/default/files/product_pipeline/Produce_Pipeline_Update.pdf. Accessed March 3, 2017. 14. Anazio FC, et al. Cur J Rheumatol Rep 2016;18:50.

Múltiplas
escolhas levam a

HUMIRA[®]
adalimumabe¹

Múltiplos
pacientes²

Múltiplas
possibilidades

Múltiplas
necessidades



Contraindicações/Precauções: Assim como observado com outros antagonistas de TNF, foram relatados casos de tuberculose associados ao Humira[®] (adalimumabe). A administração concomitante de antagonistas de TNF e abatacepte tem sido associada a aumento do risco de infecções, incluindo infecções sérias, quando comparada a antagonistas de TNF isolado.

HUMIRA[®] (adalimumabe) – MS: 1.9860.0003. **Apresentações:** 40 mg em frasco-ampola de 0,8 mL (USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 02 ANOS), 40 mg em seringa de 0,8 mL e 40 mg em caneta de 0,8 mL (USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 06 ANOS). **Indicações:** Artrite Reumatoide, Artrite Psoriásica, Espondilite Anquilosante, Espondiloartrite Axial Não Radiográfica (Espondiloartrite Axial sem Evidência Radiográfica de EA), Doença de Crohn, Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa, Psoríase em Placas, Hidradenite Supurativa, Uveíte Não Infecciosa Intermediária, Posterior ou Pan-uveíte, Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular e Artrite relacionada à Entesite. **Contraindicações:** pacientes com conhecida hipersensibilidade ao adalimumabe ou quaisquer componentes da fórmula do produto, pacientes com Tuberculose ativa ou outras infecções graves, nomeadamente, sepsia e infecções oportunistas e pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave (classe III/IV da NYHA). **Advertências e Precauções:** **Infecções:** foram relatadas infecções graves devido a bactérias, micobactérias, fungos, vírus, parasitas ou outras infecções oportunistas. Pacientes que desenvolvem uma infecção fúngica grave são também advertidos a interromper o uso de bloqueadores de TNF até que a infecção seja controlada. O tratamento com HUMIRA[®] (adalimumabe) não deve ser iniciado ou continuado em pacientes com infecções ativas, até que as infecções estejam controladas. Recomenda-se cautela ao uso em pacientes com histórico de infecções de repetição ou com doença de base que possa predispor o paciente a infecções. **Tuberculose:** foram relatados casos de tuberculose incluindo reativação e nova manifestação de tuberculose pulmonar e extrapulmonar (disseminada). Antes de iniciar o tratamento todos os pacientes devem ser avaliados quanto à presença de tuberculose ativa ou inativa (latente). Se a tuberculose ativa for diagnosticada, o tratamento com HUMIRA[®] (adalimumabe) não deve ser iniciado. Se for diagnosticada tuberculose latente, o tratamento apropriado deve ser iniciado com profilaxia antituberculose. **Reativação da Hepatite B:** o uso de inibidores de TNF foi associado à reativação do vírus da hepatite B (HBV) em pacientes portadores crônicos deste vírus podendo ser fatal. Deve-se ter cautela ao administrar inibidores de TNF em pacientes portadores do vírus da hepatite B. **Eventos neurológicos:** com exacerbação de sintomas e/ou evidência radiológica de doença desmielinizante, deve-se ter cautela ao considerar o uso de HUMIRA[®] (adalimumabe) em pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso periférico ou central, de início recente ou preexistentes. A descontinuação do tratamento com HUMIRA[®] (adalimumabe) deve ser considerada na ocorrência de alguma destas condições. **Malignidades:** foi observado maior número de casos de linfoma entre os pacientes que receberam antagonistas de TNF. Malignidades, algumas fatais, foram relatadas entre crianças e adolescentes que foram tratados com agentes bloqueadores de TNF. A maioria dos pacientes estava tomando concomitantemente imunossupressores. Casos muito raros de linfoma hepatoesplênico de células T foram identificados em pacientes recebendo adalimumabe. O risco potencial com a combinação de azatioprina ou 6-mercaptopurina e HUMIRA[®] (adalimumabe) deve ser cuidadosamente considerado. Devem ser tomadas precauções quando for usado um anti-TNF em pacientes com DPCC, bem como em pacientes com risco aumentado de doenças malignas devido a tabagismo intenso. **Alergia:** durante estudos clínicos, reações alérgicas graves foram relatadas incluindo reação anafilática. Se uma reação anafilática ou outra reação alérgica grave ocorrer, a administração de HUMIRA[®] (adalimumabe) deve ser interrompida imediatamente e deve-se iniciar o tratamento apropriado. **Eventos hematológicos:** raros relatos de pancitopenia, incluindo anemia aplásica. A descontinuação da terapia deve ser considerada em pacientes com anormalidades hematológicas significativas confirmadas. **Insuficiência cardíaca congestiva:** casos de piora da ICC também foram relatados. **Processos autoimunes:** pode ocorrer a formação de anticorpos autoimunes. Se um paciente desenvolver sintomas que sugiram Síndrome lúpus-símile, o tratamento deve ser descontinuado. **Cirurgia:** Um paciente que requiera cirurgia durante o tratamento com HUMIRA[®] (adalimumabe), deve ser cuidadosamente monitorado para infecções, e devem ser tomadas ações apropriadas. **Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:** HUMIRA[®] (adalimumabe) pode ter uma pequena influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Após a administração de HUMIRA[®] (adalimumabe) podem ocorrer vertigens e distúrbios visuais. **Uso em idosos:** a frequência de infecções graves entre pacientes com mais de 65 anos de idade tratados com HUMIRA[®] (adalimumabe) foi maior do que para os sujeitos com menos de 65 anos de idade. Deve-se ter cautela quando do tratamento de pacientes idosos. **Uso na gravidez:** os resultados de estudos em mulheres grávidas não revelaram evidências de danos fetais decorrentes de HUMIRA[®] (adalimumabe). Este medicamento só deve ser usado durante a gravidez quando, na opinião do médico, os benefícios potenciais claramente justificarem os possíveis riscos ao feto. A administração de vacinas vivas em recém-nascidos expostos ao adalimumabe no útero não é recomendada por 05 meses após a última injeção da mãe durante a gravidez. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.** **Uso na lactação:** HUMIRA[®] (adalimumabe) é excretado no leite humano em concentrações muito baixas e os efeitos sistêmicos do adalimumabe em uma criança lactante são improváveis. Os benefícios para o desenvolvimento e para a saúde provenientes da amamentação devem ser considerados juntamente à necessidade clínica da mãe de utilizar o adalimumabe. Devem ser considerados também quaisquer efeitos adversos potenciais sobre a criança lactante a partir de adalimumabe ou a condição materna subjacente. **Interações Medicamentosas:** **metotrexato:** não há necessidade de ajuste de doses de nenhum dos dois medicamentos. **Outras:** o uso concomitante de HUMIRA[®] (adalimumabe) e outros DMARDs (por exemplo, anacina e abatacepte) não é recomendado. Vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente a HUMIRA[®] (adalimumabe). Não foram observadas interações com DMARDs (sulfasalazina, hidroxiquinona, leflunomida e ouro parenteral), glicocorticóides, salicilatos, anti-inflamatórios não esteroidais ou analgésicos. **Reações Adversas:** infecções no trato respiratório, leucopenia, anemia, aumento de lipídeos, dor de cabeça, dor abdominal, náusea, vômito, elevação de enzimas hepáticas, rash, dor musculoesquelética, reação no local da injeção, infecções, neoplasia benigna, câncer de pele não-melanoma, trombocitopenia, leucocitose, hipersensibilidade e alergia, urticária, insuficiência renal, alterações da coagulação e distúrbios hemorrágicos; teste para autoanticorpos positivo, linfoma, neoplasia de órgãos sólidos, melanoma, púrpura trombocitopênica idiopática, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva, oclusão arterial vascular, tromboflebite, aneurisma aórtico, doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumopatia intersticial, pneumonite, pancreatite, aumento da bilirrubina, esteatose hepática, rabdomiólise, lúpus eritematoso sistêmico, pancitopenia, esclerose múltipla, parada cardíaca, cicatrização prejudicada. **Reações adversas de pós-comercialização:** diverticulite, linfoma hepatoesplênico de células T, Leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendócrino cutâneo), anafilaxia, sarcoidose, doenças desmielinizantes, acidente vascular cerebral, embolismo pulmonar, derrame pleural, fibrose pulmonar, perfuração intestinal, reativação da hepatite B, insuficiência hepática, hepatite, vasculite cutânea, Síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, novo aparecimento ou piora da psoríase, eritema multiforme, alopecia, Síndrome lúpus-símile, infarto do miocárdio, febre. **Posologia: ADULTOS:** Artrite Reumatoide, Artrite Psoriásica, Espondilite Anquilosante, Espondiloartrite Axial Não Radiográfica: a dose para pacientes adultos é de 40 mg, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias. **Doença de Crohn:** início do tratamento - Semana 0: 160 mg por via subcutânea; Semana 2: 80 mg; Manutenção do tratamento: a partir da Semana 4, 40 mg a cada 14 dias. **Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa:** início do tratamento - Semana 0: 160 mg por via subcutânea; Semana 2: 80 mg; Manutenção do tratamento: 40 mg a cada 14 dias. **Psoríase:** a dose para pacientes adultos é de 80 mg administrada por via subcutânea, seguida de 40 mg em semanas alternadas, uma semana após a dose inicial. Uma terapêutica continuada para além de 16 semanas, deve ser cuidadosamente reconsiderada em pacientes que não responderam dentro deste período de tempo. Após 16 semanas de tratamento, os pacientes que não apresentem uma resposta adequada podem se beneficiar de um aumento da frequência de dose para 40 mg por semana. **Hidradenite Supurativa:** 160 mg inicialmente, no Dia 1, seguida de 80 mg duas semanas depois, no Dia 15 (administrado em duas injeções de 40 mg em um dia). Duas semanas depois (Dia 29) continuar com uma dose de 40 mg por semana. **Uveíte Não Infecciosa Intermediária, posterior ou pan-uveíte:** 80 mg inicialmente, seguida de 40 mg em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial. **PEDIÁTRICOS:** Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular: para pacientes entre 02 e 12 anos a dose é de 24 mg/m² de ASC, até uma dose única máxima de 20 mg para pacientes com idade entre 02 a < 04 anos e 40 mg para pacientes entre 04 e 12 anos, por via subcutânea a cada 14 dias. Para pacientes com idade superior a 13 anos a dose é de 40 mg, administrados em dose única por via subcutânea, a cada 14 dias. **Artrite relacionada à Entesite:** para pacientes acima de 06 anos a dose é de 24 mg/m² de ASC até um máximo de 40 mg administrados em dose única a cada 14 dias. **Doença de Crohn:** para pacientes pediátricos com 06 anos ou mais e com peso corporal menor que 40 kg, a dose inicial (Dia 01) é 80 mg por via subcutânea (duas injeções de 40 mg em um dia), seguidas por 40 mg após duas semanas (Dia 15). A dose de manutenção (Dia 29) para doença de Crohn ativa com intensidade grave é de 20 mg, a cada 14 dias e para doença de Crohn ativa com intensidade moderada é de 10 mg, a cada 14 dias. Para pacientes pediátricos com 06 anos ou mais e com peso corporal maior ou igual a 40 kg, a dose inicial (Dia 01) é 160 mg (quatro injeções de 40 mg em um dia ou duas injeções por dia por dois dias consecutivos), seguidas por 80 mg após duas semanas (Dia 15). A dose de manutenção (Dia 29) para doença de Crohn ativa com intensidade grave é de 40 mg, a cada 14 dias e para doença de Crohn ativa com intensidade moderada é de 20 mg, a cada 14 dias. O paciente pediátrico com doença de Crohn, cuja posologia for ≥ 40 mg de adalimumabe deve utilizar a apresentação em seringas preenchidas ou caneta. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Importado por: AbbVie Farmacéutica Ltda - Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C - São Paulo - SP - CNPJ: 15.800.545/0001-50. AbbVie Line: 0800 022 2843. BÚ62.

Referências: 1. Bula do produto HUMIRA[®] (adalimumabe). 2. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23,458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):517-524.



Grupo de Estudos da Doença
Inflamatória Intestinal do Brasil