

Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas
para Doença de Crohn

Nº 316
Agosto/2017



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.



O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Crohn pretende atualizar as recomendações sobre o assunto, conforme estabelecido no Decreto nº 7.508 de 28/06/2011, Art.26, parágrafo único.

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 58ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 58ª reunião do plenário, realizada nos dias 02 e 03 de agosto de 2017, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 41 esteve disponível para contribuições entre os dias 17/08/17 a 05/09/17. Foram 203 manifestações, sendo que 82 responderam “sim” a pergunta “Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto?” e 49 destes responderam à pergunta “Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?”.

Na avaliação geral, 88% das contribuições classificaram a proposta de PCDT como boa ou muito boa.

| | Contribuição | Resposta |
|---|---|---|
| 1 | Otimização de dose semanal para paciente refratário antes da troca do biológico. Indução e manutenção para o paciente pediátrico abaixo 40 kilos para metade da dose do adulto. | O PCDT foi modificado, incluindo mais um cenário para otimização de dose de infliximabe. Veja a seguir: "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 a este agente (62)." Crianças com menos de 40 kg tem posologia de adalimumabe diferenciada. O PCDT foi modificado para: "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 2 semanas." |
| 2 | Indicação de Adalimumabe na pediatria Otimização das doses anti TNF Inclusão de Certolizumabe Pegol e Vedolizumabe | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. Crianças com menos de 40 kg tem posologia de adalimumabe diferenciada. O PCDT foi modificado para: "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 2 semanas." |
| 3 | ADALIMUMABE SEMANALMENTE PARA ADULTO, LIBERAÇÃO DO TRATAMENTO PARA CRIANÇA ACIMA DOS 6 ANOS, COM PESO INFERIOR A 40 KG | O PCDT foi modificado, incluindo mais um cenário para otimização de dose de infliximabe. Veja a seguir: "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 a este agente (62)." Crianças com menos de 40 kg tem posologia de adalimumabe diferenciada. O PCDT foi modificado para: "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 2 semanas." |



| | | |
|---|--|---|
| 4 | <p>Em relação à DC pediátrica:1) Segundo consenso ECCO/ESPGHAN 2014 (JCC 2014; 8:1179-207) a incidência vem aumentando na população pediátrica, incluindo os abaixo de 6 anos. Nesse grupo a doença tem aspectos mais graves que no adulto que interferem com o crescimento da criança. O tratamento para crianças abaixo de 6a incluindo lactentes neonatos não é apenas dietético. Como nos adultos recomenda-se o uso de imunomoduladores como azatioprina (2-2,5 mg/kg/d), 6MP (1-1,5mg/kg/d), MTX (15mg/m²) e nos casos graves como doenças extensa e fístulas o uso biológicos IFX (5mg/kg/d 0,2,6 e 8 sem), adalimumabe (2,4 mg/kg 1,2mg/kg e 0,6 mg/kg) Vedolizumab</p> | <p>O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Crianças com menos de 40 kg tem posologia de adalimumabe diferenciada. O PCDT foi modificado para: "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 2 semanas."</p> |
| 5 | <p>A AbbVie, primeiramente, gostaria de reconhecer o excelente trabalho da CONITEC com relação à revisão e atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da doença de Crohn. Buscando uma maior abrangência no tratamento da doença de Crohn em benefício dos pacientes desta condição, a AbbVie vem através desta Consulta Pública nº 41 contribuir com algumas sugestões em relação aos pontos destacados abaixo: 1. Inclusão de otimização de dose dos anti-TNFs; 2. Posologia correta e inclusão da apresentação de adalimumabe frasco-ampola para pacientes pediátricos; 3. Não necessidade de centro de referência para aplicação do adalimumabe (SC); 4. Questionamento sobre o agente biológico mais eficaz para a indução de remissão; 5. Preferência para o tratamento da DC complicada por fístulas; 6. Redução de custos para o Sistema Único de Saúde (SUS) com a inclusão de adalimumabe para a população pediátrica. Favor avaliar os documentos em anexo.</p> | <p>Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. Adalimumabe foi incluído para a população pediátrica. Crianças com menos de 40 kg tem posologia de adalimumabe diferenciada. O PCDT foi modificado para: "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 2 semanas."</p> |
| 6 | <p>1- contemplar o frasco ampola de adalimumabe para uso em crianças abaixo de 40 kg 2- otimização da dose de biológicos para crianças e adultos (diminuição do intervalo de doses e/ou aumento da dose)</p> | <p>Crianças com menos de 40 kg tem posologia de adalimumabe diferenciada. O PCDT foi modificado para: "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 2 semanas." O PCDT foi modificado, incluindo mais um cenário para otimização de dose de infliximabe. Veja a seguir: "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 a este agente (62)."</p> |



| | | |
|----|---|--|
| 7 | Esta consulta contempla o uso de adalimumabe para crianças acima de 6 anos, mas não contemplou o frasco ampola para uso em crianças abaixo de 40 kg. Também não contemplou a otimização de dose dos biológicos | Crianças com menos de 40 kg tem posologia de adalimumabe diferenciada. O PCDT foi modificado para: "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 2 semanas." O PCDT foi modificado, incluindo mais um cenário para otimização de dose de infliximabe. Veja a seguir: "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 a este agente (62)." |
| 8 | Adalimumabe dose semanal e para pacientes abaixo de 40 kg. | Crianças com menos de 40 kg tem posologia de adalimumabe diferenciada. O PCDT foi modificado para: "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 2 semanas." |
| 9 | Acho conveniente especificar a dose de Adalimumabe para pacientes pediátricos Terapia de Indução - 2.4 mg/kg (maximo 160 mg) início, 1.2 mg/kg(máximo 80 mg) às 2 semanas, seguido por 0.6 mg/kg (máximo 40 mg) a cada 2 semanas. ** Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D; European Crohn`s and Colitis Organisation; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn`s disease. J Crohns Colitis. 2014 Oct;8(10):1179-207. | Crianças com menos de 40 kg tem posologia de adalimumabe diferenciada. O PCDT foi modificado para: "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 2 semanas." |
| 10 | É necessário incluir todos os imubiologicos para a Doença de Crohn, como o Vedolizumabe | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, |



| | | |
|----|---|--|
| | | 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 11 | Pecisamos ter o maior número possível de medicamentos disponibilizados para tratamento da Doença de Crohn. Cada paciente reage de uma forma aos medicamentos e, por isso, é necessário que todos tenham muitas opções para que possam buscar o tratamento que seja mais adequado a cada caso individualmente. | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 12 | Sugiro que sejam incluídos todos os imunobiológicos disponíveis para o tratamento da Doença de Chron, como o Vedolizumabe, que é novo e não está disponível para nós portadores da doença. | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 13 | Acho necessário incluir todos os medicamentos disponíveis para a doença de crohn, a exemplo do Vedolizumabe. Uma vez que cada pessoa reage de forma dinerente a cada medicamento. | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 14 | É necessário incluir tds os imunobiologicos para a doença de crohn, a exemplo o vidolizumab | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 15 | É necessário incluir todos os imunobiológicos disponíveis para a Doença de Crohn, a exemplo do VEDOLIZUMABE. | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |



| | | |
|----|--|--|
| 16 | É necessário incluir todos os imunobiológicos disponíveis para a Doença de Crohn, a exemplo do VEDOLIZUMABE. | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 17 | Aumentar números de medicamentos para o crohn | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 18 | É NECESSÁRIO INCLUIR TODOS OS IMUNOBIOLÓGICOS DISPONÍVEIS PARA ESSA DOENÇA, INCLUSIVE O VEDOLIZUMABE, PORQUE CADA PACIENTE RESPONDE DE FORMA DIFERENTE A UMA MEDICAÇÃO ESPECÍFICA. | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 19 | É de extrema importância porque só quem sofre com essa doença e realmente precisa de uma medicação cara como essa, sabe do que se trata. | |
| 20 | Desde quando tem a patologia?Você conhece ou tem contato com mais pessoas com a patologia? | |
| 21 | Precisamos do maior número de medicamento disponíveis para nosso tratamento.É uma doença que requer muitos gastos e medicações que n estão ao alcance de todos ...Investir para que nunca falte principalmente os Biológicos . | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. |
| 22 | É necessário incluir todos imunobiológicos disponíveis pra doença de Crohn a exemplo do Vedoluzumabe. | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |



| | | |
|----|---|---|
| 23 | Gostaria de incluir os imunobiológicos disponíveis para a Doença de Crohn tais como:INFLIXIMABE,ADALIMUMABE,CETOLIMUMABE, VEDOLIZUMABE.. | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 24 | Gostaria que todos os imunobiológicos estivessem à disposição dos pacientes. Inclusive o vedolizumabe | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 25 | É necessário incluir todos os imunobiológicos disponíveis para a Doença de Crohn, a exemplo, VEDOLIZUMABE. | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 26 | Incluir equipe multiprofissional | Vide item 7 do PCDT alterado para: "Recomenda-se um serviço especializado multidisciplinar com a presença de médico gastroenterologista e/ou proctologista para avaliação, tratamento e acompanhamento dos pacientes e administração de infliximabe, certolizumabe pegol, ou de adalimumabe." |
| 27 | Inclusão de novos medicamentos para tratamento de Doença de Crohn tais como: Certolizumabe Pegol e Vedolizumabe. | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 28 | Otimização da terapia biológica nas situações onde há perda da resposta , com redução do intervalo ou aumento da dose Disponibilizar 6 mercaptopurina para os pacientes que tem intolerância à azatioprina Disponibilizar vedolizumabe para pacientes onde devemos tomar mais cuidado com infecções ou neoplasias | Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. O PCDT foi modificado, incluindo mais um cenário para otimização de dose de infliximabe. Veja a seguir: "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 |



| | | |
|----|--|--|
| | | a este agente (62)." |
| 29 | Deveria-se já adicionar nesse protocolo as medicações mais modernas para tratamento de doença de Crohn como vedolizumabe e ustequinumabe (que tem mecanismo de ação diferentes das medicações biológicas já incluídas). Também deveria-se incluir os CID de retocolite ulcerativa (K51). | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. A retocolite ulcerativa possui PCDT próprio, que está em atualização. |
| 30 | Referente à terapêutica da doença de Crohn | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. |
| 31 | Gostaria que fosse incluso o medicamento, vedolizumab. Assim como o maior número de medicações levando em conta que cada organismo reage de maneira diferente. Afim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 32 | Incluir crianças que pesam menos de 40kg e liberar dispensação semanal. | |
| 33 | Adalimumabe dose semanal e para pacientes abaixo de 40 kg. | |
| 34 | Inclusão da dosagem de adalimumabe para crianças abaixo de 40kg e inclusão de otimização de dose para adalimumabe e inflixomabe. | |
| 35 | É necessário incluir todos os imunobiológicos disponíveis para a Doença de Crohn, a exemplo do VEDOLIZUMABE e CERTOLIZUMABE PEGOL | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. A retocolite |



| | | |
|----|---|--|
| | | ulcerativa possui PCDT próprio, que está em atualização. |
| 36 | <p>Falta incluir a dose de otimização no caso de perda de resposta ao tratamento (no caso de terapia anti TNF e no caso de terapia anti integrina). Vi na PCDT apenas a dose de otimização de infliximabe para 10mg/kg no caso de fístulas perianais complexas, mas há necessidade de otimização também em casos de pacientes graves (mesmo sem fistulas perianais complexas) para esta mesma dose (10mg/kg, a cada 8 semanas). O mesmo vale para adalimumabe (40mg a cada 7 dias, no caso da otimização) e no caso do vedolizumabe (300mg a cada 4 semanas na otimização). Há necessidade urgente de se incluir estes medicamentos (infliximabe, adalimumabe e vedolizumabe) para retocolite ulcerativa (CIDs K51). Falta incluir a dose pediátrica do adalimumabe em pacientes abaixo de 40kg. Outra informação importante é que mesmo que o paciente apresente resposta completa após 12 meses, se o caso era potencialmente grave (existem critérios específicos e publicações específicas sobre suspensão da terapia biológica anti TNF) não há indicação de suspender o medicamento (desde que não haja efeitos colaterais ao medicamento). Se possível seria interessante incluir a mesalazina dose única diária (pentasa sachê ou mesacol mmx) pois a aderência ao tratamento é fundamental para sucesso terapêutico (as mesalazinas atualmente disponíveis no alto custo são de formulação extensamente absorvidas no intestino delgado e com pior aderência (3 a 4 tomadas por dia). Vale a pena salientar o uso do Certolizumabe na doença de Crohn (dados de segurança do produto disponíveis).</p> | <p>O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. O PCDT foi modificado, incluindo mais um cenário para otimização de dose de infliximabe. Veja a seguir: "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 a este agente (62)." A retocolite ulcerativa possui PCDT próprio, que está em atualização.</p> |
| 37 | <p>inclusão do VEDOLIZUMABELiberação do CERTOLIZUMABEAjuste de dose na perda de resposta</p> | <p>O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. O PCDT foi modificado, incluindo mais um cenário para otimização de dose de infliximabe. Veja a seguir: "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 a este agente (62)."</p> |



| | | |
|----|--|--|
| 38 | Como gastro pediatra creio q as crianças menores de 40 kilos deveriam ter acesso à medicacao | |
| 39 | <p>- Sugiro a inclusão da 6-mercaptopurina (6-MP) no PCDT, pois há pacientes intolerantes à Azatioprina que, por outro lado, toleram a 6-MP;- Sugiro contemplar a possibilidade de encurtamento do intervalo entre as doses de Infiximabe de 8 semanas para 6 semanas, uma vez que esta estratégia pode proporcionar recuperação de resposta a esta medicação em pacientes considerados como perdedores de resposta;- Sugiro incorporar o Vedolizumabe ao PCDT nos casos de falha primária ou de perda de resposta aos anti-TNF, já que se trata de biológico com mecanismo de ação distinto (anti-integrina alfa-4 beta-7).</p> | <p>O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. O PCDT foi modificado, incluindo mais um cenário para otimização de dose de infliximabe. Veja a seguir: "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 a este agente (62)."</p> |
| 40 | <p>Em pacientes em uso de mesalazina acho desnecessária a realização de exames de controle trimestrais (aqueles exigidos para renovação do LME). Poderiam ser semestrais.A incidência de alterações nestes exames é extremamente baixa e geralmente são precedidas de alterações clinicas. Ou seja, o paciente se queixa de que há algo errado, antes mesmo de qualquer exame, o que os tornam praticamente desnecessários. Como a finalidade seria apenas documentação, controles semestrais seriam suficientes.</p> | <p>O PCDT recomenda que os exames de controle sejam repetidos a cada 4 meses, e não a cada 3 meses. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT.</p> |
| 41 | <p>Tenho uma amiga que tem um filho com 8 anos e portador de Doença de Crohn. Ela comentou que a dose é diferente da dose de pacientes adultos.</p> | |
| 42 | <p>É fundamental incluir a otimizacao dos biologicos no tratamento da doenca de crohn com aumento de dose ou redução do intervalo de aplicação.</p> | <p>O PCDT foi modificado, incluindo mais um cenário para otimização de dose de infliximabe. Veja a seguir: "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 a este agente (62)."</p> |
| 43 | <p>Acrescentar vedolizumabe ao pcdt</p> | <p>Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT.</p> |



| | | |
|----|--|---|
| 44 | Possibilidade de inclusao do vedolizumab e possibilidade de otimização desse biologico bem como do infliximab , certolizumab e adalimumab | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. O PCDT foi modificado, incluindo mais um cenário para otimização de dose de infliximabe. Veja a seguir: "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 a este agente (62)." |
| 45 | Incluir uso de biológicos (adalimumabe, infliximabe e verdolizumabe) no tratamento de retocoliteIncluir verdolizumabe no tratamento da doença de Crohn e retocolite. | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. O PCDT foi modificado, incluindo mais um cenário para otimização de dose de infliximabe. Veja a seguir: "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 a este agente (62)". A retocolite ulcerativa possui PCDT próprio, que está em atualização. |
| 46 | Incluir a medicação Ustekinumab para Dç Crohn;Incluir possibilidade de otimização de dose para Infliximabe e adalimumabe nos pacientes que diminuem a resposta terapeutica com o tempoNão permitir intercambialidade entre biologicos referencia e similares | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. O PCDT foi modificado, incluindo mais um cenário para otimização de dose de infliximabe. Veja a seguir: "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 a este agente (62)". A retocolite ulcerativa possui PCDT próprio, que está em atualização. |



| | | |
|----|--|---|
| 47 | COMO MEDICO COLOPROCTOLOGISTA, GOSTARIA QUE FOSSE AVALIADO A INCLUSAO DO VEDOLIZUMABE E DO CERTOLIZUMABE PEGOL NO TRATAMENTO DOS PACIENTES DO SUS. ALEM DISSO AMPLIAR O TRATAMENTO DOS PACIENTES QUE JA FAZEM USO DO INFLIXIMABE E ADALIMUMABE, ESTABELECEMDO NOVAS DOSAGENS E REDUCAO DE TEMPO DE INTERVALO EM CASOS DE PERDA DE EFICACIA. ADALIMUMABE SEMANAS E INFLIXIMABE NA DOSE DE 10MG/KG.GRATO | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. O PCDT foi modificado, incluindo mais um cenário para otimização de dose de infliximabe. Veja a seguir: "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 a este agente (62)." |
| 48 | Acho que todos os biológicos inclusive o Vedolizumabe deveria estar entre os medicamentos liberados para o tratamento da DII | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 49 | 1-Inclusão do Vedolizumab no SUS para os pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa2-- Inclusão do Cimzia no SUS para os pacientes com Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa3- inclusão da possibilidade de se utilizar o Humira a cada 7 dias nos casos de otimização | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. O PCDT foi modificado, incluindo mais um cenário para otimização de dose de infliximabe. Veja a seguir: "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 a este agente (62)." . A retocolite ulcerativa possui PCDT próprio, que está em atualização. |
| 50 | É sabido que o tratamento biológico da doença de Crohn conta com poucas opções atualmente, todas elas com o mesmo mecanismo de ação (anti-TNF-alfa). Mesmo com a recente recomendação positiva da Conitec para incorporação do certolizumabe pegol, tratam-se os 3 medicamentos de anti-TNFs-alfa. Dessa maneira, torna-se necessário possibilitar a otimização de dose dos tratamentos, a fim de permitir que pacientes voltem a obter benefícios clínicos quando por ventura apresentem perda de resposta. No caso de infliximabe, sabe-se que a otimização de dose de | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Dos 4 ECR identificados por revisão sistemática realizada e publicada pelo grupo Cochrane em 2016 (Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 25;11:CD007572), todos usaram placebo como grupo controle. Logo, uestequinumabe não foi comparado a nenhuma das alternativas de |



| | | |
|----|---|--|
| | <p>5mg/kg para 10mg/kg representa uma grande oportunidade para que boa parte dos pacientes retomem a resposta clínica e possam recuperar sua qualidade de vida, sem a necessidade de trocar de terapia. É sabido que a troca de um biológico a outro em geral representa um desafio e que a resposta ao segundo biológico nem sempre é tão satisfatória quanto a do primeiro. Com isso, faz-se necessário autorizar no PCDT a otimização de dose com os biológicos, em especial infliximabe, para permitir que boa parte dos pacientes possam retomar sua qualidade de vida por tempo prolongado. Além disso, foi aprovado recentemente um novo biológico para o tratamento da Doença de Crohn, uestequinumabe, que demonstrou altíssima eficácia, com resposta rápida e remissão clínica sustentada, e com mecanismo de ação diferente daqueles atualmente disponíveis. Ustequinumabe mostrou eficácia tanto em pacientes que falharam à terapia convencional como naqueles falhados aos anti-TNF-alfa. Dessa forma, a incorporação desse novo biológico pode representar um alento importante e uma nova opção terapêutica para pacientes que não respondem ou perderam resposta aos biológicos atualmente disponíveis. Assim, seria primordial uma avaliação da Conitec e recomendação para disponibilização deste tratamento.</p> | <p>imunobiológicos contempladas por este PCDT (certolizumabe pegol, infliximabe e adalimumabe).</p> |
| 51 | <p>Inclusão de novo mecanismo terapêutico uestequinumabe</p> | <p>O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Dos 4 ECR identificados por revisão sistemática realizada e publicada pelo grupo Cochrane em 2016 (Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 25;11:CD007572), todos usaram placebo como grupo controle. Logo, uestequinumabe não foi comparado a nenhuma das alternativas de imunobiológicos contempladas por este PCDT (certolizumabe pegol, infliximabe e adalimumabe).</p> |
| 52 | <p>1- Sobre a possibilidade de otimização do infliximabe com diminuição do intervalo de administração para a cada 4 semanas (como alternativa ao aumento da dose para 10mg/kg a cada 8 semanas) e extensão da otimização para o adalimumab, com diminuição do intervalo de administração para semanal (em vez de a cada 14 dias) nos casos da perda de resposta ao anti-TNF após 22 semanas.2- Reconsiderar o uso do anti-integrina, especialmente naqueles pacientes com perda de resposta aos biológicos anti-TNF.</p> | <p>O PCDT foi modificado, incluindo mais um cenário para otimização de dose de infliximabe. Veja a seguir: "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 a este agente (62)". O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens</p> |



| | | |
|----|---|--|
| | | 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 53 | Inclusão do Vedolizumab no tratamento | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 54 | As pessoas deveriam ter mais acesso a medicação. | |
| 55 | Inclusão do Adalimumabe para RCU e crianças Inclusão do Vedolizumabe | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. A retocolite ulcerativa possui PCDT próprio, que está em atualização. |
| 56 | Incluir o uso de antiintegrina na prescrição do SUS(Entyvio)Mesalazina de melhor qualidade (pentasa e mesacol) | Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 57 | Incluir medicação que o mecanismo de ação seja diferente que Anti TNF? Como Vedolizumabe , anti integrina | Conforme sumarizado nas Tabelas 1 e 4 do PCDT, mesalazina é idêntica a placebo para a indução e manutenção de remissão na doença de Crohn, devendo ser empregada somente nos casos de intolerância à sulfassalazina. |
| 58 | A presente contribuição tem como objetivo apresentar as melhores evidências científicas (estudos clínicos e bula do produto) disponíveis na literatura que suportam a ampliação da possibilidade de ajuste de dose de infliximabe para até 10mg/kg a cada 8 semanas para pacientes que apresentarem resposta incompleta durante o regime de manutenção do tratamento. | O PCDT foi modificado, incluindo mais um cenário para otimização de dose de infliximabe. Veja a seguir: "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 a este agente (62)." |
| 59 | Sim. É necessário incluir todos os imunobiológica disponíveis para doença de Crohn, a exemplo do Certolizumabe Pegol, Vedolizumabe. | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens |



| | | |
|----|---|---|
| | | 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 60 | 1. Fornecer informações de caráter técnico, científico e a respeito do medicamento biológico IL-12/IL-23 ustequinumabe (Stelara®);2. Respeitosamente sugerir a inclusão de ustequinumabe (Stelara®) como nova opção terapêutica da classe IL-12/IL-23 no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Crohn. | Dos 4 ECR identificados por revisão sistemática realizada e publicada pelo grupo Cochrane em 2016 (Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 25;11:CD007572), todos usaram placebo como grupo controle. Logo, ustequinumabe não foi comparado a nenhuma das alternativas de imunobiológicos contempladas por este PCDT (certolizumabe pegol, infliximabe e adalimumabe). |
| 61 | Otimização de doses em caso de resposta não satisfatória | O PCDT foi modificado, incluindo mais um cenário para otimização de dose de infliximabe. Veja a seguir: "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 a este agente (62)." |
| 62 | Seria oportuno a inclusão do vedolizumabe como alternativa para tratamento de portadores de doença de Crohn. O vedolizumabe é um biológico anti-integrina, portanto com diferente ação anti-inflamatória e a possibilidade de tratamento para pacientes que não respondem ou perderam resposta ao anti-TNF alfa. Com perfil de segurança bom e boa resposta a longo prazo é uma alternativa positiva para tratar estes pacientes. | Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. A retocolite ulcerativa possui PCDT próprio, que está em atualização. |
| 63 | Inclusão de outros biológicos no PCDT: Certolizumabe pegol, Vedolizumabe. | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 64 | 1. O PCDT deveria indicar Mesalazina, e não sulfassalazina, para o tratamento da doença leve a moderada. Metaanálise de Stephanie Coward, publicada na Inflammatory Bowel Diseases em março de 2017, mostra que a sulfassalazina não é superior ao placebo no tratamento de indução de remissão da doença de Crohn. (COWARD, 2017)2. O PCDT deveria contemplar, além da otimização da dose do infliximabe de 5mg/kg para 10mg/kg, a otimização também da dose do Adalimumabe de 14/14 dias para 10/10 dias e 7/7 dias.3. O PCDT deveria contemplar o uso de terapia | Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. Conforme sumarizado nas Tabelas 1 e 4 do PCDT, mesalazina é idêntica a placebo para a indução e manutenção de remissão na doença de Crohn, devendo ser empregada somente nos casos de intolerância à sulfassalazina. Doença |



| | | |
|----|--|---|
| | <p>biológica na profilaxia pós-operatória. Estudos de coorte tem demonstrado a eficácia da terapia biológica em reduzir a necessidade de cirurgias futuras e manter a remissão. (O'CONNOR, 2017) 4. A interrupção do tratamento de indução com terapia biológica se não houver melhora com apenas duas doses das medicações, está claramente equivocada, pois não contempla sequer o quantitativo de doses de ataque indicadas para os fármacos.5. A contra-indicação do uso de terapia biológica para os casos fulminantes de doença de Crohn deveria ser retirada. Ensaios clínicos com casos fulminantes são de muito difícil execução. Assim, os relatos de casos e séries de casos deveriam ser levados em consideração (SINAGRA, 2013).6. O uso de Vedolizumabe, por ser terapia biológica que age por outra via que não a via anti-TNF, deveria ser contemplado no PCDT.ReferênciasCoward S et al. Comparative Effectiveness of Mesalamine, Sulfasalazine, Corticosteroids, and Budesonide for the Induction of Remission in Crohn`s Disease: A Bayesian Network Meta-analysis.Inflammatory Bowel Diseases 2017;23(3):461–472O`Connor A et al.Postoperative prophylaxis in Crohn`s disease after intestinal resection: a retrospective analysis. Frontline Gastroenterology 2017;8:203–209.Sinagra E et al. Is really megacolon a contraindication to infliximab in Crohn`s disease? Acta Gastro-enterologica Belgica 2013;76(4):442-4.</p> | <p>fulminante é critério de exclusão da totalidade de ECR que avaliaram segurança e eficácia de imunobiológicos. O tratamento consagrado para essa condição na literatura médica é o uso de corticoesteroides sistêmicos.</p> |
| 65 | <p>É necessário incluir todos os imunobiológicos disponíveis para a Doença de Crohn, a exemplo do VEDOLIZUMABE.</p> | <p>O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT.</p> |
| 66 | <p>Sim. Como médica especialista em gastro e que trabalha com doença inflamatória intestinal acredito que seria muito importante termos a opção de outros imunobiológicos como o entyvio (vedolizumabe), que é uma anti-integrina e também do Cinzia (certolizumabe), anti TNF, esse que poderia ser uma ótima opção para gestantes.</p> | <p>O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT.</p> |
| 67 | <p>1. não concordo com a indicação da substituição do agente anti-TNF por azatioprina, após 12 meses, no tratamento de manutenção da doença em pacientes que atingiram remissão clínica e endoscópica, assumindo que tais pacientes não estejam apresentando nenhuma reação adversa, pois é sabido que a interrupção do uso desses agentes pode criar tolerância aos mesmos num eventual (e provável) reinício do tratamento com os mesmos;2. sugiro incluir a indicação de dosagem sérica do princípio ativo do agente anti-TNF para</p> | <p>O uso de anti-TNF deve ser reavaliado a cada 12 meses, o que não significa que ele deva ser suspenso. A substituição por azatioprina não é mandatória, apenas uma sugestão.</p> |



| | | |
|----|--|--|
| | monitoramento dos níveis do mesmo no organismo e eventual revisão da dose; | |
| 68 | Incluir pacientes com retocolite | A retocolite ulcerativa possui PCDT próprio, que está em atualização. |
| 69 | Inclusão de todos os imunobiológicos disponíveis para a Doença de Crohn como, por exemplo, o CERTOLIZUMABE e o VEDOLIZUMABE. | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 70 | É necessário incluir todos os imunobiológicos disponíveis para a doença de Crohn, a exemplo do Vedolizumabe. | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 71 | É necessário incluir todos imunobiológicos para doença de Crohn, a exemplo do Vedolizumabe | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 72 | como também a cobertura de anestesia geral para colonoscopia em pacientes extremamente intolerantes à dor. | Comentário do escopo deste PCDT. |
| 73 | Inclusão do vedolizumabe no arsenal terapêutico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal, aumentando as chances de atingir remissão dos pacientes que perderam a resposta ao anti tnf | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 74 | Tendo em vista a recente publicação da consulta pública nº 41, de 15 de Agosto de 2017, publicada no D.O.U. de 16 de Agosto de 2017, fundamentada no RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Crohn | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens |



| | |
|--|--|
| <p>(PCDT), a empresa farmacêutica Takeda passa a contribuir com o esclarecimento dos seguintes tópicos:- Na página 12, item 8.2 TRATAMENTO DE INDUÇÃO DE REMISSÃO DA DC COM ATIVIDADE INFLAMATÓRIA INTESTINAL MODERADA A GRAVE, o relatório analisa os resultados de dois estudos do vedolizumabe^{1,2}, concluindo que:“O Vedolizumabe (anticorpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado antagonista da integrina &#945;4&#946;7) teve sua eficácia na indução de remissão clínica de pacientes com DC moderada a grave testada contra placebo em 2 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 &#8804;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 &#8805;100): RR 1,22 (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 vedolizumabe foi idêntico a placebo para análise do desfecho primário de indução de IADC &#8804;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 1 ECR. Logo, vedolizumabe não será indicado neste PCDT.”A análise realizada pela egrégia agência, utilizou dois estudos pivotais, Sandborn e cols1, estudo este também conhecido como Gemini II e Sands e cols2, estudo também conhecido como Gemini III. Devemos analisá-los mais profundamente com o intuito de verificarmos a validade da avaliação realizada pela referida agência.Sandborn e cols1 descreveram os dados clínicos obtidos com um ECR (GEMINI II) no qual remissão clínica (definida como IADC &#8804;150) foi atingida em 14,5% dos pacientes que receberam vedolizumabe e 6,8% nos pacientes que receberam placebo (p--0,02); enquanto que resposta clínica (definida como uma redução no IADC &#8805;100) foi atingida em 31,4% dos pacientes que receberam vedolizumabe e 25,7% dos pacientes que receberam placebo (p--0,23). Em suma, Sandborn concluiu que pacientes recebendo vedolizumabe tiveram probabilidade maior (com significância estatística) em atingir remissão clínica na semana 6 mas não resposta</p> | <p>8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT.</p> |
|--|--|



clínica. O mencionado não atingimento de resposta clínica na semana 6 exige certas considerações. Não se pode afirmar que o não atingimento de significância estatística na resposta clínica da semana 6 seja atribuído à falta de eficácia. Uma possível razão para tal pode ser a gravidade da doença na população estudada. Fato é que aproximadamente 50% dos pacientes estudados apresentavam falha a pelo menos um antagonista de TNF, pontuação média do score IADC de 324 pontos, concentração média de proteína C reativa (PCR) de 11,5 mg/L e valor médio de calprotectina fecal de 686 μ g/g. Ainda, 37% apresentavam história de doença fistulizante e 42% foram submetidos a pelo menos uma cirurgia prévia. Como mencionado acima, aproximadamente 50% dos pacientes apresentavam falha no tratamento com um ou mais antagonistas de TNF (que foi definida no protocolo como falta de resposta inicial, perda de resposta, ou efeitos colaterais inaceitáveis), sendo que aproximadamente 30% dos pacientes apresentavam falha no tratamento com dois ou mais antagonistas de TNF, mostrando um perfil de pacientes mais difícil em responder clinicamente à um biológico. Uma população com tal gravidade, com tal refratariedade não foi avaliada em ensaios anteriores de outros medicamentos biológicos desta patologia. Ressalta-se ainda o fato de que pacientes falhados em terapia biológica prévia apresentaram maior probabilidade de virem a falhar em terapias biológicas subsequentes³. Em análise post hoc do estudo de Sandborn, D'Haens e cols⁴, analisando subgrupo de pacientes que haviam apresentado falha a um ou mais antagonistas de TNF, comparados ao subgrupo de pacientes sem falha à antagonistas de TNF, evidenciou uma diferença significativa entre os grupos placebo e vedolizumabe. No grupo em que houve falha prévia a um ou mais antagonistas de TNF, a porcentagem de pacientes que atingiram resposta clínica na semana 6 foi de 23% e 24% [IC 95% (-11,8; 13,7)], enquanto que no grupo de pacientes que não haviam apresentado falha a um ou mais antagonistas de TNF, a porcentagem de pacientes que atingiram resposta clínica na semana 6 foi de 28% e 38% [IC 95% (-3,3; 23,4)], para os grupos placebo e vedolizumabe, respectivamente. Em outra análise Post hoc dos Gemini's II e III, Sands e colaboradores⁵ analisaram uma população composta por 516 pacientes não expostos a qualquer anti-TNF e 960 pacientes que haviam apresentado falha à terapia prévia com anti-TNF. Quando analisados os resultados dos pacientes virgens ao tratamento com anti-TNF, tanto na semana 6 como na semana 10, pacientes tratados com vedolizumabe atingiram remissão clínica significativamente superior ao placebo [diferença entre



vedolizumabe e placebo de 12,6% (IC 95%: 3,7; 21,4) e 11,3% (IC 95%: 1,5; 21,1), nas semanas 6 e 10, respectivamente]. Interessante chamar a atenção que, quando analisados pacientes que haviam apresentado falha à terapia prévia com anti-TNF, não foi observado diferença estatisticamente significativa (diferença entre pacientes tratados com vedolizumabe e placebo) nos pacientes que atingiram remissão clínica na semana 6 [4,1% (IC 95%: -1,6; 9,8)]. Sands e cols² avaliaram a eficácia e segurança de vedolizumabe em outro estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado. Neste estudo, 75% dos pacientes tinham falha prévia a um ou mais antagonistas de TNF, apresentavam duração de doença mais prolongada, maior número de cirurgias prévias, histórico de doença fistulizante e maiores níveis de PCR plasmáticos e calprotectina fecal, bem como falha a imunossupressores. Comparando os resultados encontrados em subgrupos de pacientes com histórico de falha terapêutica a medicamentos biológicos com grupos de pacientes virgens de biológicos, pode-se observar que, embora o número de pacientes virgens de antagonistas de TNF fosse relativamente pequeno; a proporção de pacientes que atingiram os seguintes desfechos foi maior no grupo vedolizumabe (VDZ) quando comparados ao grupo placebo (PBO): remissão clínica na semana 6 (VDZ 31,4%; PBO 12%; p=0,012), remissão clínica na semana 10 (VDZ 35,3%; PBO 16%; p=0,025), remissão em ambas as semanas 6 e 10 (VDZ 25,5%; PBO 8%; p=0,018), resposta IADC-100 na semana 6 (VDZ 39,2%; PBO 24%; p=0,088), resposta IADC-100 na semana 10 (VDZ 51%; PBO 22%; p=0,002). Na população com falha prévia à antagonista de TNF, maiores proporções de pacientes tratados com vedolizumabe do que tratados com placebo atingiram: remissão clínica na semana 10 (VDZ 26,6%; PBO 12,1%; p=0,001), resposta IADC-100 na semana 6 (VDZ 39,2%; PBO 22,3%; p=0,001), resposta IADC-100 na semana 10 (VDZ 46,8%; PBO 24,8%; p<0,0001). Por fim, considerando-se a população total, maior proporção de pacientes tratados com vedolizumabe quando comparados ao grupo placebo, atingiram: remissão clínica na semana 6 (VDZ 19,1%; PBO 12,1%; p=0,048), remissão na semana 10 (VDZ 28,7%; PBO 13%; p<0,0001), remissão em ambas semanas 6 e 10 (VDZ 15,3%; PBO 8,2%; p=0,025), resposta IADC-100 na semana 6 (VDZ 39,2%; PBO 22,7%; p=0,0002) e resposta IADC-100 na semana 10 (VDZ 47,8%; PBO 24,2%; p<0,0001). Além dos estudos pivotais que fundamentaram a aprovação de vedolizumabe, vários outros estudos de vida real têm documentado eficácia na indução terapêutica. Baumgart e cols⁶, em recente publicação analisando 97 pacientes



portadores de Doença de Crohn, encontraram resposta clínica na semana 6 em 66% dos pacientes. Em 26,8% dos pacientes foi possível reduzir a dose de corticosteroide e 15,5% dos pacientes entraram em remissão clínica, ambos na semana 6. Já Amiot e cols⁷, analisando 173 pacientes portadores de Doença de Crohn, encontraram 57% dos pacientes com resposta clínica e 31% dos pacientes em remissão clínica, ambas na semana 6. Por fim, questiona-se a relevância clínica em não se atingir resposta clínica na semana 6, atingindo-a na semana 10. Na prática clínica, médicos não alteram sua conduta (seja aumentando a dose do medicamento em uso, seja alterando o próprio medicamento) baseados em resposta clínica na semana 6. Fato é que normalmente aguarda-se 10 a 14 semanas para avaliar o paciente e alterar determinada conduta caso o paciente não tenha atingido resposta clínica. Estudos de vida real sugerem que o momento ideal de melhor avaliação da droga seria na semana 14, devido ao seu mecanismo de ação diferenciado^{6,7}.

Na página 13, item 8.4 TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO DA DC EM REMISSÃO APÓS TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DE INDUÇÃO, o relatório analisa os resultados de dois estudos do vedolizumabe^{1,2}, concluindo que: “Dentre 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 52% (451/873) dos tratados com o anti-integrina alcançaram IADC ≤150, é provável que esse ECR tenha incorrido em incontornável viés de susceptibilidade. Ademais, vedolizumabe apresentou maior incidência de efeitos adversos graves: RR 1,60 (1,19–2,14); NNT--11. Logo, não é possível recomendar vedolizumabe para o tratamento de manutenção da DC moderada a grave.” A afirmação de que o estudo de Sandborn (GEMINI II) possa ter incorrido em incontornável viés de susceptibilidade pelo fato de que foram elegíveis para serem submetidos à segunda randomização (na semana 6) apenas os pacientes que apresentaram resposta clínica na semana 6 não se sustenta. Classicamente, os estudos pivotais dos medicamentos biológicos utilizados para esta doença, apresentam



desenhos de estudos similares, a saber:1. ACCENT I8: Infliximabe. Somente os respondedores na semana 2 foram elegíveis para a fase de manutenção, enquanto que os não respondedores foram excluídos do estudo;2. CLASSIC I19: Adalimumabe. Somente os respondedores na semana 0 (semana 4 do CLASSIC I) e na semana 4 continuaram na fase cega do estudo. Os pacientes não respondedores continuaram em fase aberta tal qual no estudo GEMINI II;3. PRECISE I110: Certolizumabe. Somente os pacientes que responderam na semana 6 foram elegíveis para continuar na fase de manutenção até a semana 26. Ademais, discute-se a eticidade em se manter um paciente não respondedor em randomização cega. No estudo de Sandborn¹, os pacientes que utilizaram vedolizumabe e não apresentaram resposta clínica na semana 6, mantiveram-se no estudo mas recebendo abertamente vedolizumabe a cada 4 semanas (otimização de dose). Tal desenho de estudo certamente apresenta maior robustez sob o ponto de vista ético, bem como comparando-o com os desenhos dos estudos comumente utilizados para avaliar a eficácia de medicamentos biológicos nesta patologia. Além dos estudos supracitados, inúmeros estudos de vida real têm evidenciado a eficácia de vedolizumabe também na fase de manutenção: Dulai e cols¹¹, em estudo envolvendo 7 centros nos EUA, observou-se, em 121 pacientes avaliados, 67% de cicatrização de mucosa em 12 meses e 29% de remissão profunda (remissão clínica e cicatrização de mucosa) no mesmo período de tempo. Já em estudo de Eriksson e cols¹², analisando 147 pacientes, observou-se que 53% destes pacientes atingiram resposta clínica, 60% remissão clínica e 37% remissão clínica livre de esteroides aos 12 meses de tratamento. Já existem estudos publicados avaliando a eficácia do vedolizumabe com três (3) anos de tratamento: Vermeire e colaboradores¹³, em continuação aos estudos pivotais, analisaram a eficácia de vedolizumabe em pacientes que haviam participado dos estudos Gemini's II e III e que continuaram em terapêutica com vedolizumabe até a semana 152. Pacientes que responderam ao vedolizumabe na semana 6 e que foram randomizados para continuar recebendo vedolizumabe a cada 8 ou a cada 4 semanas até a semana 52, mantiveram-se neste estudo mas, a partir da semana 52, receberam abertamente vedolizumabe a cada 4 semanas, até que atingissem a semana 152 de exposição total. Nestes pacientes, resposta clínica foi atingida em 94% e 97% nas semanas 104 e 152, respectivamente (análise as observed). Já remissão clínica foi atingida em 83% e 89% nas semanas 104 e 152, respectivamente. Alternativamente, quando incluídos todos os pacientes



com dados faltantes como não respondedores (análise NRI), resposta clínica foi atingida em 78% e 47% nas semanas 104 e 152, respectivamente; enquanto que remissão clínica foi observada em 69% e 43% quando analisadas as semanas 104 e 152, respectivamente. A informação de que os pacientes que utilizaram vedolizumabe apresentaram uma maior incidência de efeitos adversos graves, tal qual se apresenta no abstract do artigo, por sua vez, não se sustenta após a análise minuciosa dos resultados obtidos. Quando comparados os pacientes que utilizaram vedolizumabe a cada 8 semanas com pacientes que utilizaram placebo, o valor de p para a diferença entre as incidências de eventos adversos graves foi de 0,46, evidenciando a não significância estatística de tal achado. Já quando comparados pacientes que receberam vedolizumabe a cada 4 semanas com pacientes que utilizaram placebo, o valor de p foi de 0,77, novamente evidenciando a não significância estatística deste achado¹⁴. A leitura atenta do artigo evidencia que não foi diagnosticado nenhum caso de LMP (Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva), sério problema enfrentado por pacientes em uso de drogas imunossupressoras. Inclusive, até os dias atuais, nenhum caso de LMP foi relatado com o uso de vedolizumabe¹. Adicionalmente, foram relatados apenas 4 casos de câncer em pacientes utilizando vedolizumabe (dois tumores sólidos e dois cânceres de pele não melanoma). Na análise de 1115 pacientes, foram registrados 5 óbitos, valor similar ao encontrado com outras terapias biológicas¹. Os próprios autores sugerem a necessidade de novos estudos para se caracterizar o perfil de segurança do vedolizumabe¹. Neste sentido, um importante artigo publicado em 2016 por Colombel e cols¹⁵, trouxe mais robustez aos dados de segurança de vedolizumabe. Neste estudo de avaliação prolongada, cujo objetivo principal era a observação de eventos de segurança, 2830 pacientes com retocolite ulcerativa ou doença de Crohn que foram incluídos nos estudos de fase 2 ou 3 do vedolizumabe foram convidados a continuar sendo avaliados em uso da droga. Um total de 4811 pacientes/ano foi avaliado e comparado com os períodos históricos de placebo (nos momentos em que os pacientes foram randomizados). Não houve risco aumentado de infecção ou infecção grave no grupo em uso de vedolizumabe, bem como infecções graves por *Clostridium difficile*, sepse e tuberculose foram reportadas de forma infrequente (<0,6% dos pacientes). Reações infusionais foram relatadas em menos de 5% das infusões e neoplasias malignas foram raras (<1% dos pacientes). Ademais, conforme acima relatado, não houve casos de LMP. Concluiu-se que vedolizumabe, mesmo quando utilizado



por um longo período, tem perfil de segurança favorável, com baixa incidência de infecções graves, reações infusionais e neoplasias¹⁵. Em estudo com 3 anos de exposição ao medicamento, Vermeire e colaboradores¹³ analisaram o perfil de segurança de vedolizumabe em pacientes que haviam participado dos estudos Gemini's II e III e que continuaram em terapêutica/exposição com vedolizumabe até a semana 152. A análise de tais dados é consistente com os resultados do estudo pivotal e reforçam o perfil de segurança favorável de vedolizumabe. Os eventos adversos mais comumente encontrados foram exacerbação da doença de base, nasofaringite e artralgia. Infecções sérias ocorreram em 8% dos pacientes, enquanto que reações relacionadas à infusão ocorreram em 4% dos pacientes. Seis (6) pacientes desenvolveram doenças malignas (câncer de pulmão, câncer de cólon, carcinoma de células basais, linfoma de células B, carcinoma de células escamosas e neoplasia hepática), sendo que nenhuma doença maligna foi encontrada em mais do que um paciente, evidenciando claramente a não propensão de vedolizumabe em desenvolver algum tipo específico de neoplasia. Eventos adversos graves resultando em descontinuação do estudo foram observados em 7% dos pacientes e, finalmente, nenhum caso de LMP foi observada nestes 1349 pacientes analisados¹³. Por todo o exposto acima, aliado à experiência clínica acumulada neste um ano de utilização de vedolizumabe no Brasil, é indiscutível a percepção do favorável perfil de segurança de vedolizumabe dentre a classe médica. Por outro lado, tal perfil favorável não é encontrado ao se analisar anti-TNF's. Mota e colaboradores¹⁶ citam que, por exemplo, tumores cutâneos estão entre as possíveis manifestações associadas ao uso de anti-TNF's. Evidências de um risco aumentado de carcinoma não melanoma entre pacientes tratados com anti-TNF incluem metanálise de dados de registros, de estudos observacionais prospectivos e de ensaios randomizados, sendo as mais frequentes as neoplasias cutâneas não melanomas, principalmente o carcinoma basocelular. Além das neoplasias cutâneas, sabe-se que, em comparação com a população geral, pacientes tratados com anti-TNF's desenvolvem um risco aumentado de apresentar linfomas. Inclusive tais achados motivaram a US Food and Drug Administration (FDA) a emitir um alerta em 08/Abril/2009 solicitando que empresas produtoras de anti-TNF's atualizassem suas bulas (Boxed Warning), incluindo tais considerações¹⁷. Infecções graves – definidas como infecções que necessitam de internação hospitalar e/ou antibióticos por via endovenosa – assim como infecções oportunistas, tais como tuberculose, infecções fúngicas



e infecções causadas por *Pneumocystis carinii* também apresentam incidência aumentada em pacientes em uso de anti-TNF's¹⁶. Tal favorável perfil de segurança pode ser explicado pelo próprio mecanismo de ação de vedolizumabe, agindo seletivamente na mucosa intestinal inflamada. O medicamento inibe o tráfico de linfócitos intestinais, inibindo em última instância a diapedese dos linfócitos circulantes nos vasos sanguíneos para o tecido no qual o processo inflamatório está estabelecido, não atuando "sistemicamente"¹⁸.

CONCLUSÃO Por todo o exposto acima, além de adicionais e robustos dados de literatura, vedolizumabe deve ser considerado como opção terapêutica para Doença de Cohn, indo ao encontro da decisão favorável para reembolso de importantes agências reguladoras internacionais, tais como as agências da Alemanha, Bélgica, Canadá, Colômbia, Croácia, Dinamarca, Finlândia, Grécia, Holanda, Israel, Luxemburgo e Suíça.

Referências Bibliográficas:

1. Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-21.
2. Sands BE, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147(3):618-27.e3.
3. Rubbert-Roth A, et al. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(Suppl 1):S1.
4. D'Haens G, et al. The efficacy of vedolizumab by disease activity and prior tumour necrosis factor-alpha antagonist failure in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease: post-hoc analyses from the GEMINI 1 and GEMINI 2 studies. *J Crohns Colitis*. 2016;10 (suppl 1):S58. Abstr DOP050.
5. Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(1):97-106.
6. Baumgart DC, et al. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice - a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(10):1090-102.
7. Amiot A, et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(11):1593-1601.e2.
8. Hanauer SB, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9317):1541-9.
9. Sandborn WJ, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007; 56(9):1232-9.
10. Schreiber S, et al; PRECISE 2 Study Investigators. Maintenance therapy with certolizumab



| | | |
|----|---|---|
| | <p>pegol for Crohn`s disease. N Engl J Med. 2007;357(3):239-50.11. Dulai PS, et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn`s Disease: Results From the US VICTORY Consortium. Am J Gastroenterol. 2016;111(8):1147-55.12. Eriksson C, et al. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). Scand J Gastroenterol. 2017;52(6-7):722-729. 13. Vermeire S, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn`s Disease. J Crohns Colitis. 2017;11(4):412-424. 14. Sandborn WJ, et al; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn`s disease. N Engl J Med. 2013;369(8):711-21. Supplementary Appendix.15. Colombel JF, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn`s disease. Gut. 2016. pii: gutjnl-2015-311079. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311079. [Epub ahead of print]16. Mota LMH, et al. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. Rev Bras Reumatol. 2015;55(3):281-309. Disponível em: www.scielo.br/pdf/rbr/v55n3/0482-5004-rbr-55-03-0281.pdf17. Link:https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174474.htm18. Soler D, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. J Pharmacol Exp Ther. 2009;330(3):864-75.</p> | |
| 75 | <p>A PRIORIDADE É INCLUIR UMA NOVA CLASSE TERAPÊUTICA , SELETIVA QUE NÃO NECESSITA ASSOCIAR UM IMUNOSSUPRESSOR QUE É O VEDOLIZUMABE (DROGA SEGURA, EFICIÊNCIA, QUE OS ESTUDOS DE LONGO PRAZO DE 5 ANOS DEMONSTRAM JÁ CERCA DE QUASE 90% MANTÉM RESPOSTA CLÍNICA E REMISSAO SUSTENTADA SEM PERDA DE RESPOSTA TERAPÊUTICA E CRIAÇÃO DE ANTICORPOS CONTRA O MEDICAMENTO.</p> | <p>O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT.</p> |
| 76 | <p>Melhorar a disponibilização de medicamentos sem lactose, visto que muitos pacientes portadores de Doença de Crohn desenvolvem intolerância a esta substância. Dentre eles, poderia ser disponibilizado o Pentasa, uma mesalazina sem lactose em sua composição.</p> | <p>Conforme sumarizado nas Tabelas 1 e 4 do PCDT, mesalazina é idêntica a placebo para a indução e manutenção de remissão na doença de Crohn, devendo ser empregada somente nos casos de intolerância à sulfasalazina.</p> |



| | | |
|----|---|--|
| 77 | 1- Gostaria de sugerir a possibilidade de otimização nos tratamentos com terapia biológica para pacientes portadores de doença de Crohn não totalmente responsivos a posologia convencional, isto é : no caso do tratamento com Infiximabe , a possibilidade de diminuirmos o período de manutenção para cada 6 semanas ou indicarmos a posologia de 10mg/ Kg de peso a cada 8 semanas e no caso do tratamento com Adalimumabe , a possibilidade de diminuirmos o período de manutenção para cada 7 dias. | O PCDT foi modificado, incluindo mais um cenário para otimização de dose de infliximabe. Veja a seguir: "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 a este agente (62)." |
| 78 | A inclusão de outros Anti TNF que poderiam ser administrados pelo paciente sem a necessidade de infusão e hospital. | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. |
| 79 | Incluir dose de otimização de anti-TNFs como Infiximabe- 5mg/kg a cada 04 ou 06 sem ou 10 mg/kg a cada 08 sem, Adalimumabe- 40 mg 01x/sem e Certolizumabe-400 mg a cada 02 sem.A dose pediátrica de Adalimumabe de 20 mg/seringa deve ser incluída face a necessidade de contemplar faixa etária abaixo de 40 kg.Inclusão de Vedolizumabe. | O PCDT foi modificado, incluindo mais um cenário para otimização de dose de infliximabe. Veja a seguir: "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 a este agente (62)." |
| 80 | Gostaria que fosse revisto a exclusão do vedolizumabe no protocolo, pois estudos indicam a eficácia em pacientes com a DC. Muitos pacientes são refratários a vários medicamentos e a exclusão de uma tecnologia tão importante restringe o acesso dos portadores a tratamento existente e que poderia ser ofertado. | Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 81 | É necessário incluir todos os imunobiológicos disponíveis para a Doença de Crohn, a exemplo do CERTOLIZUMABE PEGOL, VEDOLIZUMABE. | O arsenal terapêutico da doença de Crohn foi ampliada no PCDT atual com a inclusão de certolizumabe pegol. Vedolizumabe não foi incorporado pelos motivos expressos sob os itens 8.2 e 8.4 e de acordo com as evidências sumarizadas nas Tabelas 2, 3, 5 e 6 deste PCDT. |
| 82 | A saúde deveria ter prioridade. | |

DELIBERAÇÃO FINAL

Aos 05 (cinco) dias do mês de outubro de 2017, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, regulamentada pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram por recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Doença de Crohn. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 298/2017.





PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DOENÇA DE CROHN

1 INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal de origem não conhecida, 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, as dermatológicas e as reumatológicas (1). Em países desenvolvidos, a prevalência e a incidência situam-se em torno de 50:100.000 e 5:100.000 respectivamente. Uma estimativa da prevalência na cidade de São Paulo encontrou 14,8 casos por 100.000 habitantes (2). A DC tem início mais frequentemente na segunda e terceira décadas de vida, mas pode afetar qualquer faixa etária.

A DC não é curável clínica ou cirurgicamente, e sua história natural é marcada por 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 ambulatorialmente, toleram bem a alimentação, estão bem hidratados, não apresentam perda de peso superior a 10%, sinais de toxicidade, massas dolorosas à palpação ou sinais de obstrução intestinal. Pacientes com doença moderada a grave (IHB igual ou superior a 8) usualmente estão com o estado geral bastante comprometido e apresentam ainda um ou mais dos seguintes sintomas: febre, perda de peso, dor abdominal acentuada, anemia ou diarreia frequente (3 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 apresentam febre alta, vômitos persistentes, sinais obstrutivos intestinais, sinais de caquexia, sinais de irritação peritoneal ou com abscessos intra-abdominais (1). Resposta clínica significativa (redução no IADC igual ou superior a 100 pontos) equivale a uma redução de 3 pontos ou mais na escala IHB, com uma margem de erro de 16%, usualmente em favor de uma maior sensibilidade no diagnóstico de resposta clínica ao utilizar-se o IHB (4).

Tabela 1 - Índice de Harvey-Bradshaw

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



| | | |
|---|--------------|--|
| | | 2 = definida 3 = definida e dolorosa |
| 5 | Complicações | 1 por item: <ul style="list-style-type: none">• Artralgia• Uveíte• Eritema nodoso• Úlceras aftosas• Pioderma gangrenoso• Fissura anal• Nova 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 ocasional ausência de sintomas gastrointestinais relevantes. O sintoma mais comum no momento do diagnóstico é diarreia, seguida por sangramento (40%-50%), perda de peso (60%) e dor abdominal (70%). Os sinais mais comuns são febre, palidez, caquexia, massas abdominais, fístulas e fissuras perianais. Mais de 6 semanas de diarreia é o critério sugerido como prazo útil para diferenciação com diarreia aguda infecciosa (6). Nos exames de tomografia computadorizada (TC) ressonância magnética (RM) os achados mais característicos são acometimento do intestino delgado e presença de fístulas.

A endoscopia digestiva baixa (colonoscopia) com 2 biópsias de 5 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).

A análise histológica 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 histológico 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 intestino delgado proximal é importante, pois influenciará na estratégia terapêutica e no seguimento do paciente. Sugere-se a realização radiografia de trânsito de delgado, ou enterotomografia computadorizada (entero-TC) ou enterorressonância magnética (entero-RM), quando disponíveis (8).

Exames laboratoriais como elevação de proteína C-reativa e velocidade 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 de tratamento 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, entero-TC ou entero-RM), cirúrgico ou anatomopatológico.

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

6 CASOS ESPECIAIS

6.1 PACIENTES PEDIÁTRICOS

Não é aconselhável o uso de ciprofloxacino em 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 corticosteroides (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 corticosteroides. 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), infliximabe e adalimumabe estão aprovados a partir de 6 anos de idade. O escalonamento terapêutico pediátrico é o mesmo preconizado para adultos.

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 pré-termo e baixo peso ao nascimento. Pacientes com doença ativa que desejam engravidar devem ter ciência destes riscos, sendo ideal programar gestação para 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 devem ser mantidos nas pacientes em remissão, pesando riscos e benefícios (11). A sulfassalazina interfere no metabolismo normal do ácido fólico, devendo, por isso, este ser suplementado no período pré-concepção e durante a gestação (assim como em todo paciente com uso desta medicação). É seguro durante os dois primeiros trimestres da gestação e na amamentação. No último trimestre, seu uso pode aumentar o risco de *kernicterus* (12). 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 aqueles mais metabolizados pela placenta, como 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



premature. Seu uso deve ser considerado pesando riscos e benefícios, tendo em vista risco de reativação da doença na gravidez, que está associada a piores desfechos (11). Não se recomenda a associação de alopurinol a azatioprina na gestação por falta de estudos mostrando 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 pré-termo e de baixo peso ao nascimento com sua utilização durante a gestação. Somente deve ser prescrita se os prováveis benefícios superarem os riscos. Pacientes em uso de ciclosporina não devem amamentar (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 suspensão dos anti-TNF na 24 – 26ª semana de gestação quando possível, levando em consideração gravidade da doença (11). 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 nutrízes, 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, nutrízes devem evitar o uso de metotrexato (11). 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 a doença têm acometimento gastroduodenal. Quando ocorre acometimento do estômago e do duodeno, justifica-se o uso de fármacos que diminuam a agressão péptica, sendo indicados inibidores da bomba de prótons. Os aminossalicilatos não atingem concentração terapêutica no esôfago e no estômago, pois são formulados de maneira a serem liberados em segmentos mais distais no trato digestivo. Assim, o tratamento da doença nessas localizações segue as mesmas diretrizes do tratamento das formas ileocolônicas da doença (8,12,16,17).

7 CENTRO DE REFERÊNCIA

Recomenda-se um serviço especializado em gastroenterologia ou proctologia para avaliação médica, 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 imunossuppressores, e objetiva indução da remissão clínica, melhora da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão. O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções,



complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso (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 abscessos, 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 têm risco aumentado de linfoma não Hodgkin (8,27). Há evidências indiretas de que 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). Não há na literatura 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). 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 corticosteroides tenha sido superior a sulfassalazina isoladamente em 1 ECR com 100 pacientes (número necessário tratar (NNT)=4) (1,32,33). Pacientes com doença ileal devem ser tratados com corticosteroide (qualquer representante e via, de acordo com a situação clínica), uma vez que foi demonstrado que mesalazina, o aminossalicilato com níveis terapêuticos nessa região, tem efeito muito modesto quando comparado a placebo (32,34). Pacientes que não obtiverem resposta clínica significativa após 6 semanas, 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, discrasias sanguíneas, 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 demonstrando 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 a 60 mg/dia, até a resolução dos sintomas e a cessação da perda de peso (1,17,29). Altas doses de corticosteroide (1 mg/kg de prednisona ou de metilprednisolona) têm taxas de resposta de 80%-90% (1). Não há benefício em associar aminossalicilatos ao esquema com corticosteroide. Após a melhora dos sintomas (usualmente 7 a 28 dias), a dose de corticosteroide 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 suspender o tratamento (1).

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

Em alguns casos, não é possível diminuir a dose de corticoesteroides sem que haja recidiva dos sintomas, sendo considerados pacientes corticodependentes. Pela experiência de uso e ampla evidência em pacientes corticodependentes, deve-se acrescentar 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, após 6 semanas, a corticosteroides, a azatioprina mais alopurinol, ou a metotrexato, ou com contraindicação ou intolerância a corticosteroides e imunossuppressores, 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 certolizumabe pegol (400 mg nas semanas 0, 2 e 4). Essa terapia, porém, deverá ser suspensa se não houver resposta após 2 doses, definida por uma redução de pelo menos 3 pontos do IHB (4); poderá ser continuada (5 mg/kg de infliximabe a cada 8 semanas, 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 a seus benefícios, sendo o tratamento indicado para pacientes com grande comprometimento do estado geral, perda de peso, dor abdominal acentuada e fezes diarreicas (3-4 vezes/dia), correspondendo a um IHB de 8 ou mais (47). Não há 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 através de meta-análise em rede, 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, 1 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 2 ECR também detectou maiores taxas de remissão livre de corticosteroides 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 adalimumabe é superior a certolizumabe pegol para a indução de remissão. Porém, avaliação de eficácia por simulações de Monte Carlo detectou que infliximabe é provavelmente superior a adalimumabe e a 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 2 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): RR 1,22 (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 vedolizumabe foi idêntico a placebo para 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 1 ECR. Logo, vedolizumabe não será indicado neste PCDT.

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 indicado. 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; considerar adicionar alopurinol na ausência de resposta clínica após 10 semanas, conforme descrito no item anterior) 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. Não há 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 suboclusão crônica associado à desnutrição significativa, consultoria cirúrgica deverá ser obtida.

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 corticosteroides para induzir a remissão permaneça assintomático por mais de um ano sem tratamento de manutenção. Para prevenção de recorrências, pode-se iniciar com azatioprina (2,0 2,5 mg/kg/dia). Em pacientes com remissão induzida farmacologicamente, azatioprina foi, em meta-análise de 7 ECR, superior a placebo (RR=1,19; IC 95%=1,05–1,34; número necessário tratar (NNT)=9) e, em 1 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).

Não há 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 11 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 esse fármaco (44,58). Metotrexato intramuscular (IM), mas não por via oral, foi superior a placebo em 1 ECR com 76 pacientes (RR=1,67; IC 95%=1,05–2,67; NNT=4) (44).

Azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia) ou 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 remissão, riscos de efeitos adversos associados à manutenção do tratamento e riscos de recaídas associados à interrupção do tratamento (15,17,61).

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 3 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 (62,63).

Ensaio clínico mostrou maior eficácia na manutenção de remissão clínica com tratamento combinado (infliximabe + azatioprina) do que com cada um em monoterapia. Por outro lado, possível somação de efeitos adversos, incluindo infecções e risco de neoplasias, deve ser considerada ao se indicar a associação de azatioprina com anti-TNF. Não há comprovação de benefício com a associação de metotrexato à terapia anti-TNF, não sendo tal estratégia recomendada (16,17,64,65).



Dentre 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 52% (451/873) dos tratados com o anti-integrina alcançaram IADC ≤ 150 , é provável que esse ECR tenha incorrido em incontornável viés de susceptibilidade. Ademais, vedolizumabe apresentou maior incidência de efeitos adversos graves: RR 1,60 (1,19–2,14); NNT=11. Logo, não é possível recomendar vedolizumabe 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 (66). 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 (66). Tratamento profilático está indicado para pacientes com ressecção ileocolônica e pelo menos 1 fator de risco para recorrência (66). Prevenção de recorrência deve ser feito com azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia) (66,67). A terapia anti-TNF não foi adequadamente comparada a tiopurinas em ECR bem-delineados (67,68).

8.6 TRATAMENTO DA DC COMPLICADA POR FÍSTULAS

Fístulas perianais simples (i.e. superficiais ou interesfincterianas) assintomáticas não requerem tratamento específico (66). Complicações supurativas requerem drenagem cirúrgica, assim como abscessos perianais e perirretais (66). Complicações perianais não supurativas usualmente respondem a metronidazol (20 mg/kg/dia divididos em 3 administrações diárias) 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 (69).

Para o tratamento de fístulas perianais complexas (i.e. trans, supra, ou extraesfincteriana), terapia anti-TNF está indicada após a adequada exclusão de sepse concomitante (66,70). 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 (62,71,72)) são a primeira linha de tratamento, mas com preferência para o infliximabe por ter evidências mais robustas de eficácia (66). Adalimumabe combinado a ciprofloxacino é superior à monoterapia com adalimumabe segundo 1 ECR (72). Casos refratários devem ser tratados cirurgicamente (66). Não há ECR que tenha avaliado a eficácia de anti-TNF para o tratamento de fístulas enterocutâneas, enteroentéricas, enterovesicais, ou enteroginecológicas (66).

8.7 FÁRMACOS

- 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, dividido de 6/6, 8/8 ou 12/12 horas
- Hidrocortisona: solução injetável de 100 e 500 mg
 - 100 mg, infusão intermitente IV, 8/8 horas
- Prednisona: comprimido de 5 e 20 mg
 - 1 mg/kg/dia, VO, 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, dividido de 8/8 horas, após as refeições
- Ciprofloxacino: comprimido de 500 mg
 - 1 comprimido, VO, 12/12 horas, após as refeições e longe de antiácidos.
- Azatioprina: comprimido de 50 mg
 - 2,0 a 2,5 mg/kg/dia, VO, 24/24 horas, após as refeições
- Metotrexato: solução injetável de 50 mg
 - Tratamento de indução de remissão:
 - 25 mg/semana, IM, 7/7 dias
 - Tratamento de manutenção de remissão:
 - 12,5 a 25 mg/semana, IM, 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 8 semanas após
 - Tratamento de DC complicada por fístula perianal complexa:
 - 5 mg/kg/semana nas semanas 0, 2, 6, e a cada 8 semanas após; é possível aumentar para 10 mg/kg a cada 8 semanas em caso de perda de resposta a partir da semana 22 de tratamento
- Adalimumabe: seringas pré-preenchidas com 40 mg
 - Injeção subcutânea (SC) no abdome inferior ou coxas
 - Tratamento de indução e manutenção de remissão e de DC complicada por fístula perianal complexa:
 - 160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2 e, após, 40 mg a cada 2 semanas
- Certolizumabe pegol: seringas pré-preenchidas 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 4 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 apropriadamente monitorizada (16,73). Durante o tratamento de manutenção, 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 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 realizar tratamento de manutenção com azatioprina. Segundo meta-análise de estudos observacionais, o risco de recorrência da doença 6 e 12 meses após 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 (74). Anti-TNF pode ser reiniciado em caso de recorrência. 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 para pacientes tratados com infliximabe. Há também evidência de redução da necessidade de cirurgia para usuários de adalimumabe conforme demonstrado em meta-análise em rede (75).

9 MONITORIZAÇÃO

Não está definido se indivíduos com DC devem proceder com 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 preexistente ou em uso de outros fármacos nefrotóxicos devem ter a função renal monitorizada durante o tratamento. Hemograma, EQU e dosagem de creatinina sérica devem ser repetidos a cada 4 meses (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 corticosteroides, recomendam-se dosagens de potássio, sódio e glicemia de jejum, repetindo-se periodicamente conforme critério médico. Deve-se também aferir periodicamente a pressão arterial e realizar avaliação oftalmológica e rastreamento de osteoporose (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 de pele do tipo não melanoma, 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 (corticoesteroides e antialérgicos). Antes do tratamento, recomenda-se a realização de radiografia de tórax e prova de Mantoux, que deverá ser negativa ou com área de 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, conforme as normas estabelecidas no SUS. Provas de função hepática devem ser realizadas antes de cada dose, e o medicamento suspenso se as aminotransferases/transaminases estiverem mais de 5 vezes acima do limite superior da normalidade (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.

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. Certolizumabe pegol é fármaco geralmente bem tolerado. Em ECR, os efeitos adversos mais comuns são cefaleia, náusea e dor abdominal (76,77). 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, adalimumabe é provavelmente o agente mais seguro na fase de manutenção (77).

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 clínica e a monitorização de toxicidade dos medicamentos.



11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

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

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE - TER

Sugere-se cientificar o 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 DECISÃO

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 sítio: 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

14 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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. *Arq Gastroenterol*. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract 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 Crohns Colitis*. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol 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, Mpfu 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, Bechtel 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. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract 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. *Aliment Pharmacol Ther.* 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. Alfadhli 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 Gastroenterol Hepatol.* agosto de 2013;25(8):885–91.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.



69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Sandborn WJ, Schreiber S, Feagan BG, Rutgeerts P, Younes ZH, Bloomfield R, et al. Certolizumab pegol for active Crohn's disease: a placebo-controlled, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* agosto de 2011;9(8):670–678.e3.
77. 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.
78. 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 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 se portador de doença ativa;
- prevenção de recorrências se em remissão;
- fechamento de todas as fístulas;

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

- sulfassalazina, 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);
- adalimumaba

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

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

- **efeitos adversos da azatioprina:** diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado e no pâncreas, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos, falta de ar, pressão baixa, problemas nos pulmões, reações de hipersensibilidade e diminuição das defesas



imunológicas do organismo com ocorrência de infecções; pode causar câncer em animais e, provavelmente, tenha o mesmo efeito na espécie humana;

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

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

- **efeitos adversos 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 (20%), infecções no trato urinário (7%) e artralgia (6%). As reações adversas mais graves foram infecções graves, malignidades 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: | | | |
| _____ Assinatura do paciente ou do responsável legal | | | |
| Médico responsável: | | CRM: | UF: |
| _____ Assinatura e carimbo do médico | | | |
| Data: _____ | | | |

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

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

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



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 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órteses, próteses e materiais do SUS (SigTAP) e o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de doença de Crohn vigente para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o PCDT Crohn, conforme Portaria SAS/MS nº 966, de 2 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 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;
- 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 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 seguintes estratégias de busca foram utilizadas:

Quadro 2: Buscas sobre intervenções terapêuticas - revisões sistemáticas e metanálises

| 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 e/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 e/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 e/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), publicadas a partir de julho de 2014, que tivessem avaliado desfechos clínicos de eficácia e/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) (78). Dez deles (32,43,44,50–53,57,67,75) foram encontrados tanto do PubMed quanto no Embase, sendo que sete (32,43,44,50,53,57,67) eram revisões sistemáticas também encontradas na Cochrane Library. Um estudo foi encontrado somente na busca realizada no Embase (77). Diretrizes e consensos recentemente publicados foram encontrados através de busca não sistemática e incorporados ao PCDT (7,8,10,11,66). Algumas referências citadas nessas diretrizes foram selecionadas (72,74). 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 certolizumabe pegol também foram considerados para o atual PCDT (48,49). Dois ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia e segurança de vedolizumabe foram incluídos apesar do fármaco não constar no Elenco de Medicamentos do CEAF e não ter sido ainda avaliado pela CONITEC (51,52).



Indução de remissão em pacientes com doença de Crohn leve a moderada

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

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 ^o 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 Secundário: • Redução média do IADC | <ul style="list-style-type: none"> • Análise de dados secundários publicados • 9 ECR com dados incompletos • 2 ECR com relato seletivo • 2 ECR sem cegamento | 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 | | | | |
| | | | | | | | 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 2. Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para AZA, MTX, IFX, ADA e CZP.

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 | 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 | | | | | | | | |
| | | | | | | | nº ECR | | | | | | | | | | | |
| Chande 2016(50) | RS com meta-análise de ECR | Adultos ambulatoriais com DC ativa moderada a grave por critérios clínicos, radiológicos e endoscópicos (IADC ≥150 ou IHB ≥7) | AZA, 6-MP, ou AZA+IFX | Placebo, IFX, MTX, ou 5-ASA | Primário: <ul style="list-style-type: none"> • IADC <150 • IHB ≤3 • Outras definições de remissão Secundário: <ul style="list-style-type: none"> • Desfecho composto de indução de remissão ou melhora clínica • Remissão livre de corticoides | <ul style="list-style-type: none"> • Análise de dados secundários publicados • 2 ECR sem cegamento | IADC <150 ou IHB ≤3 | | | Suspensão por EA | | | | | | | | |
| | | | | | | | AZA (86/165) | 1,24 (0,94–1,64) | Moderado | 1,70 (0,94–3,08) | | | | | | | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | n=510; NNH=NSA | | | | | | | | |
| | | | | | | | Placebo (62/157) | I ² =NS | | I ² =NS | | | | | | | | |
| | | | | | | | 4 ECR | | | | | | | AZA (54/170) | 0,66 (0,51–0,87) | Moderado | 1,47 (0,96–2,23) | |
| | | | | | | | vs. | | | | | | | IFX (81/169) | NNT=7 | | n=324; NNH=NSA | |
| | | | | | | | 1 ECR | | | | | | | AZA+IFX (102/169) | 1,26 (1,03–1,54) | Moderado | 1,16 (0,75–1,80) | |
| vs. | | | | | | | IFX (81/169) | NNT=9; | | n=342; NNH=NSA | | | | | | | | |
| 1 ECR | | | | | | | AZA ou 6-MP (41/75) | I ² =NSA | | I ² =NSA | | | | | | | | |
| vs. | | | | | | | MTX (34/68) | 1,13 (0,85–1,49) | Baixo | 0,78 (0,23–2,71) | | | | | | | | |
| 3 ECR | | | | | | | AZA ou 6-MP (36/75) | NNT=NSA | | n=85; NNH=NSA | | | | | | | | |
| vs. | | | | | | | 5-ASA (29/81) | I ² =NS | | I ² =0% | | | | | | | | |
| 2 ECR | | | | | | | AZA ou 6-MP (36/75) | 1,24 (0,80–1,91) | Muito baixo | 0,98 (0,38–2,54) | | | | | | | | |
| vs. | | | | | | | 5-ASA (29/81) | NNT=NSA | | n=133; NNH=NSA | | | | | | | | |
| 2 ECR | | | | | | | | I ² =79% | | 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 | Comparaçã | 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 | |
| | | | | | | | nº ECR | | | | |
| Chande 2016(50) | | | | | | | Remissão ou melhora clínica | | | Suspensão por EA | |
| | | | | | | | AZA ou 6-MP (133/261) | 1,53 (1,05–2,22) | Moderado | Vide acima | |
| | | | | | | | vs. | NNT=11 | | | |
| | | | | | | | Placebo (80/245) | I ² =64% | | | |
| | | | | | | | 9 ECR | | | | |
| | | | | | | | Remissão livre de CCS | | | Suspensão por EA | |
| | | | | | | | AZA (51/170) | 0,68 (0,51–0,90); | Moderado | Vide acima | |
| | | | | | | | vs. | NNT=8 | | | |
| | | | | | | | IFX (75/169) | I ² =NSA | | | |
| | | | | | | | 1 ECR | | | | |
| | | | | | | | AZA+IFX (116/194) | 1,23 (1,02–1,47) | Moderado | Vide acima | |
| | | | | | | | vs. | NNT=9 | | | |
| | | | | | | | IFX (91/189) | I ² 50% | | | |
| | | | | | | | 2 ECR | | | | |
| McDonal d 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) | 0,75 (0,61–0,93) | Moderado | 8,00 (1,09–58,51) | |
| | | | | | | | vs. | NNT=5 | | n=141; NNH=7 | |
| | | | | | | | Placebo (38/47) | I ² =NSA | | I ² =NSA | |
| | | | | | | | 1 ECR | | | | |
| | | | | | | | MTX VO (16/26) | 1,05 (0,79–1,39) | Baixo | 3,00 (0,13–70,42) | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | n=52; NNH=NSA | |
| | | | | | | | Placebo (14/26) | I ² =NSA | | I ² =NSA | |
| | | | | | | | 1 ECR | | | | |
| | | | | | | | MTX VO (16/26) | 1,04 (0,68–1,57) | Baixo | 1,23 (0,08–18,74) | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | n=58; NNH=NSA | |
| | | | | | | | 6-MP (19/32) | I ² =NSA | | I ² =NSA | |
| | | | | | | | 1 ECR | | | | |
| | | | | | | | Sem remissão/manutenção de corticoides em 30 semanas | | | Suspensão por EA | |
| | | | | | | | MTX VO (3/15) | 0,23 (0,08–0,67) | Muito baixo | 2,50 (0,14–46,14) | |
| | | | | | | | vs. | NNT=2 | | n=22; NNH=NSA | |
| | | | | | | | 5-ASA (6/7) | I ² =NSA | | I 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 | Comparaçã | Eficácia # | GRADE | Desfecho |
| | | | | | | | Grupo tratamento (n/N) | RR (IC 95%) | | RR (IC 95%) | |
| | | | | | | | vs. | NNT | | n; NNH | |
| | | | | | | | Grupo controle (n/N) | I ² | | I ² | |
| | | | | | | | nº ECR | | | | |
| Singham 2014(49) | RS com meta-análise de ECR e meta-análise em rede | Adultos com DC definida sem biva-ADÉ via de 200 a 450) e sem biótipos prélogicos, tratados com agente com biológico de imunobiológico s | AZA, IFX, CZP, UST, VDZ, ou UST | Placebo, AZA, IFX, CZP, UST, VDZ, ou UST | Primário: • IADC <150 em 4 ou 12 semanas (relato de preferência) • 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 (n/N não relatado) † | | | | Nenhuma |
| | | | | | | | CZP (159/444) | 1,31 (0,26–1,75) | Moderado | | |
| | | | | | | | vs: | NNT=NSA | | | |
| | | | | | | | Placebo (123/449) | I ² =NSA | | | |
| | | | | | | | IFXCR | 4,29 (0,65–46,09) | Baixo | | |
| | | | | | | | IADC <150 em 4 semanas | NNT=NSA | | Nenhuma | |
| | | | | | | | AZA (55/179) | 2,30 (1,27–4,16) | Moderado | | |
| | | | | | | | vs: | NNT=NSA | | | |
| | | | | | | | Placebo (11/84) | I ² =NSA | | | |
| | | | | | | | IFXCR | 4,29 (0,65–46,09) | Baixo | | |
| IADC <150 em 12 semanas (n/N não relatado) † | | | | Nenhuma | | | | | | | |
| IFX (68/138) | 3,17 (0,33–12,95) | Baixo | | | | | | | | | |
| vs: | NNT=NSA | | | | | | | | | | |
| Placebo (22/81) | I ² =NSA | | | | | | | | | | |
| IFXCR | 5,36 (0,91–40,15) | Baixo | | | | | | | | | |
| IADC <150 (n/N não relatado) † | NNT=NSA | | Nenhuma | | | | | | | | |
| IFX | 6,11 (2,49–18,29) | Baixo | | | | | | | | | |
| vs: | NNT=NSA | | | | | | | | | | |
| Placebo | 1,73 (0,89–4,25) | Baixo | | | | | | | | | |
| AZA | 2,98 (1,12–8,18) | Baixo | | | | | | | | | |
| vs: | NNT=ND | | | | | | | | | | |
| Placebo | I ² =NSA | | | | | | | | | | |
| Há somente análise de segurança para este estudo | | | | | | | | | | | |
| Močko 2016(77) | 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 | <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 | Qualquer EA † | | | | |
| | | | | | | | ADA | 1,88 (0,58–6,58) | Baixo | | |
| | | | | | | | vs: | NNT=NSA | | | |
| | | | | | | | Placebo | I ² =NSA | | | |
| | | | | | | | EA grave † | 0,49 (0,11–1,85) | Baixo | | |
| | | | | | | | ADA | 2,05 (0,18–18,11) | Baixo | | |
| | | | | | | | vs: | NNT=NSA | | | |
| | | | | | | | Placebo | I ² =NSA | | | |
| | | | | | | | IFX | 0,24 (0,07–0,73) | Baixo | | |
| | | | | | | | Infecção † | NNT=ND | | | |
| ADA | 0,77 (0,08–4,32) | Baixo | | | | | | | | | |
| vs: | NNT=NSA | | | | | | | | | | |
| CZP | 0,50 (0,15–1,62) | Baixo | | | | | | | | | |
| vs: | NNT=NSA | | | | | | | | | | |
| CZP | I ² =NSA | | | | | | | | | | |
| ADA | I ² =NSA | | | | | | | | | | |
| Suspensão por EA † | | | | | | | | | | | |



indiretas;
interpretar
com cautela

ADA
vs.
CZP

1,10 (0,05–11,10)
NNT=NSA
I²=NSA

Baixo

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

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

AZA: azatioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina; IFX: infliximabe; MTX: metotrexato; ADA: adalimumabe; CZP: certalizumabe pegol; 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 3. Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para VDZ.

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 | 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 ^o ECR | | | |
| 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 independente s 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 | | Moderado | Qualquer EA grave |
| | | | | | | | VDZ (32/220) | 2,15 (1,09–4,24) | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=13 | | n=1115; NNH=NSA |
| | | | | | | | Placebo (10/148) | I ² =NSA | | I ² =NSA |
| | | | | | | | Redução no IADC ≥100 em 6 semanas | | Moderado | LEMP |
| | | | | | | | VDZ (69/220) | 1,22 (0,87–1,71) | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | |
| | | | | | | | Placebo (38/148) | I ² =NSA | | |



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 | 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 | |
| | | | | | | | nº ECR | | | | |
| 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 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, 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 | VDZ (24/158) | 1,26 (0,72–2,20) | Moderado | Suspensão por EA grave |
| | | | | | | | vs. | Placebo (19/157) | NNT=NSA | | 0,79 (0,22–2,91) |
| | | | | | | | | | I ² =NSA | | n=416; NNH=NSA |
| | | | | | | | | | | | I ² =NSA |
| | | | | | | | | | | | LEMP |
| | | | | | | | | | | | 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 | 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 |
| | | | | | | | nº ECR | | | |
| Močko 2016(77) | 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 | <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 | 1,35 (0,43–4,34) | Baixo | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | |
| | | | | | | | VDZ | I ² =NSA | | |
| | | | | | | | EA grave † | | | |
| | | | | | | | ADA | 1,53 (0,16–10,78) | Baixo | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | |
| | | | | | | | VDZ | I ² =NSA | | |
| | | | | | | | Infecção † | | | |
| | | | | | | | ADA | 0,53 (0,06–2,82) | Baixo | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | |
| | | | | | | | VDZ | I ² =NSA | | |
| | | | | | | | Reação no sítio de injeção † | | | |
| | | | | | | | ADA | 0,29 (0,02–2,46) | Baixo | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | |
| | | | | | | | VDZ | I ² =NSA | | |

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

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 | | | Análise de segurança |
|-----------------------------|----------------------------|--|-----------------------|------------------------------------|--|---|--|--------------------|----------|-------------------------|
| | | | | | | | Desfecho | Comparaçã | Eficácia | GRADE |
| | | | | | | | Grupo tratamento (n/N) | RR (IC 95%) | | Tratamento vs. controle |
| | | | | | | | vs. | NNT | | RR (IC 95%) |
| | | | | | | | Grupo controle (n/N) | I ² | | n; NNH; |
| | | | | | | | n ^o ECR | | | I ² |
| 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 | Primário: <ul style="list-style-type: none"> Manutenção de remissão (IADC <150) Secundário: <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 |
| | | | | | | | 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 ^o 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 |
| | | | | | | | nº 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: *number needed to harm*.



Manutenção de remissão em pacientes com doença de Crohn moderada a grave

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

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 | | | 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 |
| | | | | | | | nº 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 através de meta-análise de 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 | | | Nenhuma |
| | | | | | | | IFX (114/262) | 2,15 (1,52–3,05) | Moderado | |
| | | | | | | | vs. Placebo (30/146) | NNT=5 I ² =NS | | |
| | | | | | | | 2 ECR | | | |
| | | | | | | | ADA (165/387) | 2,65 (1,63–4,32) | Moderado | |
| vs. Placebo (30/210) | NNT=4 I ² =NS | | | | | | | | | |
| 3 ECR | | | | | | | | | | |
| CZP (103/205) | 1,73 (1,35–2,22) | Moderado | | | | | | | | |
| vs. Placebo (61/210) | NNT=5 I ² =NSA | | | | | | | | | |
| 1 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 | Comparaçã | Eficácia # | GRADE | Desfecho |
| | | | | | | | Grupo tratamento (n/N) | RR (IC 95%) | | RR (IC 95%) | |
| | | | | | | | vs. | NNT | | n; NNH | |
| | | | | | | | Grupo controle (n/N) | I ² | | I ² | |
| | | | | | | | nº 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 | I ² =NSA | | | |
| | | | | | | | ADA | 5,16 (1,78–18,00) | Baixo | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=ND | | | |
| | | | | | | | Placebo | I ² =NSA | | | |
| | | | | | | | CZP | 2,26 (0,38–13,57) | Baixo | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | | |
| | | | | | | | Placebo | I ² =NSA | | | |
| | | | | | | | ADA | 1,56 (0,26–8,92) | Baixo | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | | |
| | | | | | | | IFX | I ² =NSA | | | |
| | | | | | | | CZP | 0,69 (0,07–5,61) | Baixo | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | | |
| | | | | | | | IFX | I ² =NSA | | | |
| | | | | | | | CZP | 0,44 (0,05–3,46) | Baixo | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | | |
| | | | | | | | ADA | I ² =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 através de meta-análise de 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) | I ² =NSA | | | |
| | | | | | | | 1 ECR | | | | |
| | | | | | | | ADA (84/191) | 2,06 (1,50–2,82) | Moderado | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=5 | | | |
| | | | | | | | Placebo (38/188) | I ² =NS | | | |
| | | | | | | | 2 ECR | | | | |
| | | | | | | | CZP (150/547) | 1,62 (1,30–2,02) | Moderado | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=10 | | | |
| | | | | | | | Placebo (92/541) | I ² =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 | 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 | |
| | | | | | | | nº 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) | I ² =NS | | | |
| | | | | | | | 2 ECR | | | | |
| | | | | | | | CZP (210/547) | 1,64 (1,37–1,97) | Moderado | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=7 | | | |
| | | | | | | | Placebo (128/541) | I ² =NS | | | |
| | | | | | | | 2 ECR | | | | |
| | | | | | | | Manutenção de IADC <150 (n/N não relatado) † | | | Nenhuma | |
| | | | | | | | ADA | 1,42 (0,17–9,27) | Baixo | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | | |
| | | | | | | | IFX | I ² =NSA | | | |
| | | | | | | | IFX | 1,23 (0,26–13,14) | Baixo | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | | |
| | | | | | | CZP | I ² =NSA | | | | |
| | | | | | | ADA | 1,81 (0,55–8,51) | Baixo | | | |
| | | | | | | vs. | NNT=NSA | | | | |
| | | | | | | CZP | I ² =NSA | | | | |
| | | | | | | Manutenção de redução no IADC ≥100 (n/N não relatado) † | | | Nenhuma | | |
| | | | | | | ADA | 1,45 (0,36–6,08) | Baixo | | | |
| | | | | | | vs. | NNT=NSA | | | | |
| | | | | | | CZP | I ² =NSA | | | | |
| Mao 2017(75) | 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 através de meta-análise de rede | Primário: • Hospitalização 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 I ² =NS | | | |
| | | | | | | | 3 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) | I ² | | I ² |
| | | | | | | | nº ECR | | | |
| Mao | | | | | | | Hospitalização em 76 semanas | | | Nenhuma |
| 2017(75) | | | | | | | AZA (11/68) | 2,04 (0,75–5,54) | Baixo | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | |
| | | | | | | | Placebo (5/63) | I ² =NSA | | |
| | | | | | | | 1 ECR | | | |
| | | | | | | | Cirurgia em 54 a 56 semanas | | | Nenhuma |
| | | | | | | | IFX (14/524) ou ADA | 0,23 (0,13–0,42) | Alto | |
| | | | | | | | (3/517) vs. | NNT=19 | | |
| | | | | | | | Placebo (42/592) | I ² =NS | | |
| | | | | | | | 3 ECR | | | |
| | | | | | | | Cirurgia em 76 semanas | | | Nenhuma |
| | | | | | | | AZA (1/68) | 0,93 (0,06–14,50) | Baixo | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | |
| | | | | | | | Placebo (1/63) | I ² =NSA | | |
| | | | | | | | 1 ECR | | | |
| | | | | | | | Hospitalização (n/N não relatado) † | | | Nenhuma |
| | | | | | | | IFX | 0,44 (0,24–0,76) | Baixo | |
| | | | | | | | vs. | NNT=ND | | |
| | | | | | | | Placebo | I ² =NSA | | |
| | | | | | | | ADA | 0,51 (0,23–1,12) | Baixo | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | |
| | | | | | | | Placebo | I ² =NSA | | |
| | | | | | | | AZA | 2,34 (0,64–9,65) | Baixo | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | |
| | | | | | | | Placebo | I ² =NSA | | |
| | | | | | | | ADA | 1,14 (0,44–3,18) | Baixo | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | |
| | | | | | | | IFX | I ² =NSA | | |
| | | | | | | | AZA | 5,34 (1,32–24,85) | Baixo | |
| | | | | | | | vs. | NNT=ND | | |
| | | | | | | | IFX | I ² =NSA | | |
| | | | | | | | AZA | 4,66 (1,01–24,38) | Baixo | |
| | | | | | | | vs. | NNT=ND | | |
| | | | | | | | ADA | I ² =NSA | | |



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 | Comparaçã | Eficácia # | GRADE | Desfecho |
| | | | | | | | Grupo tratamento (n/N) | RR (IC 95%) | | RR (IC 95%) | |
| | | | | | | | vs. | NNT | | n; NNH | |
| | | | | | | | Grupo controle (n/N) | I ² | | I ² | |
| | | | | | | | nº ECR | | | | |
| Mao 2017(75) | | | | | | | Cirurgia (n/N não relatado) † | | | Nenhuma | |
| | | | | | | | IFX | 0,26 (0,10–0,61) | Baixo | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=ND | | | |
| | | | | | | | Placebo | I ² =NSA | | | |
| | | | | | | | ADA | 0,13 (0,05–0,61) | Baixo | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=ND | | | |
| | | | | | | | Placebo | I ² =NSA | | | |
| | | | | | | | AZA | 0,81 (0,02–36,15) | Baixo | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | | |
| | | | | | | | Placebo | I ² =NSA | | | |
| | | | | | | | ADA | 0,48 (0,06–3,03) | Baixo | | |
| | | | | | | | vs | NNT=NSA | | | |
| | | | | | | | IFX | I ² =NSA | | | |
| | | | | | | | VDZ | 1,66 (0,19–9,17) | Baixo | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | | |
| | | | | | | | IFX | I ² =NSA | | | |
| | | | | | | | AZA | 3,12 (0,09–147,28) | Baixo | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | | |
| | | | | | | | IFX | I ² =NSA | | | |
| Močko 2016(77) | 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 | • Todos os 10 ECR analisados incorreram em viés de atrito (relato incompleto dos desfechos) • Análise de dados secundários | Há somente análise de segurança para este estudo | | | | |
| | | | | | | | Qualquer EA † | | | | |
| | | | | | | | ADA | 1,35 (0,04–104,30) | Baixo | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | | |
| | | | | | | | IFX | I ² =NSA | | | |
| | | | | | | | EA grave † | | | | |
| | | | | | | | ADA | 1,72 (0,48–8,35) | Baixo | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | | |
| | | | | | | | IFX | I ² =NSA | | | |
| | | | | | | | Infecção † | | | | |
| | | | | | | | ADA | 0,88 (0,21–5,04) | Baixo | | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | | |



| | | | |
|---|-------------------------|---------------------|-------|
| publicados | IFX | I ² =NSA | |
| • Comparações indiretas devem ser interpretadas com cautela | Infecção grave † | | |
| | ADA | 0,91 (0,22–4,09) | Baixo |
| | vs. | NNT=NSA | |
| | IFX | I ² =NSA | |

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

| Autor | Delineamento | População | Intervenção | Comparador | Desfecho | Comentários | Análise de eficácia | Análise de segurança | |
|----------|--------------|-----------|-------------|------------|----------|-------------|---|--------------------------------|-------|
| Ano | | | | | | | Desfecho | Desfecho | |
| | | | | | | | Comparação | Eficácia # | |
| | | | | | | | Grupo tratamento (n/N) | RR (IC 95%) | |
| | | | | | | | vs. | NNT | |
| | | | | | | | Grupo controle (n/N) | I ² | |
| | | | | | | | nº ECR | | |
| | | | | | | | | Tratamento vs. controle | |
| | | | | | | | | RR (IC 95%) | |
| | | | | | | | | n; NNH | |
| | | | | | | | | I ² | |
| Močko | | | | | | | Há somente análise de segurança para este estudo | | |
| 2016(77) | | | | | | | 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 *odds ratio* (OR) e IC 95% como intervalo de credibilidade de 95% (ICr 95%).

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



AZA: azatioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina; IFX: infliximabe; MTX: metotrexato; ADA: adalimumabe; CZP; certalizumabe pegol; NAT: natalizumabe; UST: ustequinumabe; 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 6. Autor, delineamento, PICO, comentários, análise de eficácia e segurança para VDZ.

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 | Comparaçã | Eficácia # | GRADE | Desfecho |
| | | | | | | | Grupo tratamento (n/N) | RR (IC 95%) | | RR (IC 95%) | |
| | | | | | | | vs. | NNT | | n; NNH | |
| | | | | | | | Grupo controle (n/N) | I ² | | I ² | |
| | | | | | | | n ^o 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 Secundário: • Redução no IADC ≥100 em 52 semanas • Remissão livre de corticoides em 52 semanas • Remissão clínica duradoura (remissão em ≥80% das visitas do ECR incluindo a última visita) | • Cerca de 50% dos pacientes randomizados tinham história de falha a anti-TNF | IADC ≤150 em 52 semanas ou VDZ 8/8 semanas (60/154) vs. Placebo (33/153) VDZ 4/4 semanas (56/154) vs. Placebo (33/153) | 1,81 (1,26–2,59) NNT=6 I ² =NSA 1,69 (1,17–2,43) NNT=7 I ² =NSA | Moderado Moderado | Qualquer EA grave 1,60 (1,19–2,14) n=1115; NNH=11 I ² =NSA | |
| | | | | | | | Redução no IADC ≥100 em 52 semanas VDZ 8/8 semanas (67/154) vs. Placebo (46/153) VDZ 4/4 SEMANAS (70/154) vs. Placebo (33/153) | 1,45 (1,07–1,96) NNT=8 I ² =NSA 1,51 (1,12–2,04) NNT=7 I ² =NSA | Moderado Moderado | Infecção grave 1,85 (0,92–3,74); n=1115; NNH=NSA; I ² =NSA | |
| | | | | | | | Remissão livre de corticoides em 52 semanas VDZ 8/8 semanas (49/154) vs. Placebo (24/153); 1 ECR VDZ 4/4 SEMANAS (56/154) vs. Placebo (33/153) | 2,03 (1,31–3,13) NNT=7 I ² =NSA 1,82 (1,17–2,84) NNT=8 I ² =NSA | Moderado Moderado | Qualquer infecção 1,10 (0,94–1,28); n=1115; NNH=NSA; I ² =NSA | |
| | | | | | | | Remissão clínica duradoura VDZ 8/8 semanas (33/154) vs. Placebo (22/153) VDZ 4/4 SEMANAS (25/154) vs. Placebo (22/153) | 1,49 (0,91–2,43) NNT=NSA I ² =NSA 1,19 (0,70–2,02) NNT=NSA I ² =NSA | Moderado Moderado | LEMP 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 | 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 |
| | | | | | | | nº ECR | | | |
| Mao 2017(75) | 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 através de meta-análise de rede | Primário: • Hospitalização Cirurgia | • Análise de dados secundários publicados • Comparações indiretas devem ser interpretadas com cautela | Cirurgia em 104 semanas | | | Nenhuma |
| | | | | | | | VDZ (6/127) | 0,46 (0,15–1,36) | Baixo | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | |
| | | | | | | | Placebo (6/58) | I ² =NSA | | |
| | | | | | | | 1 ECR | | | |
| | | | | | | | Hospitalização (n/N não relatado) † | | | |
| VDZ | 0,43 (0,10–1,91) | Baixo | | | | | | | | |
| vs. | NNT=NSA | | | | | | | | | |
| Placebo | I ² =NSA | | | | | | | | | |
| VDZ | 3,56 (0,38–39,30) | Baixo | | | | | | | | |
| vs. | NNT=NSA | | | | | | | | | |
| ADA | I ² =NSA | | | | | | | | | |
| Močko 2016(77) | 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 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 | 2,69 (0,09–190,55) | Baixo | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | |
| | | | | | | | VDZ | I ² =NSA | | |
| | | | | | | | EA grave † | | | |
| | | | | | | | ADA | 4,15 (0,95–25,83) | Baixo | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | |
| | | | | | | | VDZ | I ² =NSA | | |
| | | | | | | | Infecção † | | | |
| | | | | | | | ADA | 1,03 (0,17–8,81) | Baixo | |
| | | | | | | | vs. | NNT=NSA | | |
| | | | | | | | VDZ | I ² =NSA | | |
| | | | | | | | Infecção grave † | | | |
| ADA | 2,60 (0,60–13,27) | Baixo | | | | | | | | |
| vs. | NNT=NSA | | | | | | | | | |
| VDZ | I ² =NSA | | | | | | | | | |
| Reação no sítio de injeção † | | | | | | | | | | |
| ADA | 1,33 (0,08–23,15) | Baixo | | | | | | | | |
| vs. | NNT=NSA | | | | | | | | | |
| VDZ | I ² =NSA | | | | | | | | | |



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

† Combinação de comparações diretas e indiretas através 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; I²=NS: heterogeneidade não significativa (Q de Cochran P >0,05); NNH: *number needed to harm*; ECR: ensaio clínico randomizado.