



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 14, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017.

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

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA,
TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso de suas atribuições,

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

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 298/2017 e o Relatório de Recomendação nº 316 – Novembro de 2017 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Crohn.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da doença de Crohn, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no site: www.saude.gov.br/sas, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

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

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

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

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 996/SAS/MS, de 2 de outubro de 2014, publicada no Diário Oficial da União – DOU nº 191, de 3 de outubro de 2014, seção 1, página 44.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

ANEXO
PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
DOENÇA DE CROHN

1. INTRODUÇÃO

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

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

sinais de caquexia, sinais de irritação peritoneal ou abscessos intra-abdominais (1). Resposta clínica significativa (redução no IADC igual ou superior a 100 pontos) equivale a uma redução de 3 pontos ou mais na escala IHB, com uma margem de erro de 16%, usualmente em favor de uma maior sensibilidade no diagnóstico de resposta clínica ao utilizar-se o IHB (4).

Tabela 1 - Índice de Harvey-Bradshaw

Variável	Descrição	Escore
1	Bem-estar geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	Dor abdominal	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 por cada evacuação
4	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
5	Complicações	1 por item: • Artralgia • Uveíte • Eritema nodoso • Úlceras aftosas • Pioderma gangrenoso • Fissura anal • Nova fístula • Abscesso
	Total	Soma dos escores das variáveis de 1 a 5

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

2. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser difícil devido à heterogeneidade das manifestações e à sua sobreposição com as da retocolite ulcerativa, bem como a ausência ocasional de sintomas gastrointestinais relevantes.

O sintoma mais comum no momento do diagnóstico é diarreia, seguida por sangramento (40%-50%), perda de peso (60%) e dor abdominal (70%). Os sinais mais comuns são febre, palidez, caquexia, massas abdominais, fístulas e fissuras perianais. Mais de 6 semanas de diarreia é o prazo sugerido como critério para diferenciação com diarreia aguda infecciosa (6). Nos exames de tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), os achados mais característicos são acometimento do intestino delgado e presença de fístulas.

A endoscopia digestiva baixa (colonoscopia) com duas biópsias de cinco sítios distintos, incluindo o íleo, é o método preferencial para o diagnóstico (7,8) e revela tipicamente lesões ulceradas, entremeadas de áreas com mucosa normal, acometimento focal, assimétrico e descontínuo (6).

O exame histopatológico pode indicar acometimento transmural (quando da análise de ressecções cirúrgicas), padrão segmentar e presença de granulomas não caseosos. A *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) sugere que, apesar de não haver um achado patognomônico, o diagnóstico histopatológico de DC depende da presença de granulomas, anormalidades arquiteturais crípticas focais, infiltrado inflamatório focal de linfócitos e plasmócitos, e da preservação de mucina nos sítios inflamados. Em casos difíceis, endoscopia digestiva alta com biópsias gástricas pode ser útil para firmar o diagnóstico na presença de granulomas ou gastrite focal (8).

A avaliação da extensão da doença e comprometimento do intestino delgado proximal é importante, pois influenciará na conduta terapêutica e no seguimento do paciente. Radiografia de trânsito de delgado, ou tomografia computadorizada enteral (TC enteral) ou ressonância magnética enteral (RM enteral) podem ser indicadas, se disponíveis (8).

Exames laboratoriais como elevação de proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação também auxiliam na definição diagnóstica.

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

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

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com diagnóstico de DC atestado por relatório médico e comprovado por pelo menos um dos seguintes laudos: endoscópico, radiológico (radiografia de trânsito do delgado, TC enteral ou RM enteral), cirúrgico ou anátomo-patológico.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

6. CASOS ESPECIAIS

6.1 PACIENTES PEDIÁTRICOS

O uso de ciprofloxacino não é aconselhável em caso de crianças e adolescentes, devido ao risco de problemas osteoarticulares. Há alternativas eficazes. O tratamento da DC em crianças tende a ser mais agressivo com imunomoduladores, como a azatioprina, em fases mais precoces, evitando-se o emprego prolongado de corticosteroide (9). O crescimento e o desenvolvimento puberal devem ser monitorizados. Caso haja retardo, fatores relacionados a seu desencadeamento devem ser avaliados. As causas mais frequentes incluem redução na ingestão alimentar, perdas intestinais, inflamação e uso de corticosteroide. Crianças com DC apresentam essas complicações com maior frequência do que as com retocolite ulcerativa.

No caso de doença em atividade leve, pode ser considerada terapia nutricional com dieta polimérica (10). Caso haja indicação de terapia com anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF), o infliximabe e o adalimumab, estão aprovados a partir de 6 anos de idade. A posologia de adalimumabe para crianças é a mesma preconizada para adultos, exceto para crianças com menos de 40 kg de peso.

Recém-nascidos filhos de mães que usaram terapia anti-TNF durante a gravidez não devem receber vacina com agentes vivos (e.g, BCG, rotavírus, ou pólio oral) durante os primeiros 6 meses de vida (11).

6.2 GESTANTES E NUTRIZES

Pacientes com DC quiescente têm a mesma fertilidade da população geral, enquanto as com DC em atividade apresentam fertilidade reduzida. Durante a gestação, a atividade da doença está relacionada a

abortamento, parto prematuro e baixo peso ao nascimento. Pacientes com doença ativa que desejam engravidar devem ter ciência destes riscos, sendo ideal programar gestação para um período de remissão.

Tendo em vista o risco aumentado para a mãe e para o feto em caso de reativação da doença durante a gestação, a maioria dos tratamentos deve ser mantida nos casos em remissão, pesando-se os riscos e benefícios (11). A sulfassalazina interfere no metabolismo normal do ácido fólico, devendo, por isso, este ser suplementado no período pré-concepcional e durante a gestação (assim como em todo paciente com uso deste medicamento). A sulfassalazina é um medicamento seguro durante os dois primeiros trimestres da gestação e na amamentação. No último trimestre, seu uso pode aumentar o risco de *kernicterus* (12). A mesalazina é considerada segura durante a gestação em doses de até 3 g/dia, não tendo sido testadas doses maiores (9,11,12).

O metronidazol atravessa a placenta. Foi considerado carcinogênico em ratos, não devendo ser usado no primeiro trimestre da gestação. No segundo e terceiro trimestres, deve se restringir a casos em que os benefícios compensem os riscos (12).

Os corticosteroides podem ser usados durante a gestação para controle de doença ativa, preferindo-se aquele mais metabolizado pela placenta, como a prednisona (9).

O uso da azatioprina parece seguro na gravidez. Conforme meta-análise recente, não há diferença de desfechos com seu uso. Entretanto, outra meta-análise sugere maior risco de parto prematuro. Seu uso deve considerar os riscos e benefícios, tendo em vista o risco de reativação da doença na gravidez, que está associado a piores desfechos (11). Não se recomenda a associação de alopurinol e azatioprina na gestação por falta de estudos que mostrem a segurança dessa conduta (9).

O metotrexato é teratogênico, estando formalmente contraindicado na gestação. Mulheres em idade fértil devem adotar anticoncepção segura. (9,11).

A ciclosporina atravessa a placenta. Foram observados casos de parto prematuro e de baixo peso ao nascimento com sua utilização durante a gestação. Somente deve ser prescrita se os prováveis benefícios superarem os riscos. Pacientes em uso de ciclosporina não devem amamentar (12).

O infliximabe e o adalimumabe tiveram sua segurança avaliada em uma meta-análise e duas revisões sistemáticas de estudos observacionais, os quais não identificaram aumento na incidência de desfechos gestacionais desfavoráveis (11,13).

Devido à detecção de infliximabe no feto até os 6 meses de vida, especialistas sugerem a suspensão dos anti-TNF na 24^a – 26^a semana de gestação, quando possível, levando em consideração a gravidade da

doença (11). A vacinação contra BCG no neonato exposto ao anti-TNF durante a gestação deve ser postergada após os 6 meses pelo risco de tuberculose disseminada.

O risco de uso de certolizumabe pegol na gravidez é classificado pela FDA como Categoria B. Ademais, há evidências de que o certolizumabe pegol tem menor taxa de transferência placentária, comparado aos demais agentes anti-TNF, sendo recomendação de 1ª escolha para gestantes que iniciam o tratamento para DC (14,15).

Para nutrizes, o Consenso de Toronto sugere, com base em evidências de qualidade muito baixa, que aminossalicilatos, corticosteroides sistêmicos, tiopurinas e anti-TNFs não devam influenciar na decisão de amamentar e que a amamentação não deva influenciar na decisão de usar esses medicamentos. Ainda com base em evidências de qualidade muito baixa, nutrizes devem evitar o uso de metotrexato (11). O metronidazol também não deve ser utilizado durante a amamentação (12).

6.3 DC EM ESÔFAGO, ESTÔMAGO E DUODENO.

A DC apenas no esôfago é rara. Somente 5% dos pacientes com essa doença têm acometimento gastroduodenal. Quando ocorre acometimento do estômago e do duodeno, justifica-se o uso de fármacos que diminuam a agressão péptica, sendo indicados inibidores da bomba de prótons. Os aminossalicilatos não atingem concentração terapêutica no esôfago e no estômago, pois são formulados de maneira a serem liberados em segmentos mais distais no trato digestivo. Assim, o tratamento da DC nessas localizações segue as mesmas diretrizes do tratamento das formas ileocolônicas dessa doença (8,12,16,17).

7. CENTRO DE REFERÊNCIA

Recomenda-se um serviço especializado multidisciplinar com a presença de médico gastroenterologista ou proctologista, para avaliação, tratamento e acompanhamento dos pacientes e administração de infliximabe, certolizumabe pegol ou de adalimumabe.

8. TRATAMENTO E ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

O tratamento da DC é complexo, exigindo habilidades clínicas e cirúrgicas em algumas situações. O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossupressores, e objetiva a indução da remissão clínica, melhora da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão. O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso (16,17). No momento, não há evidências para a indicação de ácidos graxos

ômega 3 (18,19) ou probióticos (20). Também não há evidências atuais para a indicação de talidomida (21,22) ou terapia tuberculostática objetivando o controle da DC (23). Também não existem evidências em estudos randomizados que embasem o uso de ciclosporina na doença de Crohn; inclusive, há evidência de ineficácia frente a placebo (8,24). As escassas pesquisas com terapia isolada com antibióticos para o controle da atividade inflamatória não têm mostrado resultados conclusivos. Além disso, a toxicidade pelo uso prolongado, como neuropatia periférica com metronidazol, bem como o potencial de indução de resistência antimicrobiana, têm sugerido que antimicrobianos isoladamente não devam ser utilizados para o tratamento da DC (1,16). Devem ser indicados quando houver suspeita de complicação infecciosa, como abscesso, e para o tratamento de fístulas.

Os pacientes tabagistas com DC devem receber orientação para parar de fumar (25). Além disso, existem dados na literatura sugerindo que esses pacientes devem evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroides, que podem agravar as manifestações da doença (26). Pacientes com DC colônica extensa têm risco aumentado, embora ainda não estimado, de câncer de cólon, e os em uso de imunossuppressores aumentam o risco de linfoma não Hodgkin (8,27). Há evidências apenas indiretas de que o rastreamento de câncer de cólon com colonoscopia possa reduzir a mortalidade por câncer de cólon nos pacientes com comprometimento extenso do cólon (28).

O tratamento da DC é definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações (16). As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento. Sulfassalazina, mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto corticosteroides, imunossuppressores e terapias anti-TNF parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais (1). Inexiste na literatura estudo clínico randomizado (ECR) que tenha avaliado a eficácia de terapia nutricional em adultos (8).

8.1 TRATAMENTO DE INDUÇÃO DE REMISSÃO DA DC COM ATIVIDADE INFLAMATÓRIA INTESTINAL LEVE A MODERADA

Dois grandes ensaios clínicos clássicos mostraram a eficácia dos corticosteroides no tratamento da fase aguda (29–31). A sulfassalazina foi eficaz no tratamento da doença colônica, mas não foi melhor do que placebo no tratamento de doença restrita ao intestino delgado e, de maneira geral, foi menos eficaz do que corticosteroides. Tendo em vista o perfil pior de efeitos adversos dos corticosteroides, recomenda-se iniciar o tratamento da doença leve a moderada colônica ou ileocolônica com sulfassalazina, na dose de 3-6 g/dia (sulfassalazina 500 mg/dia por via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância

do paciente), embora a associação de sulfassalazina e corticoesteroide tenha sido superior a sulfassalazina isoladamente em um ECR com 100 pacientes (número necessário tratar (NNT = 4) (1,32,33). Pacientes com doença ileal devem ser tratados com corticoesteroide (qualquer formulação e via, de acordo com a situação clínica), uma vez que foi demonstrado que a mesalazina, o aminossalicilato com níveis terapêuticos nessa região do intestino, tem efeito muito modesto quando comparado a placebo (32,34). Pacientes que não obtiverem resposta clínica significativa após 6 semanas, que se mostraram intolerantes ou com contraindicação ao uso dos fármacos devem ser tratados como se tivessem doença moderada a grave, de acordo com seu estado clínico.

Pacientes com doença colônica ou ileocolônica que se tornem intolerantes ao uso da sulfassalazina pelo desenvolvimento de reações alérgicas, discrasia sanguínea, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave podem utilizar mesalazina (4 g/dia, por via oral). Cabe ressaltar que as evidências mostram benefício apenas marginal da mesalazina na doença de Crohn, sendo alguns estudos demonstraram ineficácia frente a placebo (8,35).

8.2 TRATAMENTO DE INDUÇÃO DE REMISSÃO DA DC COM ATIVIDADE INFLAMATÓRIA INTESTINAL MODERADA A GRAVE

Pacientes com doença moderada a grave devem ser tratados com prednisona, na dose de 40-60 mg/dia, até a resolução dos sintomas e a cessação da perda de peso (1,17,29). Altas doses de corticoesteroide (1 mg/kg de prednisona ou de metilprednisolona) têm taxas de resposta de 80%-90% (1). Inexiste benefício em se associar aminossalicilato ao corticoesteroide. Após a melhora dos sintomas (usualmente 7 a 28 dias), a dose de corticoesteroide deve ser lentamente diminuída, pois uma redução abrupta pode ocasionar recidiva da inflamação, além de insuficiência adrenal (16). Recomenda-se reduzir de 5 a 10 mg/semana até a dose de 20 mg e, após, 2,5 a 5 mg/semana até se suspender o tratamento (1).

A azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia, em dose única diária) também é eficaz em induzir a remissão da DC, principalmente após a décima sétima semana de uso, sugerindo um período de latência no efeito (36). Esse fármaco também é útil para pacientes com recorrência dos sintomas, sendo eficaz tanto na indução como na manutenção da remissão (37,38). A falta de resposta clínica inicial à azatioprina pode se dever à variabilidade individual no metabolismo do fármaco por diferenças na atividade da enzima tiopurina-metiltransferase (TPMT). A atividade aumentada da TPMT leva a baixa formação de 6-tioguanina e a aumento dos níveis de 6-metilmercaptipurina, com consequentes redução da eficácia e maior risco de hepatotoxicidade. Em estudos clínicos com doentes de DC, a adição de alopurinol, um inibidor da

xantinaoxidase capaz de desviar o metabolismo da azatioprina para a produção de 6-tioguanina, levou a significativa diminuição da atividade da doença, possibilitando a redução da dose de corticosteroide, sem aumento de toxicidade hepática. Dessa forma, em pacientes que não respondem a azatioprina após 10 semanas de uso em doses adequadas (2,0 a 2,5 mg/kg/dia), recomenda-se considerar a associação de alopurinol, na dose de 100mg/dia, com concomitante redução de 50% na dose de azatioprina. Uma vez que o metabólito ativo 6-tioguanina é também responsável por toxicidade medular, a adição de alopurinol está contraindicada em indivíduos com leucopenia prévia; pacientes em uso da associação devem ser monitorizados laboratorialmente em relação às contagens de leucócitos, semanalmente no primeiro mês e quinzenalmente no segundo mês. Ocorrendo leucopenia, recomenda-se a redução da dose de azatioprina (50% da dose atual) ou mesmo a sua suspensão, de acordo com a gravidade do caso. A eficácia dessa conduta sobre a atividade da doença deve ser avaliada em cerca de 3 meses (39–42).

Em alguns casos, não é possível diminuir a dose de corticosteroide sem que haja recidiva dos sintomas, sendo os pacientes considerados corticodependentes. Pela experiência de uso e ampla evidência em pacientes corticodependentes, deve-se acrescentar a azatioprina ao tratamento, sendo esse o imunomodulador de escolha. Nos casos em que não há resposta inicial com o uso em doses adequadas de azatioprina, recomenda-se a associação de azatioprina mais alopurinol. Alternativamente, caso o médico assistente prefira ou o paciente corticodependente tenha história de efeito adverso ou hipersensibilidade à azatioprina, pode-se usar metotrexato por via intramuscular (IM) semanal. Este mostrou ser superior a placebo na melhora dos sintomas de quadros clínicos refratários a corticosteroide tanto para indução quanto para a manutenção de remissão (43–46).

Para pacientes com IHB igual ou superior a 8, sem resposta clínica significativa a corticosteroide, após 6 semanas, a azatioprina mais alopurinol, a metotrexato ou com contraindicação ou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) a corticosteroide e imunossupressor, pode ser considerada a terapia de indução com anti-TNF infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6), adalimumabe (160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2) ou certolizumabepegol (400 mg nas semanas 0, 2 e 4). Essa terapia, porém, deverá ser suspensa se não houver resposta após 2 doses, resposta esta definida por uma redução de pelo menos 3 pontos do IHB (4) ou poderá ser continuada (5 mg/kg de infliximabe a cada 8 semanas, 40 mg de adalimumabe a cada 2 semanas ou 400 mg de certolizumabe pegol a cada 4 semanas) se houver clara evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação, ou por achados endoscópicos, devendo a continuidade do tratamento ser reavaliada a cada 12 meses. Os riscos devem ser ponderados em relação aos benefícios, sendo o tratamento indicado para pacientes com grande

comprometimento do estado geral, perda de peso, dor abdominal acentuada e fezes diarreicas (3-4 vezes/dia), correspondendo a um IHB de 8 ou mais (47). Inexiste comparação direta entre infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol, logo não se pode sugerir superioridade de um sobre o outro (47– 49). Entretanto, com base em comparações indiretas por meio de meta-análise em rede, o infliximabe parece ser o agente biológico mais eficaz para a indução de remissão em pacientes sem história de uso prévio (virgens) de imunobiológicos (48). Ainda, um ECR identificou superioridade da combinação infliximabe e azatioprina quando comparado a infliximabe isoladamente para a indução de remissão (IADC<150 pontos): risco relativo (RR)=1,26 (intervalo de confiança de 95% (IC 95%): 1,03–1,54); NNT=9 (50). Meta-análise de dois ECR também detectou maiores taxas de remissão livre de corticosteroide para infliximabe mais azatioprina comparado a apenas infliximabe: NNT=9 (50). Considerando-se pacientes com e sem história de uso de anticorpos monoclonais, comparação indireta revelou que o adalimumabe é superior ao certolizumabe pegol para a indução de remissão. Porém, avaliação de eficácia por simulações de Monte Carlo detectou que o infliximabe é provavelmente superior ao adalimumabe e ao certolizumabe pegol para indução de remissão e de resposta clínica.

O vedolizumabe (anticorpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado antagonista da integrina $\alpha_4\beta_7$) teve sua eficácia na indução de remissão clínica de pacientes com DC moderada a grave testada contra placebo em dois ECR (51,52). Estudo com 368 pacientes – cerca de 50% deles com história de falha a um anti-TNF – randomizados para vedolizumabe (300 mg, intravenoso (IV), nas semanas 0 e 2) ou placebo detectou superioridade do anti-integrina na indução de IADC \leq 150 ao cabo de 6 semanas: RR 2,15 (IC 95%: 1,09–4,24); NNT=13. Contudo, foi idêntico a placebo para o outro desfecho primário de resposta clínica (redução no IADC \geq 100): RR1,22 (IC 95%: 0,87–1,71) (51). Em outro ECR, 315 pacientes com história de falha a anti-TNF foram randomizados para vedolizumabe (300 mg, IV, nas semanas 0, 2 e 6) ou placebo. O estudo identificou que o vedolizumabe foi idêntico a placebo na análise do desfecho primário de indução de IADC \leq 150 ao cabo de 6 semanas: RR 1,26 (0,72–2,20). A diferença de taxa de remissão entre os dois grupos só se tornou significativa na semana 10 de tratamento (desfecho secundário), favorecendo o vedolizumabe: RR 2,2 (1,3–3,6); NNT=7 (52). Em suma, a única evidência consistente de eficácia para tratamento de indução com vedolizumabe em DC moderada a grave provém de desfecho secundário de um ECR e comparado a placebo. Logo, este medicamento não está indicado neste Protocolo.

Pacientes com infecções ou abscessos devem receber antibioticoterapia apropriada com drenagem cirúrgica ou percutânea, conforme o mais apropriado, considerando as condições assistenciais do local de

atendimento. Entre 50% a 80% dos pacientes com DC necessitarão de cirurgia em algum momento da evolução da doença, sendo os principais motivos estenoses sintomáticas, refratariedade ao tratamento clínico ou complicações com fístulas e doenças perianais (47). O limiar para indicação cirúrgica é mais baixo em pacientes com doença ileocolônica localizada, sendo que alguns advogam cirurgia antes da terapia anti-TNF em tais casos (17).

8.3 TRATAMENTO DE INDUÇÃO DE REMISSÃO DA DC COM ATIVIDADE INFLAMATÓRIA INTESTINAL GRAVE A FULMINANTE

Pacientes nessa situação serão tratados preferencialmente em hospitais terciários. Devem receber hidratação, transfusões e suporte nutricional, se clinicamente indicados. A avaliação cirúrgica será solicitada se houver suspeita de obstrução.

Inicia-se o tratamento com hidrocortisona, IV, na dose de 100 mg, de 8/8 h, se não houver contraindicação. Após a melhora clínica e a retomada da via oral, pode-se substituir o corticosteroide IV por 40 a 60 mg de prednisona, por via oral (VO), passando, então, os pacientes a serem tratados da mesma forma que os com doença moderada a grave. Deve ser considerada a associação de azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia, VO; considerando adicionar alopurinol na ausência de resposta clínica após 10 semanas, conforme descrito anteriormente) ou metotrexato (25 mg, IM, 1 vez/semana), especialmente para os com recaída precoce. Pacientes que não melhorarem devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica. Inexistem estudos controlados sobre o uso de infliximabe, certolizumabe pegol ou adalimumabe para essa situação (1), não sendo, portanto, recomendado neste Protocolo. Em quadros clínicos sugestivos de sub-oclusão crônica associado à desnutrição significativa, deve-se solicitar avaliação cirúrgica deverá.

8.4 TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO DA DC EM REMISSÃO APÓS TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DE INDUÇÃO

Para pacientes que tenham obtido remissão, deve-se considerar o tratamento de manutenção. É improvável que um paciente que tenha necessitado de corticosteroide para induzir a remissão permaneça assintomático por mais de um ano sem tratamento de manutenção. Para a prevenção de recorrências, pode-se iniciar com azatioprina (2,0-2,5 mg/kg/dia). Em pacientes com remissão induzida farmacologicamente, a azatioprina foi, em meta-análise de sete ECR, superior a placebo (RR=1,19; IC

95%=1,05–1,34; número necessário tratar (NNT)=9) e, em um ECR, se mostrou superior a budesonida (RR=1,65; IC 95%=1,13–2,42; NNT=4) para manutenção de remissão (IADC<150 pontos) (53).

Inexiste benefício da manutenção de sulfassalazina ou mesalazina como profilaxia de recorrência após remissão clínica (54–56). Para prevenção de recorrência em 12 meses, os aminossalicilatos não foram superiores a placebo, segundo meta-análise de onze ECR envolvendo, ao todo, mais de 2 mil pacientes: RR=0,98 (IC 95%: 0,91–1,07) (57).

Corticosteroides não devem ser usados como terapia de manutenção. Para os pacientes que entraram em remissão com o uso de metotrexato, pode-se manter este fármaco (44,58). O metotrexato intramuscular (IM), mas não por via oral, foi superior a placebo em um ECR com 76 pacientes (RR=1,67; IC 95%=1,05–2,67; NNT=4) (44).

A azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia) ou o metotrexato IM (15 a 25 mg/semana) em monoterapia podem ser considerados para a manutenção de pacientes com remissão induzida por terapia anti-TNF (59,60). Em caso de falha na manutenção da remissão, caracterizada por progressão de sintomas e recorrências apesar do uso de azatioprina ou metotrexato, recomenda-se utilizar 5 mg/kg de infliximabe a cada 8 semanas, 40 mg de adalimumabe a cada 2 semanas, ou 400 mg de certolizumabe pegol a cada 4 semanas até a falha (incluindo necessidade de cirurgia), sendo reavaliado sua manutenção a cada 12 meses, considerando a remissão, riscos de efeitos adversos associados à manutenção do tratamento e riscos de recaídas associados à interrupção do tratamento (15,17,61). É possível diminuir o intervalo de administração de infliximabe 5 mg/kg para cada 6 ou 4 semanas, a partir da semana 14 de tratamento, no caso de resposta parcial ou perda de resposta a este agente (62). Também é possível diminuir o intervalo de adalimumabe 40 mg para administração semanal em caso de resposta parcial ou perda de resposta a partir da semana 4 de tratamento (63).

Para a manutenção de remissão (IADC<150 pontos) em pacientes virgens de imunobiológicos, infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol são mais eficazes que placebo, com NNTs de 5, 4 e 5, respectivamente (48). Apesar de não haver na literatura comparações diretas entre os agentes, não parece haver superioridade de um anti-TNF sobre outro (48). Entretanto, simulação de Monte Carlo por Cadeia de Markov identificou o adalimumabe como o agente provavelmente mais eficaz das três opções (49). Dois ECR de fase III compararam adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas versus adalimumabe 40 mg semanal: ambos revelaram resultados idênticos no que tange a manutenção de remissão. Logo, é preferível manter adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas (64,65).

Um ensaio clínico mostrou maior eficácia na manutenção de remissão clínica com tratamento combinado (infiximabe + azatioprina) do que com cada um em monoterapia. Por outro lado, possível somação de efeitos adversos, incluindo infecções e risco de neoplasias, deve ser considerada ao se indicar a associação de azatioprina com anti-TNF. Inexiste comprovação de benefício com a associação de metotrexato à terapia anti-TNF, não sendo tal combinação recomendada (16,17,66,67).

Entre pacientes que atingiram remissão clínica com vedolizumabe, o tratamento de manutenção com vedolizumabe 300 mg, IV, a cada 8 semanas foi superior a placebo para sustentar IADC ≤ 150 após 52 semanas: RR 1,81 (IC95%: 1,26–2,59); NNT=6. O mesmo ocorreu para manutenção de remissão livre de corticosteroides: RR 2,03 (IC95%: 1,31–3,13); NNT=7. Em análise de subgrupo, os pacientes com história de falha a anti-TNF se beneficiaram na manutenção de remissão e de resposta clínica (51). Contudo, como o único ECR que avaliou a eficácia da terapia de manutenção com vedolizumabe tinha como premissa a resposta ao tratamento de indução com esse agente e apenas 53% (461/873) dos tratados com o anti-integrina alcançaram IADC ≤ 150 , é provável que esse ECR tenha incorrido em incontornável viés de susceptibilidade. Ademais, o vedolizumabe apresentou maior incidência de efeitos adversos graves: RR 1,60 (1,19–2,14); NNT=11. Logo, não se recomenda neste Protocolo este medicamento para o tratamento de manutenção da DC moderada a grave.

8.5 TRATAMENTO DA DC EM REMISSÃO APÓS TRATAMENTO CIRÚRGICO

Recorrência pós-operatória pode incidir de 28% a 45% em 5 anos (68). Tabagismo, cirurgia prévia, ausência de tratamento profilático, doença penetrante, localização perianal, granulomas à peça cirúrgica e inflamação do plexo mioentérico são preditores de recorrência pós-operatória (68). Tratamento profilático está indicado para pacientes com ressecção ileocolônica e pelo menos um fator de risco para recorrência (68). Prevenção de recorrência deve ser feita com azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia) (68,69). A terapia anti-TNF não foi adequadamente comparada a tiopurinas em ECR bem-delineados (69,70).

8.6 TRATAMENTO DA DC COMPLICADA POR FÍSTULAS

Fístulas perianais simples (i.e. superficiais ou interesfincterianas) assintomáticas não requerem tratamento específico (68). Complicações supurativas requerem drenagem cirúrgica, assim como os abscessos perianais e perirretais (68). Complicações perianais não supurativas usualmente respondem a metronidazol (20 mg/kg/dia divididos em 3 administrações diárias) com ou sem ciprofloxacino (500 mg a cada 12 horas). O uso de azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia) não foi formalmente avaliado em estudos

controlados, mas uma série de estudos não controlados indicou eficácia a longo prazo (1), podendo ser utilizada. Não há indicação para o uso de terapia anti-TNF no tratamento de fístulas perianais simples (9), as quais usualmente respondem a tratamento cirúrgico local, que deve ser realizado quando a doença inflamatória intraluminal estiver controlada (71).

Para o tratamento de fístulas perianais complexas (i.e., trans-, supra- ou extraesfincteriana), a terapia anti-TNF está indicada após a adequada exclusão de sepse concomitante (68,72). Infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e, após, 5 mg/kg a cada 8 semanas, podendo aumentar para 10 mg/kg a cada 8 semanas em caso de perda de resposta a partir da semana 22 de tratamento (33)) ou adalimumabe (160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2 e, após, 40 mg a cada 2 semanas(64,73,74)) são a primeira linha de tratamento, mas com preferência para o infliximabe por ter evidências mais robustas de eficácia (68). O adalimumabe combinado a ciprofloxacino é superior à monoterapia com adalimumabe segundo um ECR (74). Casos refratários devem ser tratados cirurgicamente (68). Inexiste ECR que tenha avaliado a eficácia de anti-TNF para o tratamento de fístulas enterocutâneas, enteroentéricas, enterovesicais, ou enteroginecológicas (68).

8.7 FÁRMACOS E ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

- Sulfassalazina: comprimido de 500 mg
 - 2 a 4 comprimidos, VO, 8/8 horas, após as refeições.
- Mesalazina: comprimido de 400, 500 e 800 mg
 - 4 g/dia, VO, divididos de 6/6, 8/8 ou 12/12 horas.
- Hidrocortisona: solução injetável de 100 e 500 mg
 - 100 mg, infusão intermitente IV, de 8/8 horas.
- Prednisona: comprimido de 5 e 20 mg
 - 1 mg/kg/dia, VO, de 24/24 horas, após as refeições.
- Metilprednisolona: solução injetável 500 mg
 - 1 mg/kg/dia, em bolus IV com concentração máxima de 125 mg/ml, dividido de 6/6 horas.
- Metronidazol: comprimido de 250 e 400 mg
 - 20 mg/kg/dia, VO, divididos de 8/8 horas, após as refeições.
- Ciprofloxacino: comprimido de 500 mg
 - 1 comprimido, VO, de 12/12 horas, após as refeições e longe de antiácidos.

- Azatioprina: comprimido de 50 mg
 - 2,0 a 2,5 mg/kg/dia, VO, de 24/24 horas, após as refeições.
- Metotrexato: solução injetável de 50 mg
 - Tratamento de indução de remissão:
 - 25 mg/semana, IM, de 7/7 dias.
 - Tratamento de manutenção de remissão:
 - 12,5 a 25 mg/semana, IM, de 7/7 dias.
- Infliximabe: frasco-ampola com 100 mg
 - Infusão IV em pelo menos 120 minutos.
 - Tratamento de indução e manutenção de remissão:
 - 5 mg/kg/semana nas semanas 0, 2, 6, e a cada oito semanas após; é possível diminuir o intervalo de administração para infliximabe 5 mg/kg a cada seis ou quatro semanas, a partir da semana 14 de tratamento, se houver resposta parcial ou perda de resposta.
 - Tratamento de DC complicada por fístula perianal complexa:
 - 5 mg/kg/semana nas semanas 0, 2, 6, e a cada oito semanas após; é possível aumentar para 10 mg/kg a cada oito semanas em caso de perda de resposta a partir da semana 22 de tratamento.
- Adalimumabe: seringa pré-preenchida com 40 mg
 - Injeção subcutânea (SC) no abdome inferior ou coxa.
 - Tratamento de indução e manutenção de remissão e de DC complicada por fístula perianal complexa para adultos e crianças com peso maior ou igual a 40 kg:
 - 160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2 e, após, 40 mg a cada duas semanas; é possível diminuir o intervalo de administração para adalimumabe 40 mg semanal, a partir da semana 4 de tratamento, se houver resposta parcial ou perda de resposta.
 - Tratamento de indução e manutenção de remissão e de DC complicada por fístula perianal complexa para crianças com peso menor que 40 kg:
 - 80 mg na semana 0, 40 mg na semana 2 e, após, 10 a 20 mg a cada duas semanas.
- Certolizumabe pegol: seringa pré-preenchida com 200 mg

- Injeção SC no abdome inferior ou coxas; administrar cada seringa de 200 mg em sítios distintos.
- Tratamento de indução e manutenção de remissão:
 - 400 mg nas semanas 0, 2, 4, e a cada quatro semanas após.
- Alopurinol: comprimidos de 100 e 300 mg
 - 100 mg/dia, VO, 24/24 horas, após as refeições.

8.8 TEMPO DE TRATAMENTO

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

A terapia de manutenção com azatioprina deve ser mantida pelo tempo necessário, de acordo com a evolução e a resposta clínica. Discute-se o aumento de risco de linfoma não Hodgkin em pacientes em uso de azatioprina, contudo o risco parece ser pequeno e compensado pelos benefícios de manter-se a DC em remissão. A maior parte dos autores concorda que ela pode ser usada por períodos superiores a 4 anos, se o uso for apropriadamente monitorizado (16,75). Durante o tratamento de manutenção, a azatioprina pode ser suspensa na ausência de sinais objetivos de inflamação, mas deve-se pesar o risco de recorrência da doença estimado em 21% em 18 meses após a suspensão (8). Não está estabelecida a duração máxima para o tratamento com metotrexato, devendo o tempo ser decidido com base na evolução clínica de cada paciente (8).

No tratamento da fase aguda, a terapia anti-TNF deve ser suspensa se não houver resposta após 2 doses (redução de pelo menos 3 pontos no IHB). Em pacientes com fístulas, deve-se suspender o anti-TNF se não houver resposta após 3 doses (17). Em pacientes em uso de anti-TNF para manutenção, a terapia deve ser utilizada até a falha e seu uso reavaliado a cada 12 meses. Pode-se manter o uso de azatioprina após a suspensão dos anti-TNF (8). A terapia com anti-TNF pode ser mantida se houver clara evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação ou por achados endoscópicos, devendo ser a continuidade do tratamento reavaliada a cada 12 meses. Pacientes em tratamento de manutenção que tiverem perda de resposta podem mudar de agente anti-TNF (8). Após 12 meses de tratamento com anti-TNF, pacientes que apresentarem remissão clínica e endoscópica (cicatrização da mucosa/ausência de ulcerações) podem ter o anti-TNF suspenso e passar para o tratamento de manutenção com azatioprina. Segundo meta-análise de estudos observacionais, o risco de recorrência da doença 6 e 12 meses após a suspensão de anti-TNF em pacientes que atingiram

remissão clínica e endoscópica é de 18% e 26%, respectivamente, versus 61% e 42% naqueles que atingiram apenas remissão clínica (76). Um anti-TNF pode ser reiniciado em caso de recorrência. O uso prolongado de anti-TNF parece aumentar o risco de melanoma (8).

8.9 BENEFÍCIOS ESPERADOS

Em pacientes com doença ativa, o desfecho esperado é remissão dos sintomas, definida como IHB igual ou inferior a 4 ou IADC menor que 150, e manutenção desse estado por pelo menos 6 meses.

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

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

A longo prazo, pode-se esperar redução das taxas de hospitalização e necessidade de cirurgia para tratamento da DC em caso de pacientes tratados com infliximabe. Há também evidência de redução da necessidade de cirurgia para usuários de adalimumabe conforme demonstrado em meta-análise em rede (77).

9. MONITORIZAÇÃO

Não está definido se para indivíduos com DC deve-se proceder ao rastreamento e vigilância para câncer de cólon diferentes dos oferecidos à população geral, apesar do risco aumentado para neoplasia colônica em pacientes com doença colônica extensa (7,8). Por tais motivos, o acompanhamento regular da atividade da doença por métodos endoscópicos é facultativo se o paciente não estiver em uso de agente anti-TNF. A cada 6 meses, o IHB deve ser reavaliado, assim como sempre que um fármaco estiver sendo iniciado, reiniciado ou tendo sua dose alterada.

Antes do início da administração de sulfassalazina e mesalazina, devem-se realizar hemograma, exame qualitativo de urina (EQU ou urina tipo I) e dosagem de creatinina sérica. Pacientes com doença renal pré-existente ou em uso de outros fármacos nefrotóxicos devem ter a função renal monitorizada durante o tratamento. Hemograma, EQU e dosagem de creatinina sérica devem ser repetidos a cada 4 meses (16).

Pacientes que estiverem recebendo metronidazol não devem consumir álcool até 3 dias após a interrupção do fármaco (12). A terapia prolongada pode ocasionar o desenvolvimento de neuropatia

periférica, que, se presente, indica a suspensão imediata do fármaco. Deve-se realizar exame físico periódico para detectar anormalidades sugestivas de neuropatia.

Para pacientes que utilizarem corticosteroide, recomendam-se dosagens de potássio, sódio e glicemia de jejum, repetidas periodicamente conforme critério médico. Deve-se também aferir periodicamente a pressão arterial e realizar avaliação oftalmológica e detecção de osteoporose (12,17).

Durante o período de uso de azatioprina, recomenda-se a realização de hemograma completo semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente e quando houver mudança de dose. Também deve ser realizado controle de testes hepáticos a cada 3 meses. O tratamento deve ser interrompido caso o paciente apresente quadro clínico de pancreatite aguda. Pelo risco de câncer não melanótico de pele, recomenda-se avaliação anual com dermatologista (12,17).

Durante o período de uso de metotrexato, recomendam-se realização de hemograma, contagem de plaquetas mensalmente e dosagem dos níveis séricos de ALT, AST, fosfatase alcalina e creatinina sérica a cada 2 meses, ou conforme necessidade clínica. Recomenda-se ainda considerar biópsia hepática para os pacientes que utilizarem dose cumulativa entre 1.000 mg e 1.500 mg. A administração concomitante de ácido fólico reduz a incidência de hemocitopenias, estomatites e outros sintomas digestivos sem comprometer sua eficácia. Pacientes que estiverem recebendo metotrexato devem evitar consumo de álcool, exposição solar excessiva e uso de medicamentos anti-inflamatórios não hormonais (12).

Durante a infusão de infliximabe, os pacientes devem ser monitorizados em ambiente equipado para tratamento de reações anafiláticas. Os sinais vitais devem ser verificados a cada 10 minutos se os pacientes apresentarem algum sintoma e a infusão interrompida caso não haja melhora dos sintomas com a terapêutica instituída (corticoesteroide e antialérgico). Antes do tratamento, recomenda-se a realização de radiografia de tórax e prova de Mantoux, que deverá ser negativa ou com área de endurecimento inferior a 5 mm. Caso haja reação positiva (superior a 5 mm) ou exame radiológico com suspeita de lesão residual ou ativa de tuberculose, os pacientes deverão ser encaminhados para tratamento ou profilaxia dessa doença, conforme as normas estabelecidas pelo Ministério da Saúde. Provas de função hepática devem ser realizadas antes de cada dose, e o medicamento suspenso se as aminotransferases/transaminases (ALT/TGP e AST/TGO) estiverem mais de 5 vezes acima do limite superior da normalidade (17). Os pacientes devem ser monitorizados e orientados a procurar atendimento na eventualidade de surgimento de sinais de doença infecciosa de qualquer natureza. Esses pacientes não devem receber vacinas com vírus atenuados.

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

Candidatos a certolizumabe pegol devem passar pelos mesmos procedimentos de exclusão de tuberculose a que são submetidos pacientes candidatos aos demais anti-TNF. O certolizumabe pegol é fármaco geralmente bem tolerado. Em ECR, os efeitos adversos mais comuns são cefaleia, náusea e dor abdominal (78,79). Todos os representantes da classe de anti-TNF são equivalentes em relação ao seu perfil de segurança conforme resultados de revisão sistemática com meta-análise em rede. Contudo, o adalimumabe é provavelmente o agente mais seguro na fase de manutenção (79).

10. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

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

11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

Pacientes com diagnóstico de doença de Crohn devem ser atendidos em serviço especializado multidisciplinar que conte com médico gastroenterologista ou proctologista, para avaliação, tratamento e acompanhamento dos pacientes e administração de infliximabe, certolizumabe pegol ou de adalimumabe.

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

A prescrição de biológicos dependerá da disponibilidade desses medicamentos no âmbito da Assistência Farmacêutica do SUS.

12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

13. REFERÊNCIAS

1. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. fevereiro de 2009;104(2):465-483; quiz 464, 484.
2. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR de C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *ArqGastroenterol*. março de 2009;46(1):20–5.
3. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet Lond Engl*. 8 de março de 1980;1 (8167):514.
4. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *ClinGastroenterolHepatol Off ClinPract J Am Gastroenterol Assoc*. abril de 2010;8(4):357–63.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. fevereiro de 2002;122(2):512–30.
6. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. março de 2006;55 Suppl 1:i1-15.
7. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. dezembro de 2013;7(12):982–1018.
8. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J CrohnsColitis*. janeiro de 2017;11(1):3–25.
9. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*. março de 2006;55 Suppl 1:i36-58.

10. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. outubro de 2014;8(10):1179–207.
11. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*. março de 2016;150(3):734–757.e1.
12. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook with international trade names index. Ohio (Estados Unidos): Lexicomp; 2009.
13. Shihab Z, Yeomans ND, De Cruz P. Anti-Tumour Necrosis Factor α Therapies and Inflammatory Bowel Disease Pregnancy Outcomes: A Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. agosto de 2016;10(8):979–88.
14. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *ClinGastroenterolHepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. março de 2013;11(3):286–292; quiz e24.
15. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Certolizumabe pegol para o tratamento de doença de Crohn moderada a grave [Internet]. 2017 [citado 4 de junho de 2017]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Certolizumabe_DCrohn_final.pdf
16. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. março de 2006;55 Suppl 1:i16-35.
17. 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*. fevereiro de 2010;4(1):28–62.
18. Lev-Tzion R, Griffiths AM, Leder O, Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2((Lev-Tzion R.; Griffiths A.M.; Leder O.; Turner D.)):CD006320.
19. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 21 de janeiro de 2009;(1):CD006320.

20. Shen J, Ran HZ, Yin MH, Zhou TX, Xiao DS. Meta-analysis: the effect and adverse events of Lactobacilli versus placebo in maintenance therapy for Crohn disease. *Intern Med J.* fevereiro de 2009;39(2):103–9.
21. Akobeng AK, Stokkers PC. Thalidomide and thalidomide analogues for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 de abril de 2009;(2):CD007351.
22. Srinivasan R, Akobeng AK. Thalidomide and thalidomide analogues for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 de abril de 2009;(2):CD007350.
23. Borgaonkar M, MacIntosh D, Fardy J, Simms L. Anti-tuberculous therapy for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000299.
24. McDonald JWD, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, Macdonald JK. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 de abril de 2005;(2):CD000297.
25. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PP. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis.* dezembro de 2008;23(12):1213–21.
26. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol.* outubro de 2009;65(10):963–70.
27. 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 Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* agosto de 2009;7(8):874–81.
28. Collins PD, Mpofo C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 de abril de 2006;(2):CD000279.
29. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Beckett JM, Best WR, Kern F, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology.* outubro de 1979;77(4 Pt 2):847–69.
30. 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.* fevereiro de 1984;86(2):249–66.

31. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. abril de 2011;106(4):590–599; quiz 600.
32. Lim W-C, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 3 de julho de 2016;7:CD008870.
33. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 26 de fevereiro de 2004;350(9):876–85.
34. Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *ClinGastroenterolHepatol Off ClinPract J Am Gastroenterol Assoc*. maio de 2004;2(5):379–88.
35. Lim W-C, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. In: The Cochrane Collaboration, organizador. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [citado 8 de abril de 2017]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008870.pub2>
36. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 7 de outubro de 2009;(4):CD000545.
37. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 21 de janeiro de 2009;(1):CD000067.
38. Chatu S, Subramanian V, Saxena S, Pollok RCG. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. janeiro de 2014;109(1):23–34; quiz 35.
39. Kiszka-Kanowitz M, Theede K, Mertz-Nielsen A. Randomized clinical trial: a pilot study comparing efficacy of low-dose azathioprine and allopurinol to azathioprine on clinical outcomes in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(12):1470–5.
40. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Lim WC, Reddy SI, Cao D, et al. Allopurinol safely and effectively optimizes tioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine. *AlimentPharmacolTher*. 1º de setembro de 2005;22(5):441–6.
41. Bradford K, Shih DQ. Optimizing 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 7 de outubro de 2011;17(37):4166–73.

42. Ansari A, Patel N, Sanderson J, O'Donohue J, Duley JA, Florin THJ. Low-dose azathioprine or mercaptopurine in combination with allopurinol can bypass many adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* março de 2010;31(6):640–7.
43. McDonald JWD, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 de agosto de 2014;(8):CD003459.
44. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 26 de agosto de 2014;(8):CD006884.
45. Alfidhli A a. F, McDonald JWD, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 25 de janeiro de 2005;(1):CD003459.
46. McDonald JWD, Tsoulis DJ, Macdonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 12 de dezembro de 2012;12:CD003459.
47. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel J-F, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 19 de junho de 2007;146(12):829–38.
48. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* dezembro de 2014;89(12):1621–35.
49. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* junho de 2014;39(12):1349–62.
50. Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 26 de outubro de 2016;10:CD000545.
51. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 22 de agosto de 2013;369(8):711–21.
52. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel J-F, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology.* setembro de 2014;147(3):618–627.e3.

53. 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*. 30 de outubro de 2015;(10):CD000067.
54. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 25 de janeiro de 2005;(1):CD003715.
55. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar J-P, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. abril de 2011;106(4):617–29.
56. 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*. abril de 2011;106(4):630–42.
57. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 28 de setembro de 2016;9:CD003715.
58. Patel V, Macdonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 7 de outubro de 2009;(4):CD006884.
59. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. In: The Cochrane Collaboration, organizador. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [citado 8 de abril de 2017]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000067.pub3>
60. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. In: The Cochrane Collaboration, organizador. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [citado 8 de abril de 2017]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006884.pub3>
61. Da W, Zhu J, Wang L, Lu Y. Adalimumab for Crohn's disease after infliximab treatment failure: a systematic review. *Eur J GastroenterolHepatol*. agosto de 2013;25(8):885–91.
62. VandeCastele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compennolle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. junho de 2015;148(7):1320–1329.e3.

63. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. abril de 2011;106(4):674–84.
64. Colombel J-F, 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*. janeiro de 2007;132(1):52–65.
65. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. setembro de 2007;56(9):1232–9.
66. 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*. 15 de abril de 2010;362(15):1383–95.
67. Feagan BG, McDonald JWD, 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*. março de 2014;146(3):681–688.e1.
68. 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*. fevereiro de 2017;11(2):135–49.
69. 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*. 1º de agosto de 2014;(8):CD010233.
70. Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 7 de outubro de 2009;(4):CD006873.
71. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RCG, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1º de maio de 2003;17(9):1145–51.
72. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 26 de fevereiro de 2004;350(9):876–85.
73. Colombel J-F, 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*. julho de 2009;58(7):940–8.

74. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, Oldenburg B, Hommes DW, Pierik M, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). *Gut*. fevereiro de 2014;63(2):292–9.
75. 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*. julho de 2011;56(7):1929–36.
76. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The risk of relapse after Anti-TNF discontinuation in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):632–47.
77. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(1):3–13.
78. Sandborn WJ, Schreiber S, Feagan BG, Rutgeerts P, Younes ZH, Bloomfield R, et al. Certolizumabpegol for active Crohn's disease: a placebo-controlled, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. agosto de 2011;9(8):670–678.e3.
79. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis. *Pharmacol Rep*. 2016;68(6):1237–43.
80. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas [Internet]. 2º ed. Vol. 2. Brasília, DF; 2010. 372 p. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/13-cgceaf/11646-pcdt>

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

SULFASSALAZINA, MESALAZINA, AZATIOPRINA, METOTREXATO, INFLIXIMABE, ADALIMUMABE, CERTOLIZUMABE PEGOL E METILPREDNISOLONA.

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

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

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

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

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

- sulfassalazina, mesalazina, adalimumabe, infliximabe e certolizumabe pegol: risco na gravidez é improvável; estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos;
- azatioprina e metilprednisolona: há evidências de riscos ao feto com o uso, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos;
- metotrexato: medicamento classificado na gestação como fator de risco X (seu uso é contraindicado em gestantes ou em mulheres que planejam engravidar);
- **efeitos adversos mais comuns da sulfassalazina:** dores de cabeça, reações alérgicas (dores nas juntas, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, dores abdominais, náusea, vômitos, perda de apetite, diarreia; efeitos adversos mais raros: diminuição do número dos glóbulos brancos no sangue, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplástica), anemia por aumento da destruição dos glóbulos vermelhos do sangue (anemia hemolítica), diminuição do número de plaquetas no sangue (aumento dos riscos de sangramento), piora dos sintomas da retocolite ulcerativa, problemas no fígado, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite intersticial), dor nas juntas, dificuldade para engolir, cansaço associado à formação de bolhas e à perda de pele e de mucosa (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e desenvolvimento de sintomas semelhantes aos do lúpus eritematoso sistêmico (ou seja, bolhas na pele, dor no peito, mal-estar, erupções cutâneas, falta de ar e coceira);
- **efeitos adversos da mesalazina:** dores de cabeça, reações alérgicas (dores nas juntas, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, queda de cabelo, dores abdominais, náusea, vômitos, perda de apetite, diarreia, diarreia com sangue, tonturas, rinite, cansaço ou fraqueza; efeitos adversos mais raros: hepatite medicamentosa, pancreatite e pericardite;
- **efeitos adversos da azatioprina:** diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado e no pâncreas, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos, falta de ar, pressão baixa, problemas nos pulmões, reações de hipersensibilidade e diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções; pode causar câncer em animais e, provavelmente, tenha o mesmo efeito na espécie humana;
- **efeitos adversos do metotrexato:** convulsões, confusão mental, febre, calafrios, sonolência, queda de cabelo, espinhas e furúnculos, alergias de pele, sensibilidade à luz, alterações da pigmentação da pele, formação de bolhas e perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de

Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), náusea, vômitos, perda de apetite, inflamação na boca, úlceras de trato gastrointestinal, problemas no fígado, diminuição das células brancas do sangue e das plaquetas, problemas nos rins, problemas nos pulmões, diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções;

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

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

- **efeitos adversos do certolizumabe pegol:** os efeitos adversos mais comuns observados foram infecção respiratória superior, infecções no trato urinário e artralgia. As reações adversas mais graves foram infecções graves, neoplasias malignas e insuficiência cardíaca.

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

- contra-indicação em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;

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

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

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

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

() sulfassalazina

() mesalazina

() azatioprina

- metotrexato
- infliximabe
- adalimumabe
- certolizumabe pegol
- metilprednisolona

Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
<hr style="width: 50%; margin: auto;"/> Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
<hr style="width: 50%; margin: auto;"/> Assinatura e carimbo do médico Data: _____		

Nota 1: A prescrição de biológicos dependerá da disponibilidade desses medicamentos no âmbito da Assistência Farmacêutica do SUS.

Nota 2: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Nota 3: O seguinte medicamento integra o procedimento hospitalar da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS: 06.03.01.001-6 Metilprednisolona 500 mg injetável (por ampola).

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

APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA

1 LEVANTAMENTO DE INFORMAÇÕES PARA PLANEJAMENTO DA REUNIÃO DE ESCOPO COM OS ESPECIALISTAS

1.1 Tecnologias disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da doença de Crohn:

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), Sistema de gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais do SUS (SIGTAP) e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença de Crohn do Ministério da Saúde vigente para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- O tratamento no SUS é orientado pelo PCDT da Crohn, conforme o Anexo da Portaria SAS/MS nº 966, de 02 de outubro de 2014;

- Os medicamentos atualmente disponíveis são: sulfassalazina, mesalazina, hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, metronidazol, ciprofloxacino, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, alopurinol, infliximabe e adalimumabe;

- O certolizumabe pegol foi incorporado em janeiro/2017 para tratamento da doença de Crohn, conforme o Relatório disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Certolizumabe_DCrohn_final.pdf.

1.2 Levantamento de questionamentos provenientes da consulta pública realizada pelo Ministério da Saúde:

- Atualização da indicação de adalimumabe na pediatria;
- otimização das doses dos anti-TNF;
- inclusão do certolizumabe pegol;

- inclusão do vedolizumabe; e
- outros.

2 BUSCAS NA LITERATURA PARA ATUALIZAÇÃO DO PCDT

Sendo assim, foi estabelecido que o protocolo destina-se a pacientes com doença de Crohn leve, moderada, grave e fulminante em adultos e crianças, ambos os sexos e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas a partir da data da busca do PCDT vigente e incorporar as recomendações referentes ao uso do certolizumabe pegol, já avaliado pela CONITEC, conforme relatório de recomendação.

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente, de 2014, foi realizada busca na literatura sobre intervenções terapêuticas baseadas em evidências definida pela pergunta PICO descrita no Quadro 1.

Quadro 1 - Pergunta PICO

População	Pacientes com doença de Crohn leve a moderada, moderada a grave e fulminante
Intervenção	Tratamento clínico
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Segurança e eficácia medida por desfechos clínicos: efeitos/eventos adversos, remissão clínica, resposta clínica, hospitalização e necessidade de cirurgia

As estratégias de busca utilizadas encontram-se no Quadro 2:

Quadro 2 - Buscas sobre intervenções terapêuticas - revisões sistemáticas e meta-análises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
PubMed Data da busca: 31/03/2017	"crohn disease"[MeSH Terms] AND "therapeutics"[MeSH Terms] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND ("2014/07/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]))"	116	10 Selecionados Foram selecionados ECR individuais (para VDZ) ou as revisões sistemáticas de ECR mais recentes (demais intervenções), publicadas a partir de julho de 2014, que tivessem avaliado desfechos clínicos de eficácia ou segurança. Revisões sistemáticas mais antigas

			foram consideradas desatualizadas e não foram selecionadas. ECR individuais já incorporados nas revisões foram considerados redundantes e não foram selecionados.
Embase Data da busca: 31/03/2017	“crohn disease'/exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [1-7-2014]/sd”	801	11 Selecionados Foram selecionados ECR individuais (para VDZ) ou as revisões sistemáticas de ECR mais recentes (demais intervenções), publicadas a partir de julho de 2014, que tivessem avaliado desfechos clínicos de eficácia ou segurança. Revisões sistemáticas mais antigas foram consideradas desatualizadas e não foram selecionadas. ECR individuais já incorporados nas revisões foram considerados redundantes e não foram selecionados.
Cochrane Library Data da busca: 31/03/2017	Crohn disease (filtro: “reviews”)	39	7 Selecionados Foram selecionadas as revisões sistemáticas de ECR mais recentes, publicadas a partir de julho de 2014, que tivessem avaliado desfechos clínicos de eficácia ou segurança. Revisões sistemáticas mais antigas foram consideradas desatualizadas e não foram selecionadas.

Foram selecionados ECR individuais ou revisões sistemáticas de ECR mais recentes (demais intervenções), publicados a partir de julho de 2014, que tivessem avaliado desfechos clínicos de eficácia ou segurança. Revisões sistemáticas mais antigas foram consideradas desatualizadas e não foram selecionadas. ECR já incorporados nas revisões foram considerados redundantes e não foram

selecionados.

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

Foram selecionados 13 novos estudos e adicionados aos artigos incluídos na última edição deste PCDT (Portaria SAS/MS nº 966 - 02/10/2014) (80). Dez deles (32,43,44,50–53,57,69,77) foram encontrados tanto do PubMed quanto no Embase, sendo que sete(32,43,44,50,53,57,69) eram revisões sistemáticas também encontradas na Cochrane Library. Um estudo foi encontrado somente na busca realizada no Embase (79). Diretrizes e consensos recentemente publicados foram encontrados por meio de busca não sistemática e incorporados ao PCDT (7,8,10,11,68). Algumas referências citadas nessas diretrizes foram selecionadas (74,76). Em consonância com Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) publicado em janeiro de 2017 (15), trabalhos citados no relatório que estudaram a eficácia de certolizumabepegol também foram considerados para o atual PCDT (48,49). Dois ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e segurança de vedolizumabe foram incluídos apesar de o fármaco não constar no Elenco de Medicamentos do CEAF e não ter sido ainda avaliado pela CONITEC (51,52).

Após a Consulta Pública, mais 2 estudos foram adicionados (62,63).

As tabelas de 1A a 6A especificam os autores, delineamentos, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para os diversos medicamentos incluídos neste Protocolo.

INDUÇÃO DE REMISSÃO EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN LEVE A MODERADA

Tabela 1A - Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para 5-ASA e CCS.

Autor Ano	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Comentários	Análise de eficácia			Análise de segurança						
							Desfecho	Desfecho	Desfecho	Desfecho						
							Comparação	Eficácia	GRADE	Tratamento vs. controle						
							Grupo tratamento (n/N)	RR (IC 95%)		RR (IC 95%)						
							vs.	NNT		n; NNH;						
							Grupo controle (n/N)	I ²		I ²						
							n° ECR									
Lim 2016(32)	RS com meta-análise de ECR	Adultos com DC ativa leve a moderada	5-ASA	Placebo ou CCS	Primário: • IADC <150	<ul style="list-style-type: none"> Análise de dados secundários publicados Redução 	IADC <150			Suspensão por EA						
							Sulfassalazina (55/128)	1,38 (1,01–1,89);	Moderado	0,35 (0,01–8,38);						
							vs.	NNT=9		n=151; NNH=NSA						
							Placebo (42/135)	I ² =NS		I ² =NSA						
							2 ECR									
							Sulfassalazina (55/128)	0,68 (0,51–0,91);	Moderado	0,72 (0,33–1,59)						
vs.	NNT=6		n=260; NNH=NSA													
CCS (79/132)	I ² =34%		I ² =0%													
2 ECR																
relato seletivo																
• 2 ECR sem cegamento																
2 ECR																
Sulfassalazina (27/44)							0,64 (0,47–0,86);	Moderado	0,52 (0,05–5,55)							
vs.							NNT=4		n=110; NNH=NSA							
Sulfassalazina+CCS (44/56)							I ² =NSA		I ² =NSA							
1 ECR																
Redução da média do IADC							Suspensão por EA									
Mesalazina 4 g/dia (304)							-15,5 (-35,0–0,1);	Baixo	0,64 (0,30–1,37)							
vs.							NNT=NSA		n=155; NNH=NSA							
Placebo (311)							I ² =54%		I ² =NSA							
3 ECR																

5-ASA: 5-aminossalicilato (mesalazina) e sulfassalazina; CCS: corticoesteróide; RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; n/N: numerador/denominador para o desfecho; RR: risco relativo; n: tamanho da amostra; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; EA: evento adverso; NNT: número necessário tratar; NSA: não se aplica; I²: índice de heterogeneidade; I²=NS: heterogeneidade não significativa (Q de Cochran P>0,05); NNH: *number needed to harm*.

INDUÇÃO DE REMISSÃO EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN MODERADA A GRAVE

Tabela 2A - Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para AZA, MTX, IFX, ADA e CZP.

Autor Ano	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Comentários	Análise de eficácia			Análise de segurança
							Desfecho	Desfecho	Desfecho	Desfecho
							Comparação	Eficácia [#]	GRADE	Tratamento vs. controle
							Grupo tratamento (n/N)	RR (IC 95%)		RR (IC 95%)
							vs.	NNT		n; NNH
							Grupo controle (n/N)	I ²		I ²
							n° ECR			
Chande	RS com meta-	Adultos	AZA, 6-MP, ou	Placebo, IFX,	Primário:		IADC <150 ou IHB ≤3			Suspensão por EA

2016(50)	análise de ECR	ambulatoriais com DC ativa moderada a grave por critérios	AZA+IFX	MTX, ou 5-ASA	<ul style="list-style-type: none"> • IADC <150 • IHB ≤3 • Outras 	<ul style="list-style-type: none"> • Análise de dados secundários publicados 	<hr/> AZA (86/165) vs. Placebo (62/157) 4 ECR <hr/>	1,24 (0,94–1,64) NNT=NSA P=NS	Moderado	1,70 (0,94–3,08) n=510; NNH=NSA P=NS
-----------------	----------------	---	---------	---------------	--	---	--	-------------------------------------	----------	--

clínicos,
radiológicos e
endoscópicos
(IADC \geq 150 ou
IHB \geq 7)

definições de
remissão

- 2 ECR sem
cegamento

Secundário:

- Desfecho
composto de
indução de
remissão ou
melhora
clínica
- Remissão
livre de
corticoides

AZA (54/170) vs. IFX (81/169) 1 ECR	0,66 (0,51–0,87) NNT=7 P=NSA	Moderado	1,47 (0,96–2,23) n=324; NNH=NSA I ² =NSA
AZA+IFX (102/169) vs. IFX (81/169) 1 ECR	1,26 (1,03–1,54) NNT=9; P=NSA	Moderado	1,16 (0,75–1,80) n=342; NNH=NSA I ² =NSA
AZA ou 6-MP (41/75) vs. MTX (34/68) 3 ECR	1,13 (0,85–1,49) NNT=NSA P=NS	Baixo	0,78 (0,23–2,71) n=85; NNH=NSA I ² =0%
AZA ou 6-MP (36/75) vs. 5-ASA (29/81) 2 ECR	1,24 (0,80–1,91) NNT=NSA P=79%	Muito baixo	0,98 (0,38–2,54) n=133; NNH=NSA I ² =0%

Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para AZA, MTX, IFX, ADA e CZP (continuação).

Autor Ano	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Comentários	Análise de eficácia			Análise de segurança						
							Desfecho			Desfecho						
							Comparação	Eficácia #	GRADE	Tratamento vs. controle						
							Grupo tratamento (n/N)	RR (IC 95%)		RR (IC 95%)						
							vs.	NNT		n; NNH						
							Grupo controle (n/N)	P ²		P ²						
							n° ECR									
Chande 2016 (50)							Remissão ou melhora clínica			Suspensão por EA						
							AZA ou 6-MP (133/261) vs. Placebo (80/245)	1,53 (1,05–2,22)	Moderado	Vide acima						
							9 ECR	NNT=11 P ² =64%								
							Remissão livre de CCS			Suspensão por EA						
							AZA (51/170) vs. IFX (75/169)	0,68 (0,51–0,90); NNT=8 P=NSA	Moderado	Vide acima						
							1 ECR									
						AZA+IFX (116/194) vs. IFX (91/189)	1,23 (1,02–1,47)	Moderado	Vide acima							
						2 ECR	NNT=9 P ² 50%									
McDonald 2014(43)	RS com meta-análise de ECR	Pacientes com >17 anos com DC ativa (IADC >150) refratária com ou sem uso concomitante de corticoides	MTX VO, MTX IM, ou MTX+IFX	Placebo, 5-ASA, AZA ou 6-MP, ou IFX	Primário: • Falha em entrar em remissão e suspender corticoides	<ul style="list-style-type: none"> • Análise de dados secundários publicados • 3 ECR sem cegamento • Os ECR incluídos diferiam tanto em relação aos participantes, intervenções e desfechos que não foi possível conduzir meta-análise 	Sem remissão/manutenção de corticoides em 16 semanas			Suspensão por EA						
													MTX IM (57/94) vs. Placebo (38/47)	0,75 (0,61–0,93) NNT=5 P=NSA	Moderado	8,00 (1,09–58,51) n=141; NNH=7 P ² =NSA
													MTX VO (16/26) vs. Placebo (14/26)	1,05 (0,79–1,39) NNT=NSA P=NSA	Baixo	3,00 (0,13–70,42) n=52; NNH=NSA P ² =NSA
													MTX VO (16/26) vs. 6-MP (19/32)	1,04 (0,68–1,57) NNT=NSA P=NSA	Baixo	1,23 (0,08–18,74) n=58; NNH=NSA P ² =NSA
													1 ECR			
													Sem remissão/manutenção de corticoides em 30 semanas			Suspensão por EA
													MTX VO (3/15) vs. 5-ASA (6/7)	0,23 (0,08–0,67) NNT=2 P=NSA	Muito baixo	2,50 (0,14–46,14) n=22; NNH=NSA P ² =NSA
													1 ECR			

Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para AZA, MTX, IFX, ADA e CZP (continuação).

Autor Ano	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Comentários	Análise de eficácia			Análise de segurança
							Desfecho			Desfecho
							Comparação	Eficácia #	GRADE	Tratamento vs. controle
							Grupo tratamento (n/N)	RR (IC 95%)		RR (IC 95%)
							vs.	NNT		n; NNH
							Grupo controle (n/N)	I ²		I ²
							n° ECR			
Singh 2014(48)	RS com meta-análise de ECR e meta-análise em rede	Adultos com DC moderada a grave (IADC >200 e <450) e sem história prévia de tratamento com agentes biológicos	IFX, ADA, CZP, NAT, VDZ, ou UST	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo IFX, ADA, CZP, NAT, VDZ, ou UST por comparações indiretas por meio de meta-análise em rede 	Primário: <ul style="list-style-type: none"> • IADC <150 em até 14 semanas (desfecho preferencia) • Redução no IADC ≥100 ou ≥70 	<ul style="list-style-type: none"> • Análise de dados secundários publicados • Comparações indiretas devem ser interpretadas com cautela 	IADC <150 ou redução >100			Nenhuma
							CZP (159/444)	1,31 (1,06–1,65)	Moderado	
							vs.	NNT=12		
							Placebo (123/449)	I ² =0%		
							2 ECR			
							IADC <150 em 4 semanas			Nenhuma
							ADA (55/179)	2,30 (1,27–4,16)	Moderado	
							vs.	NNT=6		
							Placebo (11/84)	I ² =0%		
							2 ECR			
							IADC <150 em 4 e 12 semanas			Nenhuma
							IFX (68/138)	3,11 (0,72–13,45)	Baixo	
							vs.	NNT=NSA		
							Placebo (22/81)	I ² =61%		
2 ECR										
IADC <150 (n/N não relatado) †			Nenhuma							
IFX	6,11 (2,49–18,29)	Baixo								
vs.	NNT=ND									
Placebo	I ² =NSA									
ADA	2,98 (1,12–8,18)	Baixo								
vs.	NNT=ND									
Placebo	I ² =NSA									
CZP	1,48 (0,76–2,93)	Baixo								
vs.	NNT=NSA									
Placebo	I ² =NSA									
ADA	0,49 (0,11–1,85)	Baixo								
vs.	NNT=NSA									
IFX	I ² =NSA									
CZP	0,24 (0,07–0,73)	Baixo								
vs.	NNT=ND									
IFX	I ² =NSA									
CZP	0,50 (0,15–1,62)	Baixo								
vs.	NNT=NSA									
ADA	I ² =NSA									

Autor Ano	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Comentários	Análise de eficácia			Análise de segurança
							Desfecho	Desfecho	Desfecho	Desfecho
							Comparação	Eficácia #	GRADE	Tratamento vs. controle
							Grupo tratamento (n/N)	RR (IC 95%)		RR (IC 95%)
							vs.	NNT		n; NNH
							Grupo controle (n/N)	I ²		I ²
							n° ECR			
Stidham 2014(49)	RS com meta-análise de ECR e meta-análise em rede	Adultos com DC, com ou sem história prévia de tratamento com agentes biológicos, submetidos a tratamento com doses padrão de imunobiológicos	ADA, IFX, ou CZP	• Placebo ADA, IFX, ou CZP por comparações indiretas por meio de meta-análise em rede	Primário: • IADC <150 • Redução no IADC ≥100 ou ≥70	• Análise de dados secundários publicados • Comparações indiretas devem ser interpretadas com cautela	IADC <150 (n/N não relatado) †			Nenhuma
							IFX	1,52 (0,20–17,46)	Baixo	
							vs.	NNT=NSA		
							ADA	I ² =NSA		
							IFX	4,29 (0,65–46,09)	Baixo	
							vs.	NNT=NSA		
							CZP	I ² =NSA		
							ADA	2,93 (1,21–7,75)	Baixo	
							vs.	NNT=ND		
							CZP	I ² =NSA		
							Redução no IADC ≥100 ou ≥70 (n/N não relatado) †			Nenhuma
							IFX	3,17 (0,53–22,96)	Baixo	
							vs.	NNT=NSA		
							ADA	I ² =NSA		
							IFX	5,36 (0,91–40,15)	Baixo	
							vs.	NNT=NSA		
							CZP	I ² =NSA		
							ADA	1,73 (0,69–4,25)	Baixo	
							vs.	NNT=NSA		
							CZP	I ² =NSA		
Mocko 2016(79)	RS com meta-análise de ECR e meta-análise em rede	Pacientes >15 anos com DC definida por critérios clínicos, radiológicos e endoscópicos, e IADC >150	ADA, UST, VDZ, ou CZP	Placebo, ADA, UST, VDZ, ou CZP	Primário: • Qualquer EA • EA grave • Infecção • Suspensão por EA • Reação no sítio de injeção	• Todos os 10 ECR analisados incorreram em viés de atrito (relato incompleto dos desfechos) • Análise de dados secundários publicados • Comparações indiretas; interpretar com cautela	Ha somente análise de segurança para este estudo			
							Qualquer EA †			
							ADA	1,86 (0,58–6,58)	Baixo	
							vs.	NNT=NSA		
							CZP	I ² =NSA		
							EA grave †			
							ADA	2,05 (0,18–18,11)	Baixo	
							vs.	NNT=NSA		
							CZP	I ² =NSA		
							Infecção †			
ADA	0,77 (0,08–4,32)	Baixo								
vs.	NNT=NSA									
CZP	I ² =NSA									
Suspensão por EA †										
ADA	1,10 (0,05–11,10)	Baixo								
vs.	NNT=NSA									
CZP	I ² =NSA									

Para meta-análises em rede, ler RR como *oddsratio* (OR) e IC 95% como intervalo de credibilidade de 95% (ICr 95%).

† Combinação de comparações diretas e indiretas por meio de meta-análise em rede.

AZA: azatioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina; IFX: infliximabe; MTX: metotrexato; ADA: adalimumabe; CZP: certalizumabepegol; NAT: natalizumabe; UST: ustequinumabe; VDZ: vedolizumabe; RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; n/N: numerador/denominador para o desfecho; RR: risco relativo; n: tamanho da amostra; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IHB: Índice de Harvey-Bradshaw; IADC: Índice de Atividade da Doença de Crohn; EA: evento adverso; NNT: número necessário tratar; ND: não disponível; NSA: não se aplica; I²: índice de heterogeneidade; I²=NS: heterogeneidade não significativa (Q de Cochran P >0,05); NNH: *number needed to harm*; ECR: ensaio clínico randomizado; IM: intramuscular; VO: por via oral.

Tabela 3A - Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para VDZ.

Autor Ano	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Comentários	Análise de eficácia			Análise de segurança
							Desfecho			Desfecho
							Comparação	Eficácia	GRADE	Tratamento vs. controle
							Grupo tratamento (n/N) vs. Grupo controle (n/N) n° ECR	RR (IC 95%) NNT I ²		RR (IC 95%) n; NNH I ²
Sandborn 2013(51)	ECR duplo-cego controlado por placebo	Pacientes de 18 a 80 anos, com história de falha ou de efeito adverso intolerável a corticoides, imunossuppressores ou a anti-TNF, com IADC entre 220 e 450, e pelo menos um dos seguintes: (i) PCR >2,87 mg/L; (ii) colonoscopia com ≥3 úlceras grandes ou ≥10 úlceras aftoides (iii) calprotectina fecal >250 mcg/g e úlceras no trato digestivo	VDZ na semana 0 e 2 e, após, a cada 4 ou 8 semanas (braços independentes de tratamento)	Placebo	Primário: • IADC ≤150 em 6 semanas • Redução no IADC ≥100 em 6 semanas	• Cerca de 50% dos pacientes randomizados tinham história de falha a anti-TNF.	IADC ≤150 em 6 semanas			Qualquer EA grave
							VDZ (32/220) vs. Placebo (10/148) n° ECR	2,15 (1,09–4,24) NNT=13 I ² =NSA	Moderado	1,22 (0,63–2,40) n=1115; NNH=NSA I ² =NSA
							Redução no IADC ≥100 em 6 semanas			LEMP
							VDZ (69/220) vs. Placebo (38/148) n° ECR	1,22 (0,87–1,71) NNT=NSA I ² =NSA	Moderado	Nenhum caso identificado durante o ECR

Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para VDZ (continuação).

Autor Ano	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Comentários	Análise de eficácia			Análise de segurança
							Desfecho			Desfecho
							Comparação	Eficácia	GRADE	Tratamento vs. controle
							Grupo tratamento (n/N) vs. Grupo controle (n/N) n° ECR	RR (IC 95%) NNT I ²		RR (IC 95%) n; NNH I ²
Sands 2014 (52)	ECR duplo-cego controlado por placebo	Pacientes de 18 a 80 anos, com história de falha ou de efeito adverso intolerável a corticoides, imunossuppressores ou a anti-TNF, com IADC entre 220 e 450, e pelo	VDZ na semana 0, 2 e 6	Placebo	Primário: • IADC ≤150 em 6 semanas em pacientes com história de falha a anti-TNF	• Cerca de 75% dos pacientes randomizados tinham história de falha a anti-TNF.	IADC ≤150 em 6 semanas em pacientes refratários a anti-TNF			Suspensão por EA grave
							VDZ (24/158) vs. Placebo (19/157) n° ECR	1,26 (0,72–2,20) NNT=NSA I ² =NSA	Moderado	0,79 (0,22–2,91) n=416; NNH=NSA I ² =NSA
										LEMP
										Nenhum caso identificado

menos um dos seguintes: (i) PCR >2,87 mg/L; (ii) colonoscopia com ≥ 3 úlceras grandes ou ≥ 10 úlceras aftoides (iii) calprotectina fecal >250 mcg/g e úlceras no trato digestivo

Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para VDZ (continuação).

Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Comentários	Análise de eficácia			Análise de segurança
							Desfecho	Eficácia	GRADE	Desfecho
Ano							Comparação			Tratamento vs. controle
							Grupo tratamento (n/N)	RR (IC 95%)		RR (IC 95%)
							vs.	NNT		n; NNH
							Grupo controle (n/N)	I ²		I ²
							n° ECR			
Močko 2016	RS com meta-análise de ECR e	Pacientes >15 anos com DC	ADA, UST, VDZ, ou CZP	Placebo, ADA, UST, VDZ, ou CZP	Primário: • Qualquer EA	• Todos os 10 ECR analisados	Há somente análise de segurança para este estudo			
(79)	meta-análise em rede	definida por critérios clínicos, radiológicos e endoscópicos, e IADC >150		CZP	• EA grave • Infecção • Suspensão por EA • Reação no sítio de injeção	incorreram em viés de atrito (relato incompleto dos desfechos) • Análise de dados secundários publicados • Comparações indiretas devem ser interpretadas com cautela	ADA vs. VDZ EA grave †	1,35 (0,43–4,34) NNT=NSA I ² =NSA	Baixo	
							ADA vs. VDZ Infecção †	1,53 (0,16–10,78) NNT=NSA I ² =NSA	Baixo	
							ADA vs. VDZ Reação no sítio de injeção †	0,53 (0,06–2,82) NNT=NSA I ² =NSA	Baixo	
							ADA vs. VDZ	0,29 (0,02–2,46) NNT=NSA I ² =NSA	Baixo	

VDZ: vedolizumabe; LEMP; leucoencefalopatia multifocal progressiva; n/N: numerador/denominador para o desfecho; RR: risco relativo; n: tamanho da amostra; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IADC: Índice de Atividade da Doença de Crohn; EA: evento adverso; NNT: número necessário tratar; ND: não disponível; NSA: não se aplica; I²: índice de heterogeneidade; I²=NS: heterogeneidade não significativa (Q de Cochran P >0,05); NNH: *number needed to harm*; ECR: ensaio clínico randomizado.

MANUTENÇÃO DE REMISSÃO EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN LEVE A MODERADA

Tabela 4A - Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para 5-ASA, AZA, MTX e IFX.

Autor Ano	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Comentários	Análise de eficácia		GRADE	Análise de segurança	
							Desfecho	Eficácia		Desfecho	Tratamento vs. controle
							Comparação				
							Grupo tratamento (n/N)	RR (IC 95%)			RR (IC 95%)
							vs.	NNT			n; NNH;
							Grupo controle (n/N)	I ²			I ²
							n° ECR				
Akobeng 2016(57)	RS com meta-análise de ECR	Pacientes de qualquer idade em remissão definida por IADC ou endoscopia	5-ASA	Placebo	<ul style="list-style-type: none"> Recorrência clínica ou endoscópica 	<ul style="list-style-type: none"> Análise de dados secundários publicados Em geral, ECR foram bem-planejados e bem-relatados 	Recorrência em 12 meses				Suspensão por EA
							5-ASA (526/998)	0,98 (0,91–1,07)	Alto		1,11 (0,88–1,38);
							vs.	NNT=NSA			n=1833; NNH=NSA
							Placebo (544/1016)	I ² =NS			I ² =55%
							11 ECR				
Chande 2015(53)	RS com meta-análise de ECR	Pacientes ≥18 anos com DC quiescente: IADC <150, com sintomas brandos ou assintomáticos. Paciente com remissão induzida por cirurgia foram excluídos	AZA, AZA+IFX, ou 6-MP	Placebo, 5-ASA, budesonida, ou IFX	<p>Primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> Manutenção de remissão (IADC <150) <p>Secundário:</p> <ul style="list-style-type: none"> Redução/suspensão de corticoides 	<ul style="list-style-type: none"> Análise de dados secundários publicados 4 ECR sem cegamento 	Manutenção da remissão (IADC <150)				Suspensão por EA
							AZA (161/220)	1,19 (1,05–1,34)	Baixo		3,12 (1,59–6,09)
							vs.	NNT=9			n=661; NNH=19
							Placebo (166/269)	I ² =NS			I ² =NS
							7 ECR				
											EA grave
											2,45 (1,22–4,90)
											n=556; NNH=24
											I ² =NS

Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para 5-ASA, AZA, MTX e IFX (continuação).

Autor Ano	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Comentários	Análise de eficácia			Análise de segurança
							Desfecho	Desfecho	Desfecho	Desfecho
							Comparação	Eficácia	GRADE	Tratamento vs. controle
							Grupo tratamento (n/N)	RR (IC 95%)		RR (IC 95%)
							vs.	NNT		n; NNH;
							Grupo controle (n/N)	I ²		I ²
							n° ECR			
Chande 2015(53)							Manutenção da remissão (IADC <150)	Suspensão por EA		
							AZA ou 6-MP (61/88)	1,09 (0,88–1,34)	Baixo	1,86 (0,87–3,97)
							vs.	NNT=NSA		n=290; NNH=NSA
							5-ASA (52/78)	I ² =NS		I ² =NS
							3 ECR			
										EA grave
										9,37 (1,84–47,72)
										n=235; NNH=9
										I ² =NS
										Suspensão por EA
						AZA (29/38)	1,65 (1,13–2,42)	Baixo	5,13 (0,25–103,43)	
						vs.	NNT=4		n=77; NNH=NSA	
						Budesonida (18/39)	I ² =NSA		I ² =NSA	
						1 ECR				
						AZA+IFX (13/16)	1,02 (0,74–1,40)	Muito baixo	2,42 (0,10–56,46)	
						vs.	NNT=NSA		n=45; NNH=NSA	
						IFX (16/20)	I ² =NSA		I ² =NSA	
						1 ECR				
						Redução/suspensão de corticoides	Suspensão por EA			
						AZA (13/15)	1,59 (0,97–2,61)	Muito baixo	Vide acima	
						vs.	NNT=NSA			
						Placebo (8/15)	I ² =NS			
						2 ECR				

Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para 5-ASA, AZA, MTX e IFX (continuação).

Autor Ano	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Comentários	Análise de eficácia			Análise de segurança
							Desfecho	Desfecho	Desfecho	Desfecho
							Comparação	Eficácia	GRADE	Tratamento vs. controle
							Grupo tratamento (n/N)	RR (IC 95%)		RR (IC 95%)
							vs.	NNT		n; NNH
							Grupo controle (n/N)	I ²		I ²
							n° ECR			
Patel 2014(44)	RS com meta-análise de ECR	Pacientes ≥18 anos com DC quiescente ou DC em uso de corticoide	MTX ou MTX+IFX	Placebo, 5-ASA, ou IFX±Placebo	Primário: • Manutenção de remissão (IADC ≤150)	<ul style="list-style-type: none"> • Análise de dados secundários publicados • 2 ECR sem cegamento 	Manutenção de remissão (IADC ≤150) por 40 semanas			Nenhuma
							MTX IM (26/40)	1,67 (1,05–2,67)	Moderado	
							vs.	NNT=4		
							Placebo (14/36)	I ² =NSA		
							1 ECR			
							Manutenção de remissão (IADC ≤150) por ≥36 semanas			Nenhuma
							MTX VO (9/10)	1,35 (0,86–2,12)	Baixo	
							vs.	NNT=NSA		
							Placebo (8/12)	I ² =NSA		
							1 ECR			
MTX (8/12)	2,62 (0,23–29,79)	Muito baixo								
vs.	NNT=NSA									
5-ASA (0/1)	I ² =NSA									
1 ECR										
MTX+IFX (40/74)	1,02 (0,76–1,38)	Muito baixo								
vs.	NNT=NSA									
IFX±Placebo (38/71)	I ² =NS									
2 ECR										

5- ASA: 5-aminossalicilato (mesalazina) e sulfassalazina; AZA: azatioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina; IFX: infliximabe; RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; n/N: numerador/denominador para o desfecho; RR: risco relativo; n: tamanho da amostra; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IADC: Índice de Atividade da Doença de Crohn; EA: evento adverso; NNT: número necessário tratar; NSA: não se aplica; I²: índice de heterogeneidade; I²=NS: heterogeneidade não significativa (Q de Cochran P >0,05); NNH: *numberneededtoharm*.

MANUTENÇÃO DE REMISSÃO EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN MODERADA A GRAVE

Tabela 5A - Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para AZA, IFX, ADA e CZP.

Autor Ano	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Comentários	Análise de eficácia		GRADE	Análise de segurança	
							Desfecho	Eficácia #		Desfecho	Tratamento vs. controle
							Comparaçã				
							Grupo tratamento (n/N)	RR (IC 95%)		RR (IC 95%)	
							vs.	NNT		n; NNH	
							Grupo controle (n/N)	I ²		I ²	
							n° ECR				
Singh 2014(48)	RS com meta-análise de ECR e meta-análise em rede	Adultos com DC moderada a grave (IADC >200 e <450), sem história prévia de tratamento com agentes biológicos e que responderam ao tratamento de indução	IFX, ADA, CZP, NAT, VDZ, ou UST	• Placebo IFX, ADA, CZP, NAT, VDZ, ou UST por comparações indiretas por meio de meta-análise em rede	Primário: • Manutenção de remissão em pacientes com resposta clínica	• Análise de dados secundários publicados • Comparações indiretas devem ser interpretadas com cautela	Manutenção de IADC <150 após 26 a 56 semanas		Moderado	Nenhuma	
							IFX (114/262)	2,15 (1,52–3,05)			
							vs.	NNT=5			
							Placebo (30/146)	I ² =NS			
							<u>2 ECR</u>				
ADA (165/387)	2,65 (1,63–4,32)										
vs.	NNT=4										
Placebo (30/210)	I ² =NS										
<u>3 ECR</u>											
CZP (103/205)	1,73 (1,35–2,22)										
vs.	NNT=5										
Placebo (61/210)	I ² =NSA										
<u>1 ECR</u>											

Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para AZA, IFX, ADA e CZP (continuação).

Autor Ano	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Comentários	Análise de eficácia			Análise de segurança					
							Desfecho	Eficácia #	GRADE	Desfecho					
							Comparação			Tratamento vs. controle					
							Grupo tratamento (n/N)	RR (IC 95%)		RR (IC 95%)					
							vs.	NNT		n; NNH					
							Grupo controle (n/N)	P ²		P ²					
							n° ECR								
Singh 2014 (48)							Manutenção de IADC <150 (n/N não relatado) †			Nenhuma					
							IFX	3,31 (0,98–14,01)	Baixo						
							vs.	NNT=NSA							
							Placebo	P=NSA							
							ADA	5,16 (1,78–18,00)	Baixo						
							vs.	NNT=ND							
							Placebo	P=NSA							
							CZP	2,26 (0,38–13,57)	Baixo						
						vs.	NNT=NSA								
						Placebo	P=NSA								
						ADA	1,56 (0,26–8,92)	Baixo							
						vs.	NNT=NSA								
						IFX	P=NSA								
						CZP	0,69 (0,07–5,61)	Baixo							
						vs.	NNT=NSA								
						IFX	P=NSA								
						CZP	0,44 (0,05–3,46)	Baixo							
						vs.	NNT=NSA								
						ADA	P=NSA								
Stidham 2014(49)	RS com meta-análise de ECR e meta-análise em rede	Adultos com DC, com ou sem história prévia de tratamento com agentes biológicos, submetidos a tratamento com doses padrão de imunobiológicos	ADA, IFX, ou CZP	• Placebo ADA, IFX, ou CZP por comparações indiretas por meio de meta-análise em rede	Primário: • Manutenção de IADC <150 • Redução no IADC ≥100 ou ≥70	• Análise de dados secundários publicados • Comparações indiretas devem ser interpretadas com cautela	Manutenção de remissão (IADC <150) após 26 a 30 semanas			Nenhuma					
													IFX (44/113)	1,86 (1,21–2,86)	Moderado
													vs.	NNT=6	
													Placebo (23/110)	P=NSA	
													1 ECR		
						ADA (84/191)	2,06 (1,50–2,82)	Moderado							
						vs.	NNT=5								
						Placebo (38/188)	P=NS								
						2 ECR									
						CZP (150/547)	1,62 (1,30–2,02)	Moderado							
						vs.	NNT=10								
						Placebo (92/541)	P=NS								
						2 ECR									

Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para AZA, IFX, ADA e CZP (continuação).

Autor Ano	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Comentários	Análise de eficácia			Análise de segurança
							Desfecho			Desfecho
							Comparação	Eficácia #	GRADE	Tratamento vs. controle
							Grupo tratamento (n/N)	RR (IC 95%)		RR (IC 95%)
							vs.	NNT		n; NNH
							Grupo controle (n/N)	P ²		P ²
							n° ECR			
Stidham 2014(49)							Manutenção de resposta clínica (IADC 100 pontos abaixo do basal) após 24 a 26 semanas			Nenhuma
							ADA (105/191)	1,69 (1,19–2,41)	Moderado	
							vs.	NNT=4		
							Placebo (56/188)	P=NS		
							2 ECR			
							CZP (210/547)	1,64 (1,37–1,97)	Moderado	
							vs.	NNT=7		
							Placebo (128/541)	P=NS		
							2 ECR			
							Manutenção de IADC <150 (n/N não relatado) †			Nenhuma
							ADA	1,42 (0,17–9,27)	Baixo	
							vs.	NNT=NSA		
						IFX	P=NSA			
						IFX	1,23 (0,26–13,14)	Baixo		
						vs.	NNT=NSA			
						CZP	P=NSA			
						ADA	1,81 (0,55–8,51)	Baixo		
						vs.	NNT=NSA			
						CZP	P=NSA			
						Manutenção de redução no IADC ≥100 (n/N não relatado) †			Nenhuma	
						ADA	1,45 (0,36–6,08)	Baixo		
						vs.	NNT=NSA			
						CZP	P=NSA			
Mao 2017(77)	RS com meta-análise de ECR e meta-análise em rede	Pacientes com DC moderada a grave	AZA, IFX, ADA, ou VDZ	• Placebo AZA, ADA, IFX, ou VDZ por comparações indiretas por meio de meta-análise em rede	Primário: • Hospitalização ou Cirurgia	• Análise de dados secundários publicados • Comparações indiretas devem ser interpretadas com cautela	Hospitalização em 54 a 56 semanas			Nenhuma
							IFX (109/524) ou ADA (43/517)	0,46 (0,36–0,60)	Moderado	
							vs. Placebo (156/592)	NNT=9 P=NS		

Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para AZA, IFX, ADA e CZP (continuação).

Autor Ano	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Comentários	Análise de eficácia			Análise de segurança
							Desfecho			Desfecho
							Comparação	Eficácia #	GRADE	Tratamento vs. controle
							Grupo tratamento (n/N) vs. Grupo controle (n/N) n° ECR	RR (IC 95%) NNT P ²		RR (IC 95%) n; NNH P ²
Mao							Hospitalização em 76 semanas			Nenhuma
2017(77)							AZA (11/68) vs. Placebo (5/63) 1 ECR	2,04 (0,75–5,54) NNT=NSA P=NSA	Baixo	
							Cirurgia em 54 a 56 semanas			Nenhuma
							IFX (14/524) ou ADA (3/517) vs. Placebo (42/592) 3 ECR	0,23 (0,13–0,42) NNT=19 P=NS	Alto	
							Cirurgia em 76 semanas			Nenhuma
							AZA (1/68) vs. Placebo (1/63) 1 ECR	0,93 (0,06–14,50) NNT=NSA P=NSA	Baixo	
							Hospitalização (n/N não relatado) †			Nenhuma
							IFX vs. Placebo	0,44 (0,24–0,76) NNT=ND P=NSA	Baixo	
							ADA vs. Placebo	0,51 (0,23–1,12) NNT=NSA P=NSA	Baixo	
							AZA vs. Placebo	2,34 (0,64–9,65) NNT=NSA P=NSA	Baixo	
							ADA vs. IFX	1,14 (0,44–3,18) NNT=NSA P=NSA	Baixo	
							AZA vs. IFX	5,34 (1,32–24,85) NNT=ND P=NSA	Baixo	
							AZA vs. ADA	4,66 (1,01–24,38) NNT=ND P=NSA	Baixo	

Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para AZA, IFX, ADA e CZP (continuação).

Autor Ano	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Comentários	Análise de eficácia			Análise de segurança
							Desfecho	Desfecho	Desfecho	Desfecho
							Comparação	Eficácia #	GRADE	Tratamento vs. controle
							Grupo tratamento (n/N) vs. Grupo controle (n/N) n° ECR	RR (IC 95%) NNT P ²		RR (IC 95%) n; NNH P ²
Mao 2017(77)							Cirurgia (n/N não relatado) †	Nenhuma		
							IFX vs. Placebo	0,26 (0,10–0,61) NNT=ND P=NSA	Baixo	
							ADA vs. Placebo	0,13 (0,05–0,61) NNT=ND P=NSA	Baixo	
							AZA vs. Placebo	0,81 (0,02–36,15) NNT=NSA P=NSA	Baixo	
							ADA vs IFX	0,48 (0,06–3,03) NNT=NSA P=NSA	Baixo	
							VDZ vs. IFX	1,66 (0,19–9,17) NNT=NSA P=NSA	Baixo	
							AZA vs. IFX	3,12 (0,09–147,28) NNT=NSA P=NSA	Baixo	
Močko 2016(79)	RS com meta-análise de ECR e meta-análise em rede	Pacientes >15 anos com DC definida por critérios clínicos, radiológicos e endoscópicos, e IADC >150	IFX, ADA, UST, VDZ, ou CZP	Placebo, IFX, ADA, UST, VDZ, ou CZP	Primário: • Qualquer EA • EA grave • Infecção • Infecção grave • Suspensão por EA • Reação no sítio de injeção	<ul style="list-style-type: none"> • Todos os 10 ECR analisados incorreram em viés de atrito (relato incompleto dos desfechos) • Análise de dados secundários publicados • Comparações indiretas devem ser interpretadas com cautela 	Há somente análise de segurança para este estudo			
							Qualquer EA †	ADA vs. IFX	1,35 (0,04–104,30) NNT=NSA P=NSA	Baixo
							EA grave †	ADA vs. IFX	1,72 (0,48–8,35) NNT=NSA P=NSA	Baixo
							Infecção †	ADA vs. IFX	0,88 (0,21–5,04) NNT=NSA P=NSA	Baixo
							Infecção grave †	ADA vs. IFX	0,91 (0,22–4,09) NNT=NSA P=NSA	Baixo

Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para AZA, IFX, ADA e CZP (continuação).

Autor Ano	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Comentários	Análise de eficácia	Análise de segurança
							Desfecho	Desfecho

Comparação	Eficácia #	GRADE	Tratamento vs. controle RR (IC 95%)
Grupo tratamento (n/N)	RR (IC 95%)		n; NNH
vs.	NNT		I ²
Grupo controle (n/N)	I ²		
n° ECR			

Močko
2016(79)

Há somente análise de segurança para este estudo

Reação no sítio de injeção †

ADA	2,72 (0,27–33,61)	Baixo
vs.	NNT=NSA	
IFX	I ² =NSA	

Suspensão por EA †

ADA	4,61 (0,50–47,27)	Baixo
vs.	NNT=NSA	
IFX	I ² =NSA	

Para meta-análises em rede, ler RR como *oddsratio* (OR) e IC 95% como intervalo de credibilidade de 95% (ICr 95%).

† Combinação de comparações diretas e indiretas por meio de meta-análise em rede.

AZA: azatioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina; IFX: infliximabe; MTX: metotrexato; ADA: adalimumabe; CZP; certalizumabepogol; NAT: natalizumabe; UST: ustekinumabe; VDZ: vedolizumabe; n/N: numerador/denominador para o desfecho; RR: risco relativo; n: tamanho da amostra; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IADC: Índice de Atividade da Doença de Crohn; EA: evento adverso; NNT: número necessário tratar; ND: não disponível; NSA: não se aplica; I²: índice de heterogeneidade; I²=NS: heterogeneidade não significativa (Q de Cochran P >0,05); NNH: *number needed to harm*; RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; IM: intramuscular; VO: por via oral.

Tabela 6A - Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para VDZ.

Autor Ano	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Comentários	Análise de eficácia			Análise de segurança
							Desfecho			Desfecho
							Comparação	Eficácia #	GRADE	Tratamento vs. controle
							Grupo tratamento (n/N)	RR (IC 95%)		RR (IC 95%)
							vs.	NNT		n; NNH
							Grupo controle (n/N)	I ²		I ²
							n° ECR			
Sandborn 2013(51)	ECR duplo-cego controlado por placebo	Pacientes de 18 a 80 anos, que atingiram indução de remissão com VDZ, com história de falha ou de efeito adverso intolerável a corticoides, imunossuppressores ou a anti-TNF, com IADC entre 220 e 450, e pelo menos um dos seguintes: (i) PCR >2,87 mg/L; (ii) colonoscopia com ≥3 úlceras grandes ou ≥10 úlceras aftoides (iii) calprotectina fecal >250 mcg/g e úlceras no trato digestivo	VDZ a cada 4 ou 8 semanas (braços independentes de tratamento)	Placebo	Primário: • IADC ≤150 em 52 semanas	• Cerca de 50% dos pacientes randomizados tinham história de falha a anti-TNF	IADC ≤150 em 52 semanas ou			Qualquer EA grave
							VDZ 8/8 semanas (60/154)	1,81 (1,26–2,59)	Moderado	1,60 (1,19–2,14)
							vs.	NNT=6		n=1115; NNH=11
							Placebo (33/153)	I ² =NSA		I ² =NSA
							VDZ 4/4 semanas (56/154)	1,69 (1,17–2,43)	Moderado	
							vs.	NNT=7		
							Placebo (33/153)	I ² =NSA		
							Redução no IADC ≥100 em 52 semanas			Infecção grave
							VDZ 8/8 semanas (67/154) vs.	1,45 (1,07–1,96)	Moderado	1,85 (0,92–3,74);
							Placebo (46/153)	NNT=8		n=1115; NNH=NSA;
								I ² =NSA		I ² =NSA
							VDZ 4/4 SEMANAS (70/154)	1,51 (1,12–2,04)	Moderado	
							vs.	NNT=7		
Placebo (33/153)	I ² =NSA									
Remissão livre de corticoides em 52 semanas			Qualquer infecção							
VDZ 8/8 semanas (49/154) vs.	2,03 (1,31–3,13)	Moderado	1,10 (0,94–1,28);							
Placebo (24/153); 1 ECR	NNT=7		n=1115; NNH=NSA;							
	I ² =NSA		I ² =NSA							
VDZ 4/4 SEMANAS (56/154)	1,82 (1,17–2,84)	Moderado								
vs.	NNT=8									
Placebo (33/153)	I ² =NSA									
Remissão clínica duradoura			LEMP							
VDZ 8/8 semanas (33/154) vs.	1,49 (0,91–2,43)	Moderado	Nenhum caso identificado							
Placebo (22/153)	NNT=NSA		durante o ECR							
	I ² =NSA									
VDZ 4/4 SEMANAS (25/154)	1,19 (0,70–2,02)	Moderado								
vs.	NNT=NSA									
Placebo (22/153)	I ² =NSA									

Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para VDZ (continuação).

Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfecho	Comentários	Análise de eficácia	Análise de segurança		
Ano							Desfecho	Desfecho		
							Comparação	Eficácia #	GRADE	Tratamento vs. controle
							Grupo tratamento (n/N)	RR (IC 95%)		RR (IC 95%)
							vs.	NNT		n; NNH
							Grupo controle (n/N)	I ²		I ²
							n° ECR			
Mao 2017(77)	RS com meta-análise de ECR e meta-análise em rede	Pacientes com DC moderada a grave	AZA, IFX, ADA, ou VDZ	• Placebo AZA, ADA, IFX, ou VDZ por comparações indiretas por meio de meta-análise em rede	Primário: • Hospitalização o Cirurgia	• Análise de dados secundários publicados • Comparações indiretas devem ser interpretadas com cautela	Cirurgia em 104 semanas VDZ (6/127) vs. Placebo (6/58) 1 ECR	0,46 (0,15–1,36) NNT=NSA I ² =NSA	Baixo	Nenhuma
							Hospitalização (n/N não relatado) †			Nenhuma
							VDZ vs. Placebo	0,43 (0,10–1,91) NNT=NSA I ² =NSA	Baixo	
							VDZ vs. ADA	3,56 (0,38–39,30) NNT=NSA I ² =NSA	Baixo	
Močko 2016(79)	RS com meta-análise de ECR e meta-análise em rede	Pacientes >15 anos com DC definida por critérios clínicos, radiológicos e endoscópicos, e IADC >150	IFX, ADA, UST, VDZ, ou CZP	Placebo, IFX, ADA, UST, VDZ, ou CZP	Primário: • Qualquer EA grave • Reação no sítio de injeção	• Todos os 10 ECR analisados incorreram em viés de atrito (relato incompleto dos desfechos) • Análise de dados secundários publicados Comparações indiretas devem ser interpretadas com cautela	Há somente análise de segurança para este estudo Qualquer EA † ADA vs. VDZ	2,69 (0,09–190,55) NNT=NSA I ² =NSA	Baixo	
							EA grave †			
							ADA vs. VDZ	4,15 (0,95–25,83) NNT=NSA I ² =NSA	Baixo	
							Infecção †			
							ADA vs. VDZ	1,03 (0,17–8,81) NNT=NSA I ² =NSA	Baixo	
							Infecção grave †			
							ADA vs. VDZ	2,60 (0,60–13,27) NNT=NSA I ² =NSA	Baixo	
							Reação no sítio de injeção †			
							ADA vs. VDZ	1,33 (0,08–23,15) NNT=NSA I ² =NSA	Baixo	

[#] Para meta-análises em rede, ler RR como *oddsratio* (OR) e IC 95% como intervalo de credibilidade de 95% (ICr 95%).

[†] Combinação de comparações diretas e indiretas por meio de meta-análise em rede.

VDZ: vedolizumabe; RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; LEMP; leucoencefalopatia multifocal progressiva; n/N: numerador/denominador para o desfecho; RR: risco relativo; n: tamanho da amostra; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IADC: Índice de Atividade da Doença de Crohn; EA: evento adverso; NNT: número necessário tratar; ND: não disponível; NSA: não se aplica; I²: índice de heterogeneidade; P=NS: heterogeneidade não significativa (Q de Cochran P >0,05); NNH: *numberneededtooharm*; ECR: ensaio clínico randomizado.