

Parecer GEDIIB: Consulta Pública 64/2023 – Calprotectina Fecal no Monitoramento de Pacientes com Doença de Crohn

A Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite (GEDIIB) emite parecer favorável a incorporação da Calprotectina Fecal no monitoramento de pacientes com Doença de Crohn.

As doenças inflamatórias intestinais (DII) representadas principalmente pela retocolite ulcerativa (RCU) e doença de Crohn (DC), são doenças inflamatórias crônicas, que se originam da interação da microbiota intestinal, resposta imune exacerbada e fatores ambientais, em indivíduos geneticamente predispostos.

A cicatrização da mucosa em resposta à terapêutica é a meta a ser alcançada na DC e na RCU. Pacientes com mucosa intestinal cicatrizada apresentam menores taxas de recidivas clínicas, hospitalizações e necessidade de cirurgia. Porém, a realização de exame endoscópico de maneira repetida, para monitorização da atividade inflamatória intestinal, é uma estratégia invasiva, de custo elevado, baixa aceitação por parte dos pacientes e de baixa disponibilidade no SUS. Assim, a correta abordagem terapêutica das DII visando à cicatrização de mucosa com melhora do prognóstico da doença, requer reavaliações efetivas, objetivas e regulares, devendo basear-se na repetição frequente de avaliação clínica e laboratorial, sendo a avaliação radiológica e endoscópica realizadas em intervalos maiores de tempo.

Avaliação clínica

A avaliação clínica é essencial e deve ser realizada a cada consulta, porém os sinais e sintomas observados nem sempre retratam a presença e o grau da atividade inflamatória intestinal. Impressões subjetivas podem corresponder a 40% do valor final de escores clínicos, como o Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC) e outros escores para DC e RCU, portanto, apresentar baixa correlação com os escores endoscópicos. Dessa forma, a avaliação clínica realizada de maneira isolada, é insuficiente para o acompanhamento dos pacientes com DII, possibilitando o surgimento de complicações.

■ Diretoria Biênio 2023-2024

Cristina Flores
Presidente

Rogério Serafim Parra
Vice-presidente

Eloá Marussi Morsoletto
Tesoureira

Conselho Administrativo

Adérson Omar M. C. Damião

Andreia Vieira

Genoile Oliveira Santana

Márcia Henriques M.Costa

Mauro Baffuto

Avaliação laboratorial **Proteína C reativa (PCR)**

A dosagem sérica da proteína C reativa (PCR) é um marcador de atividade inflamatória, infecção e dano tecidual, produzida quase na sua totalidade pelo fígado por estimulação da interleucina-6. A PCR tem meia vida curta e é útil na avaliação seriada de processos inflamatórios e infecciosos. Além disso, é amplamente disponível, por ser um teste sanguíneo facilmente realizado. No entanto, é pouco específica, não sendo exclusiva do intestino, podendo elevar-se em qualquer processo inflamatório e infeccioso que não a inflamação intestinal que ocorre nas DII. Além disso, aproximadamente 15% da população não apresenta elevação desta proteína, mesmo em um quadro inflamatório vigente.

Calprotectina Fecal

A calprotectina é uma proteína presente em células inflamatórias e sua presença nas fezes indica a existência de um processo inflamatório no intestino. Embora valores elevados de calprotectina fecal (fCal) não sejam exclusivos da DII, visto que ela pode se alterar em outros processos inflamatórios e infecciosos intestinais, é o biomarcador com melhor correlação com a atividade inflamatória na DII, além de ter maior capacidade de diferenciação entre atividade leve e moderada a grave. Por ser um exame não invasivo, de fácil execução e que utiliza metodologia conhecida na medicina laboratorial, com valores de corte já estabelecidos e que indicam atividade ou remissão, boa correlação com exames endoscópicos, permitindo adequar o tratamento com objetivo de melhor evolução a longo prazo.

A fCal é um marcador mais específico para detectar a inflamação intestinal, possibilitando aumentar o intervalo de exames endoscópicos e radiológicos e até mesmo evitar a realização desses exames. Isso leva a redução de custos.

Ademais, a fCal tem boa correlação com a cicatrização histológica e essa, por sua vez, prediz melhor evolução a longo prazo, como menor taxa de hospitalização, cirurgias e complicações relacionadas à DII.

Acrescido a isso, existem estudos comprovando a eficácia da fCal para detectar atividade e remissão da doença de Crohn em nosso meio, com proposição de valores de corte que permitem a tomada de decisão e, nessas situações, evitar a realização de exames endoscópicos.

Assim, a PCR e a fCal são, na verdade, métodos complementares, que permitem o melhor manejo dos pacientes com DII, através da avaliação da atividade inflamatória, possibilitando adequação do tratamento sempre que necessário, objetivando o alcance da meta terapêutica de cicatrização da mucosa intestinal.

O consenso do GEDIIB recomenda o uso da fCal na doença de Crohn, tanto para definir escalonamento e descalonamento do tratamento, bem como detectar precocemente atividade de doença.

O STRIDE II, importante publicação que reúne as principais recomendações do manejo de pacientes com DII, propõe que a fCal seja mensurada durante o tratamento, e sua normalização é um objetivo intermediário a ser alcançado tanto na Doença de Crohn quanto na RCU.

Por fim, sabe-se que os pacientes com queda e normalização da fCal durante o tratamento tem maior probabilidade de atingirem a cicatrização da mucosa, que é um dos objetivos do tratamento. Dessa forma, a sua realização de maneira periódica (propõe-se a cada 3 meses enquanto em atividade de doença e a cada 6 meses após atingida a remissão e normalização desse marcador) pode levar a redução da necessidade de repetição de exames invasivos, como a colonoscopia.

Reforçamos:

- 1) a calprotectina fecal e a PCR não são excludentes e sim complementares;
- 2) a PCR não é específica da inflamação intestinal, diferente da fCal. PCR pode estar elevado por outras condições inflamatórias ou infecciosas sistêmicas, não relacionadas à DII;
- 3) a fCal tem maior capacidade de distinguir os diferentes graus de inflamação intestinal que a PCR;
- 4) a PCR não se eleva em até 15% da população;

■ Diretoria Biênio 2023-2024

Cristina Flores
Presidente

Rogério Serafim Parra
Vice-presidente

Eloá Marussi Morsoletto
Tesoureira

Conselho Administrativo

Adérson Omar M. C. Damião

Andreia Vieira

Genoile Oliveira Santana

Márcia Henriques M. Costa

Mauro Baffuto



(11) 94580-5406



(11) 3031-0804



www.gediib.org.br



Sede: Av. Brigadeiro Faria Lima 2391 – conjunto 102, Jardim Paulistano. São Paulo/SP CEP 01452-000



Escritório Administrativo: R. Joaquim Floriano 871 - conjunto 13, Itaim Bibi. São Paulo/SP - CEP 04534-013

Dessa forma, a incorporação da calprotectina fecal como ferramenta diagnóstica e de monitorização nas DII e poderá contribuir para redução na necessidade de realização de exames invasivos e caros, como a colonoscopia, facilitar o diagnóstico precoce, bem como a monitorização do tratamento, com melhoria dos desfechos a longo prazo. Isso tudo pode ser obtido através de um exame não invasivo, de metodologia simples, replicável, responsivo, amplamente distribuído, ou seja, que preenche a quase totalidade dos requisitos de um bom biomarcador.

REFERENCIAS

1. Monteleone G, Caruso R, Pallone F. Targets for new immunomodulation strategies in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014 Jan;13(1):11-4.
2. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease.
3. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160:1570-83.
4. 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 (London, England).* 2015;385:1406-17.
5. Bonnaud G, Bouhnik Y, Hagege H, Hebuterne X, Pariente B, Roblin X, et al. Monitoring of inflammatory bowel disease in 2019: A French consensus for clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2020;52:704-20.
6. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68 (Suppl 3):s1-106.
7. Rokkas T, Portincasa P, Koutroubakis IE. Fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity: a diagnostic accuracy meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018;27:299-306
8. Wang M, Shi J, Yu C, et al. Emerging strategy towards mucosal healing in inflammatory bowel disease: what the future holds? *Front Immunol.* 2023 Dec 14;14:1298186.

■ Diretoria Biênio 2023-2024

Cristina Flores
Presidente

Rogério Serafim Parra
Vice-presidente

Eloá Marussi Morsoletto
Tesoureira

Conselho Administrativo

Adérson Omar M. C. Damião

Andrea Vieira

Genolle Oliveira Santana

Márcia Henriques M. Costa

Mauro Baffuto

9. Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche G, et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2014 Sep;8(9):927-35.
10. Sandborn WJ, Panés J, Zhang H, Yu D, Niezychowski W, Su C. Correlation Between Concentrations of Fecal Calprotectin and Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis in a Phase 2 Trial. *Gastroenterology*. 2016 Jan;150(1):96-102.
11. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2779-2789. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32641-7. Epub 2017 Oct 31. Erratum in: *Lancet*. 2018 Dec 23;390(10114):2768.
12. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Armstrong D, Schmidt C, Trummel M, Pittet V, Vavricka SR. Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Feb;19(2):332-41. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182810066. PMID: 23328771.
13. Asiri AS, Algarni SS, Althubaiti AQ, Alzubaidi MA, Alghamdi JA, Almalki GA. Fecal Calprotectin and Organic Gastrointestinal Disease: A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Sep 11;15(9):e45019. doi: 10.7759/cureus.45019. PMID: 37829963; PMCID: PMC10565882.
14. Turvill J, Turnock D. Audit of the impact of the York faecal calprotectin care pathway on colonoscopy activity. *Frontline Gastroenterol*. 2019 Oct 24;11(4):285-289.
15. Moein S, Qujeq D, Vaghari Tabari M, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin in assessing the severity of inflammatory bowel disease: From laboratory to clinic. *Caspian J Intern Med*. 2017 Summer;8(3):178-182.
16. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, et al. Comparison of Fecal Inflammatory Markers in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 May;22(5):1086-94. doi: 10.1097/MIB.0000000000000671. PMID: 26818420.
17. Patel A, Panchal H, Dubinsky MC. Fecal Calprotectin Levels Predict Histological Healing in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Sep;23(9):1600-1604.

■ Diretoria Biênio 2023-2024

Cristina Flores
Presidente

Rogério Serafim Parra
Vice-presidente

Eloá Marussi Morsoletto
Tesoureira

Conselho Administrativo

Adérson Omar M. C. Damião

Andreia Vieira

Genoile Oliveira Santana

Márcia Henriques M. Costa

Mauro Baffuto

18. Imbrizi M, Baima JP, Azevedo MFC, et AL. SECOND BRAZILIAN CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF CROHN'S DISEASE IN 1ADULTS: A CONSENSUS OF THE BRAZILIAN ORGANIZATION FOR CROHN'S DISEASE AND COLITIS (GEDIIIB). Arq Gastroenterol. 2023 Mar 24;59(suppl 1):20-50.
19. Baima JP, Imbrizi M, Andrade AR, ET AL. SECOND BRAZILIAN CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF ULCERATIVE COLITIS IN ADULTS: A CONSENSUS OF THE BRAZILIAN ORGANIZATION FOR CROHN'S DISEASE AND COLITIS (GEDIIIB). Arq Gastroenterol. 2023 Mar 24;59(suppl 1):51-84. Copy
20. Ananthakrishnan AN; Adler J; Chachu KA; Nguyen NH; Siddique SM; Weiss JM; Sultan S; Velayos FS; Cohen BL; Singh S. AGA Clinical Practice Guideline on the Role of Biomarkers for the Management of Crohn's Disease. Gastroenterology. 2023 Dec;165(6):1367-1399.
21. Penna FGC, Rosa RM, Cunha PFS; Souza SCS; Ferrari MLA Faecal calprotectin is the biomarker that best distinguishes remission from different degrees of endoscopic activity in Crohn's disease.. BMC Gastroenterol . 2020 Feb 13;20(1):35. doi: 10.1186/s12876-020-1183-x.
22. Penna FGC, Rosa RM, Cunha PFS; Pereira FH; Souza SCS; ; Ferrari TCA; Cara C; Ferrari MLA. Combined evaluation of fecal calprotectin and C-reactive protein as a therapeutic target in the management of patients with Crohn's disease. Gastroenterol Hepatol. 2021 Feb;44(2):87-95. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.04.015. Epub 2020 Jul 15.

■ Diretoria Biênio 2023-2024

Cristina Flores
Presidente

Rogério Serafim Parra
Vice-presidente

Eloá Marussi Morsoletto
Tesoureira

Conselho Administrativo

Adérson Omar M. C. Damião

Andreia Vieira

Genolle Oliveira Santana

Márcia Henriques M.Costa

Mauro Baffuto

23. Vieira A; Fang CB; Rolim EG; Klug WA; Steinwurz F; Rossini LGB; Candelária PA. Inflammatory bowel disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with laboratory parameters, clinical, endoscopic and histological indexes. BMC Res Notes 2009 Oct 29;2:221. doi: 10.1186/1756-0500-2-221.

Cristina Flores - **Presidente do GEDIIB**

Comissão de Medicamentos e Acesso do GEDIIB

Adalberto Lima Martins
Francisco Guilherme Cancela e Penna
Licia Maria Fernandes Rodrigues
Munique Kurtz de Mello
Natália Souza Freitas Queiroz
Renata de Sá Brito Fróes
Stefania Burjack Gabriel Campbell