



Linha de Cuidado das Pessoas com Doença Inflamatória Intestinal

SECRETÁRIO DA SAÚDE

Jean Rodrigues da Silva

DIRETORIA TÉCNICA DE MEDICINA

Luana Garcia Ferrabone

DIRETORIA DE MÉDIA E ALTA COMPLEXIDADE E SERVIÇOS ESPECIAIS

Marlene Bonow Oliveira

DIRETORIA DE ATENÇÃO PRIMÁRIA

Mário José Bruckheimer

GERÊNCIA DE GESTÃO ESTRATÉGICA

Keli Bett

GERÊNCIA DE SERVIÇOS ESPECIAIS

Akadenilques de Oliveira Martins Souza Kudla

GERÊNCIA DE REGULAÇÃO

Gislene Cristina Mantovani de Araújo

COORDENAÇÃO DE ENFERMAGEM

Renata Andrade Teixeira Heil

COORDENAÇÃO DO NÚCLEO DE APOIO À REDE DE ATENÇÃO À SAÚDE

Roselaine Elisa Radtke

ELABORAÇÃO

Dagmar Asta Bohn Nunes – Enfermeira, Serviço de Assistência à Pessoa Ostomizada Policlínica Boa Vista

Dieine Cristine Zoboli – Enfermeira, Coordenação da Central de Regulação

Elisângela Rumor Paul – Coordenação Laboratório Municipal

Janaína Pravato Vicente Banin – Farmacêutica, Coordenação Farmácia Escola

Janine Guimarães – Nutricionista, Apoio Técnico da Saúde do Adulto da Atenção Primária à Saúde

Louise Domeneghini Chiaradia Delatorre – Farmacêutica, Gerência de Assistência Farmacêutica e Laboratório Municipal

Marilena Celino Cavalcanti – Médica, Coordenação Médica da Central de Regulação

Patrícia Schmitt Fertig Kirsten – Médica Gastroenterologista, Ambulatório Hospital São José

Ricardo Bertolino da Silva – Médico Gastroenterologista, Policlínica Boa Vista

Sheila Cristina Parolim – Enfermeira, Serviço de Assistência à Pessoa Ostomizada da Policlínica Boa Vista

Simone Afra de Farias – Farmacêutica, Núcleo de Apoio à Rede de Atenção à Saúde

Simone Aparecida de Souza – Enfermeira

Secretaria da Saúde de Joinville

MISSÃO: Promover Saúde todos os dias com Humanização e Eficiência

VISÃO: Ser modelo de Excelência de Gestão em Saúde

VALORES: Ética, Eficiência, Comprometimento, Humanização e Inovação

LISTA DE FIGURA

Figura 01 – Fluxograma do acesso ao diagnóstico e tratamento da DII na SES/Joinville	09
---	-----------

LISTA DE QUADROS

Quadro 01 – Componentes da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doença Inflamatória Intestinal e Atribuições	08
Quadro 02 – Passo a Passo: acesso aos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica	18

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AB: Atenção Básica

AIH: Autorização de Internação Hospitalar

ALT: Alanine Aminotransferase

APS: Atenção Primária à Saúde

AST: Aspartato Aminotransferase

BPA-i: Boletim de Produção Ambulatorial-individualizado

CEAF: Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

CIB: Comissão Intergestores Bipartite

CNES: Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde

CNS: Cadastro Nacional de Saúde

CPF: Cadastro de Pessoa Física

DC: Doença de Crohn

DIAF/SES: Diretoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria Estadual da Saúde

DII: Doença Inflamatória Intestinal

DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico

EDA: Endoscopia Digestiva Alta

ESF: Estratégia Saúde da Família

FAE: Farmácia Escola

g: Grama

HDB: Hemorragia Digestiva Baixa

HRHDS: Hospital Regional Hans Dieter Schmidt

HSJ: Hospital São José

LME: Laudo para Solicitação de Medicamentos do Componente Especializado

mg: Miligrama

mg/mL: Miligrama/mililitro

mL: Mililitro

MS: Ministério da Saúde

NIR: Núcleo de Regulação Interna

PA: Pronto Atendimento

PCDT: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PCR: Proteína C Reativa

PSO: Pesquisa de Sangue Oculto

RCU: Retocolite Ulcerativa

RG: Registro Geral

SAMU: Serviço de Atendimento Móvel de Urgência

SAS/MS: Secretaria de Atenção à Saúde / Ministério da Saúde

SC: Santa Catarina
SDR: Secretaria de Desenvolvimento Regional
SES/Joinville: Secretaria da Saúde de Joinville
SIG – SAUDETTECH: Sistema Integrado de Gestão
SISREG: Sistema Nacional de Regulação
SUS: Sistema Único de Saúde
TC: Tomografia Computadorizada
TER: Termo de Esclarecimento e Responsabilidade
UBS: Unidade Básica de Saúde
UPA: Unidade de Pronto Atendimento
USG: Ultrassonografia
VHS: Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	07
2 ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE	10
3 ATENÇÃO ESPECIALIZADA	11
3.1 Regulação – Acesso à Atenção Especializada e Exames de Média e Alta Complexidade	11
3.1.1 Especialidade Proctologia – Geral (DII)	11
3.1.2 Especialidade Gastroenterologia – Adultos (DII)	11
3.1.3 Especialidade Gastroenterologia – Pediatria (DII)	12
3.2 Contrarreferência	13
3.3 Critérios para Solicitação de Exames Complementares	13
3.3.1 Critérios para Solicitação de Endoscopia Digestiva Alta	13
3.3.2 Critérios para Solicitação de Colonoscopia	14
3.4 Regulação – Acesso às Cirurgias Eletivas	15
4 SISTEMA DE APOIO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO	16
4.1 Diagnóstico em Laboratório Clínico	16
4.2 Diagnóstico por Imagem	16
4.2.1 Raio-X	16
4.2.2 Ultrassonografias, Endoscopia, Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética	16
4.3 Análise histopatológica / anatomopatológica	17
4.4 Assistência Farmacêutica	17
4.4.1 Medicamentos padronizados	17
4.4.2 Acesso aos medicamentos	18
4.5 Aplicação Medicamentos Injetáveis	19
4.6 Programa de Assistência à Pessoa Ostomizada	20
REFERÊNCIA	21
ANEXO 1 – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Retocolite Ulcerativa	23
ANEXO 2 – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Doença de Crohn	29

1 INTRODUÇÃO

As **Doenças Inflamatórias Intestinais (DII)**, sendo as principais **Doença de Crohn (DC)** e **Retocolite Ulcerativa (RCU)**, caracterizam-se por inflamação crônica do intestino e não têm causa definitivamente esclarecida até o momento (DEWULF, *et al.*, 2007). Acredita-se que a doença tenha etiopatogenia multifatorial, com participações de fatores genéticos, ambientais, microflora intestinal e reposta imune (Salviano, 2007). Ainda que não exista cura para a maioria dos casos, vários tipos de tratamentos medicamentosos têm sido empregados para seu controle (DEWULF, *et al.*, 2007).

As DII apresentam incidência crescente em todo o mundo e constituem importante problema de saúde, pois atingem populações relativamente jovens e podem apresentar formas clínicas mais graves, o que implica, portanto, alto custo para a sociedade. Soma-se a isso que os pacientes com a DC e a RCU, devido à necessidade frequente de procedimentos específicos, recorrem, principalmente, ao atendimento de nível terciário (DEWULF, *et al.*, 2007).

O Brasil ainda é considerado área de baixa prevalência de DII, apesar do aumento significativo da incidência destas doenças nos registros da literatura nacional. A determinação de dados epidemiológicos das DII no Brasil, como em todos os países em desenvolvimento, é difícil, em função das deficiências dos sistemas de registro de dados, bem como da impossibilidade do acesso as informações fora do sistema público de saúde (SOUZA, 2008). Estudo do Espírito Santo indicou prevalência de DII de 38,2 casos/100.000 habitantes, sendo que 24 casos/100.000 tinham diagnóstico de RCU e 14/100.000 DC (LIMA MARTINS, 2018).

Segundo registros da Farmácia Escola, onde são dispensados os medicamentos para o tratamento da DII para os usuários de Joinville acompanhados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e também provenientes dos consultórios particulares, estavam cadastrados em novembro de 2019 para receber regularmente medicamentos para Doença de Crohn 156 usuários e para Retocolite Ulcerativa 229 usuários.

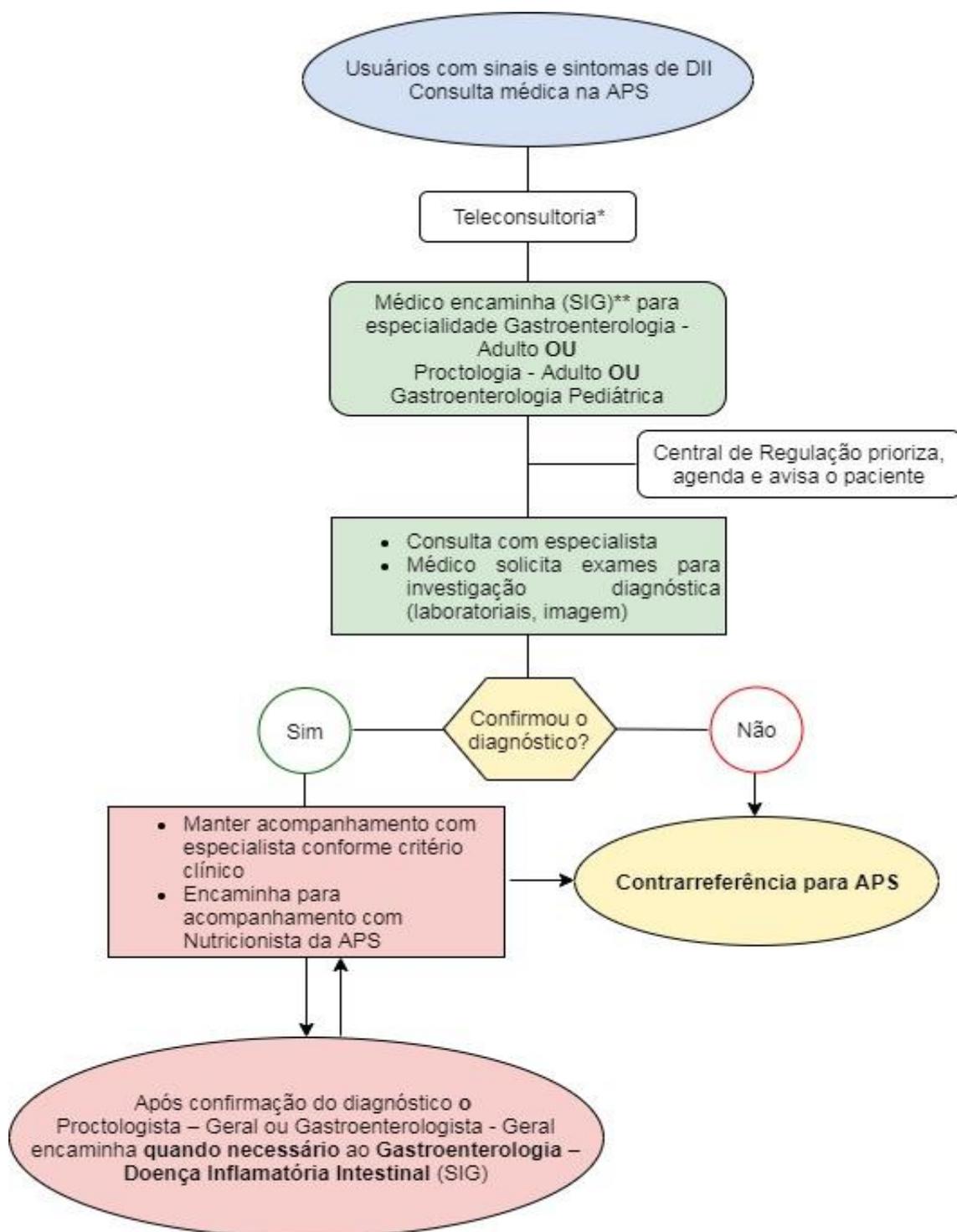
Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa tem seus **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas** definidos pelo Ministério da Saúde e aprovados através das **Portarias SAS/MS nº 14, de 28 de novembro de 2017** e **nº 861, de 04 de novembro de 2002**, respectivamente e são adotados pela SES/Joinville. Recentemente a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC) lançou duas consultas públicas recomendando a inclusão de novos medicamentos para o tratamento da RCU no SUS, tão logo exista a inclusão de novos medicamentos no Componente Especializado de Assistência Farmacêutica e incorporação pela Secretaria de Estado da Saúde, estes protocolos passarão a ser adotados pela SES/Joinville.

Quadro 01 – Componentes da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doença Inflamatória Intestinal e Atribuições

NÍVEL DE ATENÇÃO	PONTOS DE ATENÇÃO À SAÚDE		TERRITÓRIO SANITÁRIO
Atenção Primária	Unidade Básica de Saúde e Estratégia Saúde da Família		JOINVILLE
Atenção Especializada	UBS Saguaiú	Consulta especializada em: Gastroenterologia – Pediátrica	Municípios da Regional de Saúde SDR22(*) (com exceção de Araquari)
	Policlínica Boa Vista	Consulta especializada em: Gastroenterologia – Adultos Gastroenterologia – Pediátrica Serviço de Assistência à Pessoa Ostromizada	
	Ambulatório do Hospital São José	Consulta especializada em: Gastroenterologia – Adultos Gastroenterologia – Ad. Doença Inflamatória Intestinal Proctologia – Geral	
	Ambulatório do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt	Consulta especializada em: Gastroenterologia – Adultos Proctologia – Geral	
	Ambulatório do Hospital Infantil Dr. Jeser Amarante de Faria	Consulta especializada em: Gastroenterologia – Pediátrica	
Urgência e Emergência	PA Norte 24 Horas Costa e Silva Luiza Schultz Dohler	Atendimentos de Urgência e Emergência (Complexidade Intermediária) Administração de medicamentos externos	JOINVILLE
	PA Sul 24 Horas Itaum		
	UPA 24 Horas Aventureiro		
	Hospital São José	Atendimentos de Urgência e Emergência	
	Hospital Regional Hans Dieter Schmidt		
	Hospital Infantil Dr. Jeser Amarante de Faria		
Serviço de Apoio	Farmácia Escola	Acesso aos medicamentos padronizados no CEAF/ MS	JOINVILLE

(*) **SDR22:** Joinville, Balneário Barra do Sul, Barra Velha, Garuva, Itapoá, São Francisco do Sul, São João do Itaperiu

Figura 01 – Fluxograma do acesso ao diagnóstico e tratamento da DII na SES/Joinville



* Previsto

** SIG - Sistema Integrado de Gestão (SAUDETECH)

2 ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE

A **Atenção Primária à Saúde (APS)** em Joinville está organizada em três regiões distritais (Norte, Centro e Sul), que cobrem todo o território do Município, sendo a maioria das Unidades Básicas de Saúde (UBS) compostas por equipes da Estratégia Saúde da Família.

A APS ocupa posição privilegiada e estratégica dentro do SUS, no cuidado das pessoas com doenças crônicas, resultado de seus quatro atributos essenciais: primeiro acesso, integralidade, longitudinalidade e coordenação do cuidado. A AB nunca se desresponsabiliza do indivíduo, assumindo a função primordial de auxiliar no desenho e na organização da teia de serviços envolvidos no seu cuidado de saúde (BRASIL, 2015).

Segundo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde, 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 de pessoas com DC, o que pode ser extrapolado para RCU.

Uma vez realizada a contrarreferência o médico da Atenção Básica deverá receber o usuário, responsabilizando-se por manter o seu acompanhamento conforme a Política Nacional de Atenção Básica.

As atividades programadas realizadas pelas Unidades Básicas de Saúde, como visitas domiciliares, consultas agendadas e cuidado continuado, poderão ser agendadas na recepção conforme agenda da Unidade.

3 ATENÇÃO ESPECIALIZADA

O Ministério da Saúde recomenda que avaliação, tratamento e acompanhamento dos pacientes com DC e RCU sejam realizados em serviços especializados multidisciplinares com a presença de médico gastroenterologista ou proctologista.

3.1 Regulação – Acesso à Atenção Especializada e Exames de Média e Alta Complexidade

O acesso às consultas oferecidas na Atenção Especializada de **Proctologia – Geral**, **Gastroenterologia – Adulto** e **Gastroenterologia – Pediátrica**, assim como aos exames de média e alta complexidade para os pacientes de Joinville e municípios pactuados é regulado pela Central de Regulação de Joinville (CNES 7220758).

Na Central de Regulação as solicitações são priorizadas pelo médico regulador e posteriormente agendadas.

O acesso às consultas no Ambulatório do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt – HRHDS, estadual, passa também pelo Complexo Regulador Estadual de Santa Catarina (CNES 2692260), através do Sistema Nacional de Regulação – SISREG, conforme Deliberação nº 47/CIB/2016. Os encaminhamentos para estas unidades são recebidos pela Central de Regulação de Joinville, que insere os pacientes no SISREG.

3.1.1 Especialidade Proctologia – Geral (DII)

Critérios de Encaminhamento:

- ✓ Pacientes com sinais e sintomas de DII maiores de 15 anos (Deliberação 181/CIB/2017);
- ✓ Colites inespecíficas.

Sinais de Doença em Atividade:

- ✓ Sangramento abundante; mucorreia; diarreia com muco e/ou sangue; dor abdominal; emagrecimento; anemia; estenose; fístulas.

Evidências Clínicas e Complementares:

- ✓ É importante considerar na abordagem inicial do paciente a história clínica e sintomas do paciente e exame proctológico realizado pelo médico solicitante.

3.1.2 Especialidade Gastroenterologia – Adultos (DII)

Critérios de Encaminhamento:

- ✓ Pacientes com sinais e sintomas de DII maiores de 15 anos (Deliberação 181/CIB/2017).

Sinais de Doença em Atividade:

- ✓ Dor abdominal, sangramento intestinal, perda de peso, massa abdominal, anemia, estenose, fístula.

Evidências Clínicas e Complementares:

- ✓ É importante considerar na abordagem inicial do paciente a idade, história clínica e a presença ou não de manifestações de alarme, comorbidades, medicações em uso;
- ✓ Em caso de anemia informar hematócrito e hemoglobina;
- ✓ Em caso de emagrecimento quantificar o mesmo;
- ✓ Em caso de sangramento caracterizar o tipo do mesmo;
- ✓ Descrever exames complementares quando disponíveis: USG, TC, EDA, colonoscopia.

Após confirmação do diagnóstico o médico Proctologista – Geral e Gastroenterologia – Geral encaminha quando necessário ao Gastroenterologia – Adulto Doença Inflamatória Intestinal.

3.1.3 Especialidade Gastroenterologia – Pediatria (DII)

Critérios de Encaminhamento:

- ✓ Pacientes com sinais e sintomas de DII menores de 15 anos.

Sinais de Doença em Atividade:

- ✓ Sangue nas fezes; desnutrição; perda de peso; evacuações noturnas; urgência evacuatória; anemia; hipoalbuminemia; artralgia, artrite; lesões cutâneas; lesão perianal, fístula.

Evidências Clínicas e Complementares:

- ✓ Descrever exames complementares quando disponíveis: USG, TC, EDA, colonoscopia;
- ✓ Em caso de anemia informar hematócrito e hemoglobina;
- ✓ Enviar gráfico de peso e gráfico de estatura;
- ✓ Em caso de sangramento caracterizar o tipo do mesmo.

Situações Especiais:

- ✓ Doença de Crohn complicada por infecções ou abscessos ou com necessidade cirúrgica e demais situações especiais.

Profissionais Solicitantes:

- ✓ Médicos da Atenção Básica e especialistas.

- ✓ **Internação imediata:** caso o especialista identifique durante a consulta esta necessidade, o mesmo deve encaminhar o usuário ao Hospital conforme Fluxo de Regulação Vigente e Protocolo de Atendimento definido entre os Hospitais (*) com encaminhamento ao Plantonista e manter contato com o Núcleo de Regulação Interna (NIR) do Hospital referenciado;
- ✓ **Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU – 192):** casos de risco de morte, deve ser acionado;
- ✓ **UPA ou PA 24h (não urgência):** casos onde o primeiro atendimento tenha ocorrido em Unidades desta modalidade, o usuário deve ser transferido para Referência Hospitalar em no máximo 24h;
- ✓ **Diagnósticos ou suspeitas diagnósticas de DII durante internação hospitalar:** usuários podem ser encaminhados para as especialidades de Gastroenterologia – Adulto ou Proctologia – Adulto conforme 3.1 (Os profissionais do HRHDS enviam o encaminhamento para SES/Joinville, já que não acessam o Sistema Integrado de Gestão);

(*) HSJ é a referência para Coloproctologia (enterorragias) e Gastroenterologia

(*) HRHDS para Gastroenterologia (hematemese) e Gastroenterologia.

3.2 Contrarreferência

Após o atendimento na Atenção Especializada, o médico especialista deverá realizar a contrarreferência do usuário para a APS, preferencialmente através do módulo de Contrarreferência do SIG – SAUDETECH.

A contrarreferência deve conter as informações do caso, conclusão diagnóstica e sugestão de conduta a ser seguida, oportunizando o acompanhamento seguro pela equipe da Atenção Primária em conjunto com a Atenção Especializada.

- ✓ Após o diagnóstico o usuário deve ser referenciado para consulta com Nutricionista na Policlínica Boa Vista (quando acompanhado nesta Policlínica) ou Atenção Primária (conforme previsto no Protocolo de Organização da Atenção Nutricional na Atenção Básica).

3.3 Critérios para Solicitação de Exames Complementares

3.3.1 Critérios para Solicitação de Endoscopia Digestiva Alta (EDA):

- ✓ Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) / Esofagite de refluxo (refratários ao tratamento);
- ✓ Controle de pólipos e gastrite atrófica;
- ✓ Esôfago de Barret;
- ✓ Úlcera gástrica (controle de tratamento);
- ✓ Dispepsia, dor epigástrica, dor abdominal refratários ao tratamento;
- ✓ Vômitos persistentes;
- ✓ Suspeita ou história familiar de câncer gástrico;
- ✓ Avaliação de hipertensão portal / varizes esofagianas em cirrose hepática;
- ✓ Investigação de sangramento, anemia, pesquisa de sangue oculto positivo (PSO);
- ✓ Emagrecimento;
- ✓ Disfagia;
- ✓ Pré-operatório de gastroplastia;
- ✓ Investigação de diarreia crônica e/ou doença celíaca.

Evidências Clínicas e Complementares:

- ✓ Importante considerar a abordagem inicial do paciente: anamnese, história clínica e exame físico detalhado (sinais e sintomas, tempo de evolução, frequência, incidência, patologias pregressas, medicações em uso e patologias associadas), história familiar associada;
- ✓ Em caso de anemia ou PSO positivo: informar o hematócrito e hemoglobina com data;
- ✓ Em caso de emagrecimento favor quantificar o mesmo relacionado ao tempo;
- ✓ Informar data e laudo da EDA anterior, caso de exames anteriores.

Contraindicações:

- ✓ Discrasia (distúrbios graves da coagulação);
- ✓ Dispneia severa;
- ✓ Insuficiência cardíaca descompensada.

Profissionais Solicitantes:

- ✓ Clínico geral, Médico ESF, Pediatra, Cirurgião geral, Cirurgião pediátrico, Gastroenterologista, Proctologista, Oncologista e Geriatra.

Fonte: Protocolo de Acesso à Exames e Procedimentos de Média e Alta Complexidade (SES/Joinville, 2017).

3.3.2 Critérios para Solicitação de Colonoscopia

- ✓ Suspeita ou história familiar de câncer colorretal;
- ✓ Investigação de sangramento gastrointestinal / Hemorragia Digestiva Baixa (HDB);
- ✓ Investigação de anemia, pesquisa de sangue oculto (PSO);
- ✓ Emagrecimento;
- ✓ Investigação de diarreia crônica;
- ✓ Suspeita de doença inflamatória intestinal (DII);
- ✓ Doença diverticular do cólon após diverticulites de repetição;
- ✓ Alterações no enema opaco;
- ✓ Seguimento de pólipos, colites, doenças inflamatórias intestinais e tumores;
- ✓ Incontinência fecal.

Obs.: Orientar paciente a realizar o preparo anterior ao exame, adequadamente.

Contraindicações:

- ✓ Qualquer suspeita clínica ou radiológica de abdome agudo perfurativo ou de diverticulite aguda;
- ✓ Megacólon tóxico;
- ✓ A polipectomia está contraindicada quando o preparo do cólon não estiver adequado, com coagulopatia, e/ou com uso de antiagregante plaquetário.

Evidências Clínicas e Complementares:

- ✓ Importante considerar a abordagem inicial do paciente: anamnese, história clínica e exame físico detalhado (sinais e sintomas, tempo de evolução, frequência, incidência, patologias pregressas, medicações em uso e patologias associadas), história familiar associada;
- ✓ Em caso de anemia ou PSO positivo informar o hematócrito e hemoglobina com data;
- ✓ Em caso de emagrecimento, informar a relação perda de peso e tempo;
- ✓ Informar data e laudo da colonoscopia anterior, caso de exames anteriores;
- ✓ Informar data e laudo de exames anteriores: ultrassonografia, retossigmoidoscopia, EDA ou exame radiológico anterior.

Avaliar cada caso nas seguintes situações:

- ✓ Neutropenia importante;
- ✓ Infarto recente do miocárdio;
- ✓ Embolia pulmonar recente;
- ✓ Grande aneurisma de aorta ou de ílica;
- ✓ Grande esplenomegalia;

- ✓ Gravidez após o 2º trimestre.

Profissionais Solicitantes:

- ✓ Gastroenterologista, Proctologista, Oncologista, Cirurgião geral, Geriatra, Clínico geral e Médico ESF (com prévia autorização da Regulação)

Fonte: Protocolo de Acesso à Exames e Procedimentos de Média e Alta Complexidade (SES/Joinville, 2017).

3.4 Regulação – Acesso às Cirurgias Eletivas

O acesso a todas as cirurgias eletivas, inclusive cirurgias realizadas no Hospital São José, é regulado pela **Central de Regulação de Internações Hospitalares** da Secretaria de Estado da Saúde, conforme previsto na Deliberação 066/CIB/18 da Comissão Intergestores Bipartite – SES/SC, que aprova os fluxogramas da regulação hospitalar no Estado de Santa Catarina.

As Autorizações de Internação Hospitalar (AIHs) são entregues diretamente ao usuário, que deve levá-las até a Secretaria de Saúde do Município de origem, onde são reguladas, priorizadas e encaminhadas à Central de Regulação de Internações Hospitalares da 22ª SDR.

4 SISTEMA DE APOIO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO

4.1 Diagnóstico em Laboratório Clínico

- ✓ Os exames laboratoriais são realizados no Laboratório Central Municipal, postos de coleta públicos alocados em Unidades Básicas de Saúde estratégicas e, em laboratórios terceirizados conveniados ao SUS. O agendamento para as coletas de material biológico é realizado pelos solicitantes em consultório informatizado, ou alternativamente nas recepções dos ambulatórios de especialidades, com a utilização do Sistema Integrado de Gestão – SAUDETTECH;
- ✓ Os resultados dos exames podem ser acessados pela internet com a utilização de usuário e senha entregues ao usuário no atendimento. Alternativamente, podem ser retirados na recepção do laboratório ou posto de coleta onde foi realizada a coleta.
- ✓ Exames laboratoriais que podem ser solicitados para diagnóstico, solicitação dos medicamentos ou monitoramento do tratamento conforme periodicidade definida nos PCDT/MS: hemograma, VHS, PCR, ureia, creatinina, ácido úrico, AST, ALT, fosfatase alcalina, potássio, magnésio, colesterol total, triglicerídeos, PSO, dosagem sérica de ciclosporina (quando em utilização do paciente);
- ✓ Para solicitação e monitoramento da utilização dos medicamentos previstos nos PCDT/MS o resultado dos **exames laboratoriais tem validade de 3 meses**.

4.2 Diagnóstico por Imagem

- ✓ Os exames de imagem são realizados em clínicas terceirizadas conveniados ao SUS, solicitados para diagnóstico, solicitação dos medicamentos ou monitoramento do tratamento conforme periodicidade definida nos PCDT/MS: endoscopia digestiva baixa (retossigmoidoscopia ou colonoscopia), radiológico (raio X de trânsito do delgado, tomografia computadorizada enteral ou ressonância magnética enteral);
- ✓ Para solicitação e monitoramento da utilização dos medicamentos previstos nos PCDT/MS os **exames de imagem e biópsia tem validade de 12 meses**.

4.2.1 Raio-X

O agendamento do Raio-X é realizado pelo profissional solicitante no consultório informatizado ou alternativamente na recepção das Unidades de Saúde, o resultado é entregue em mãos, diretamente aos pacientes, no local onde foi realizado o exame.

4.2.2 Ultrassonografias, Endoscopia, Colonoscopia, Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética

As solicitações de exames de ultrassonografia são inseridas no s Sistema Integrado de Gestão (SAUDETECH) pelo profissional solicitante e encaminhados à Regulação para priorização do médico regulador e posterior agendamento. O resultado é entregue em mãos, diretamente aos usuários, no local onde foi realizado o exame.

Observação:

- ✓ Os critérios para solicitação dos exames Endoscopia Digestiva Alta e Colonoscopia estão definidos nos itens 3.3.1 e 3.3.2;
- ✓ Os critérios para solicitação dos demais exames estão definidos no Protocolo de Acesso a Exames/Procedimentos Ambulatoriais de Média e Alta Complexidade (2004);
- ✓ Situações especiais devem ser encaminhadas para Unidade de Regulação.

4.3 Análise histopatológica / anatomopatológica

As análises anatomopatológicas do material coletado durante a realização de exames como endoscopia e colonoscopia são realizadas por laboratórios privados credenciados ao SUS.

O material das biópsias é levado pelo próprio laboratório de referência e os laudos são enviados para as Unidades solicitantes via malote.

Atualmente o formulário, Boletim de Produção Ambulatorial-individualizado (BPA-i), deve ser preenchido pelo profissional que realizou a biópsia para que a análise possa ser realizada.

4.3 Assistência Farmacêutica

4.4.1 Medicamentos padronizados

Retocolite Ulcerativa:

- ✓ Prednisona: comprimidos de 5 e 20mg – Farmácias/ Dispensários de medicamentos UBSs
- ✓ Sulfasalazina 500mg (comprimido) – Farmácia Escola (CEAF)
- ✓ Mesalazina 400, 500 e 800mg (comprimido) – Farmácia Escola (CEAF)
- ✓ Mesalazina 250, 500 e 1000mg (supositório) – Farmácia Escola (CEAF)
- ✓ Mesalazina 3g (enema) – Farmácia Escola (CEAF)
- ✓ Azatioprina 50mg (comprimido) – Farmácia Escola (CEAF)
- ✓ Ciclosporina 25, 50 e 100mg (cápsulas) e Ciclosporina 100 mg/mL (solução oral) – Farmácia Escola (CEAF)

Doença de Crohn:

- ✓ Prednisona: comprimido de 5 e 20mg – Farmácias/ Dispensários de medicamentos UBSs
- ✓ Metronidazol: comprimido de 250mg – Farmácias/ Dispensários de medicamentos UBSs
- ✓ Ciprofloxacino: comprimido de 500mg – Farmácias/ Dispensários de medicamentos UBSs
- ✓ Alopurinol: comprimidos de 100 e 300mg – Farmácias/ Dispensários de medicamentos UBSs
- ✓ Azatioprina 50mg (comprimido) – Farmácia Escola (CEAF)
- ✓ Adalimumabe 40mg (seringa preenchida) – Farmácia Escola (CEAF)

- ✓ Certolizumabe pegol 200mg/mL (seringa preenchida) – Farmácia Escola (CEAF)
- ✓ Infliximabe 10mg/mL (frasco ampola 10mL) – Farmácia Escola (CEAF)
- ✓ Mesalazina 400, 500 e 800mg (comprimido) – Farmácia Escola (CEAF)
- ✓ Metotrexato 25mg/mL (solução injetável – ampola 2mL) – Farmácia Escola (CEAF)
- ✓ Sulfassalazina 500mg (comprimido) – Farmácia Escola (CEAF)

4.4.2 Acesso aos medicamentos

Os medicamentos padronizados nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa estão contemplados no Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF).

Os PCDT (anexos 1 e 2) contém o conceito geral das doenças RCU e DC, critérios de diagnóstico, tratamento e monitorização da utilização dos medicamentos, inclusive relacionando os exames necessários antes e durante o tratamento. (Os PCDT completos estão disponíveis em <http://conitec.gov.br/protocolos-e-diretrizes>)

Os processos para solicitação dos medicamentos relacionados neste programa são abertos individualmente para cada usuário. Para os usuários moradores de Joinville, este procedimento é realizado na Farmácia Escola (FAE). Posteriormente os processos são enviados à Diretoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria Estadual de Saúde (DIAF/SES), onde são analisados por uma câmara técnica, que de acordo com os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde aprova o fornecimento ou não, uma vez que a execução do programa é descentralizada às Secretarias Estaduais de Saúde.

Quadro 02 – Passo a Passo: acesso aos medicamentos do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica

PASSO A PASSO: Acesso aos Medicamentos do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica	
1° PASSO	Usuário ou responsável comparece à Farmácia Escola para orientações detalhadas e agendamento para solicitação do(s) medicamento(s) mediante avaliação da documentação (documentos listados a seguir)
2° PASSO	Farmácia Escola encaminha processo para DIAF/SES para avaliação da Câmara Técnica
3° PASSO	Após o deferimento da solicitação, a Farmácia Escola avisa o usuário para retirar mensalmente os medicamentos, mediante agendamento
Importante:	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Para manter continuidade do tratamento é necessário renovar a cada três meses o processo, apresentando Laudo para Solicitação de Medicamentos do Componente Especializado (LME) e receituário atualizado do medicamento; ✓ O LME e receituário para RENOVAÇÃO podem ser assinados por Médico Clínico Geral ou Generalista, desde que mantidas as doses do medicamento; ✓ Qualquer dúvida com relação ao fluxo e ao protocolo, deverão ser sanadas diretamente na Farmácia Escola. 	

Documentos Necessários para Solicitação de Medicamentos do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF):

1. Laudo para Solicitação de Medicamentos do Componente Especializado (LME) completamente preenchido, contendo o nome genérico do medicamento, carimbado e assinado pelo médico solicitante e assinado pelo paciente ou responsável, com validade de 60 dias após preenchimento;
2. Receita Médica original contendo o nome genérico do medicamento e com validade e preenchimento em conformidade com as legislações vigentes;
3. Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER) referente ao medicamento solicitado em conformidade com o PCDT da patologia em questão, completamente preenchido, carimbado e assinado pelo médico solicitante e assinado pelo usuário ou responsável;
4. Resultados de Exames necessários para o medicamento solicitado segundo PCDT da patologia em questão – Enviar cópia;

Observação: A relação dos exames necessários para solicitação de cada medicamento, elaborada pela DIAF/SES, pode ser consultada em www.saude.sc.gov.br – (clique em Profissionais de Saúde → Assistência Farmacêutica – DIAF → Componente Especializado de Assistência Farmacêutica → Protocolos Clínicos, TER, Resumos e Formulários)

Documentos Pessoais:

5. Formulário Médico DIAF/SC referente a patologia em questão, completamente preenchido, carimbado e assinado pelo médico solicitante, com validade de 60 dias após preenchimento;
6. Documento de Identificação do Usuário (e quando aplicável Documento de Identificação do Responsável) – RG ou CNH ou Certidão de Nascimento ou outros – Enviar cópia;
7. Cartão Nacional de Saúde (CNS) – Enviar cópia do Cartão;
8. Comprovante de Residência atual, com validade de até 3 meses, em nome do usuário ou responsável – Enviar cópia;
9. Cadastro de Pessoa Física (CPF) – obrigatório para tramitação do processo na Secretaria de Estado da Saúde/SC – Enviar cópia.

4.5 Aplicação de Medicamentos Injetáveis

Segundo recomendação do Ministério da Saúde, os medicamentos Adalimumabe, Certolizumabe e Metotrexato podem ser aplicados pelo próprio usuário, após orientação do médico ou profissional de enfermagem.

Infliximabe deve ser aplicado por via intravenosa em ambiente hospitalar e sob supervisão do profissional da enfermagem.

Os Pronto Atendimentos 24hs realizam aplicação de medicação externa em horários pré-determinados: diariamente, das 6h00 às 9h00 e das 19h00 às 22h00. O usuário deve ser orientado a comparecer nestes horários com o medicamento e prescrição atualizada em mãos.

4.6 Programa de Assistência à Pessoa Ostomizada

No Município de Joinville o Programa de Assistência à Pessoa Ostomizada funciona na Policlínica Boa Vista e segue as Diretrizes para Atenção à Saúde da Pessoa com Ostomia Intestinal, Urinária e/ou Fístula Cutânea do Estado de Santa Catarina (2017).

A Rede de Serviços aos Ostomizados de Santa Catarina foi aprovada através da Deliberação nº 493/CIB/10 seguindo as Diretrizes Nacionais para a Atenção à Saúde das Pessoas Ostomizadas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), estabelecidas pela Portaria SAS/MS nº 400, de 16 de novembro de 2009.

Para ingressar no Serviço de Atenção às Pessoas com Ostomias Intestinal, Urinária e/ou Fístulas Cutâneas:

- 1) Após alta hospitalar da cirurgia o usuário deverá comparecer à Policlínica Boa Vista munido do laudo médico padronizado pela SES (expedido na alta hospitalar), cópia do RG, CPF, Cartão Nacional do SUS e do comprovante de residência.
- 2) A enfermeira da Policlínica Boa Vista responsável pelo Programa de Assistência à Pessoa Ostomizada realizará a avaliação de enfermagem (formulário padronizado) e realizará a abertura de processo que será encaminhado para a Regional de Saúde e posteriormente ao Serviço Estadual. É imprescindível que seja informado o número de telefone atualizado do usuário.
- 3) Após cadastrado o usuário receberá, mensalmente, todos os equipamentos necessários (bolsas de colostomia ou urostomia e adjuvantes) que deverão ser retirados na Policlínica Boa Vista.
- 4) No caso de alteração do tipo de material utilizado, aumento no quantitativo e/ou inclusão de novos insumos (bolsa ou adjuvantes de segurança ou proteção), os itens serão fornecidos somente mediante preenchimento da Ficha de Alteração.
- 5) Reversão (Anastomose): Cirurgia de reversão da ostomia, mediante solicitação/indicação médica, o pedido deve ser inserido no SISREG (Sistema Nacional de Regulação) pela Secretaria Municipal da Saúde, de origem do usuário, para avaliação no Hospital de Referência no Estado (conforme item 3.4 Regulação – Acesso às Cirurgias Eletivas).

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da colite ulcerativa moderada a grave**. Brasília – DF: 2019.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Portaria Conjunta nº 14, de 28 de novembro de 2017**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Brasília – DF: 2017.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: o cuidado da pessoa tabagista**. Brasília – DF: 2015.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 966, de 02 de outubro de 2014**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Brasília – DF: 2014.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 1.554, de 30 de julho de 2013**. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília – DF: 2013.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 400, de 16 de novembro de 2009**. Estabelecer Diretrizes Nacionais para a Atenção à Saúde das Pessoas Ostomizadas no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, a serem observadas em todas as unidades federadas, respeitadas as competências das três esferas de gestão. Brasília – DF: 2009.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 861, de 04 de novembro de 2002**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Retocolite Ulcerativa. Brasília – DF: 2002.
8. DEWULF, N.L.S.; *et al.* **Adesão ao tratamento medicamentoso de pacientes com doenças inflamatórias intestinais acompanhados no ambulatório de um hospital universitário**. Arquivo Gastroenterologia, São Paulo, v.44, n.4, p.289-296, dez, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032007000400003&lng=en&nrm=iso>. Acessado em 01 de outubro de 2018.
9. ESTADO DE SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Serviços Especializados e Regulação (SUR). Área Técnica da Saúde da Pessoa com Deficiência (ATPCD). Serviço Estadual de Atenção à Saúde da Pessoa com Ostomia Intestinal, Urinária e/ou Fístula Cutânea. **Diretrizes para Atenção à Saúde da Pessoa com Ostomia Intestinal, Urinária e/ou Fístula Cutânea do Estado de Santa Catarina**. Florianópolis – SC: 2017.
10. ESTADO DE SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde. Comissão Intergestores Bipartite (CIB). **Deliberação 182/CIB/2017**. Fica instituído no Estado de Santa Catarina o

“Formulário de Referência e Contrarreferência”, em anexo, para subsidiar os encaminhamentos entre Atenção Básica e Atenção Especializada. Florianópolis – SC: 2017.

11. ESTADO DE SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde. Comissão Intergestores Bipartite (CIB). **Deliberação 181/CIB/2017**. Regulamenta os limites de idade para atendimento nos serviços de emergência, ambulatórios e enfermarias dos Hospitais vinculados ao SUS/SC. Florianópolis – SC: 2017.
12. ESTADO DE SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde. Diretora de Planejamento, Controle e Avaliação. **Protocolos de Acesso da Regulação do Estado de Santa Catarina**. Florianópolis – SC: 2017.
13. ESTADO DE SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde. Diretoria de Assistência Farmacêutica. **Resumo dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para Solicitação de Medicamentos do CEA**. Florianópolis – SC: 2015.
14. ESTADO DE SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde. Serviços. Serviços para o Cidadão. **Serviço de Atenção à Saúde da Pessoas com Ostomias**. Disponível em: <http://www.saude.sc.gov.br/index.php/servicos/servicos-para-o-cidadao/10082-servico-de-atencao-a-saude-das-pessoas-com-ostomias>
15. ESTADO DE SANTA CATARINA. Secretaria de Estado da Saúde. Comissão Intergestores Bipartite (CIB). **Deliberação nº 493/CIB/10. Aprova a constituição da Rede de Serviços aos Ostomizados de Santa Catarina e os critérios para habilitação dos serviços**. Florianópolis – SC: 2010.
16. PREFEITURA DE JOINVILLE. Secretaria da Saúde. **Protocolo de Acesso à Exames e Procedimentos de Média e Alta Complexidade**. Joinville – SC: 2017.
17. MARTINS, A.L; VOLPATO, R.A.; ZAGO-GOMES, M.D.P. **The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease**. BMC Gastroenterol. 2018 Jun 18;18(1):87. doi: 10.1186/s12876-018-0822-y. PubMed PMID: 29914399; PubMed Central PMCID: PMC6006948.
18. SOUZA, M.M.; BELASCO, A.G.S.; AGUILAR-NASCIMENTO, J.E. **Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de Doença Inflamatória Intestinal do Estado de Mato Grosso**. Revista Brasileira de Coloproctologia. [online]. 2008, vol.28, n.3 [cited 2018-10-01], pp.324-328. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-98802008000300009&lng=en&nrm=iso>.
19. SALVIANO, F.N.; BURGOS, M.G.P.A.; SANTOS, E.C. **Perfil socioeconômico e nutricional de pacientes com Doença Inflamatória Intestinal internados em um Hospital Universitário**. Arq. Gastroenterol. [online]. 2007, vol.44, n.2 [cited 2018-10-01], pp.99-106. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032007000200003&lng=en&nrm=iso>.

ANEXO 1 – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Retocolite Ulcerativa

Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002

1. INTRODUÇÃO

A retocolite ulcerativa é uma doença idiopática caracterizada por episódios recorrentes de inflamação que acomete predominantemente a camada mucosa do cólon. A doença sempre afeta o reto e também variáveis porções proximais do cólon, em geral de forma contínua, ou seja, sem áreas de mucosa normais entre as porções afetadas. Dessa maneira, os pacientes podem ser classificados como tendo a doença limitada ao reto (proctite), proctossigmoidite (quando afeta até a porção média do sigmóide), com envolvimento do cólon descendente até o reto (colite esquerda) e envolvimento de porções proximais à flexura esplênica (pancolite).

Muitos pacientes permanecem em remissão por longos períodos, mas a probabilidade de ausência de recidiva por 2 anos é de apenas 20%. As recidivas geralmente ocorrem na mesma região do cólon das outras agudizações. A doença pode iniciar em qualquer idade, sendo homens e mulheres igualmente afetados. O pico de incidência parece ocorrer dos 20 aos 40 anos e muitos estudos mostram um segundo pico de incidência nos idosos.

A América Latina como um todo é considerada uma região de baixa prevalência da doença quando comparada com países como os EUA, Reino Unido e Austrália.

As manifestações clínicas mais comuns são diarreia, sangramento retal, eliminação de muco nas fezes e dor abdominal. Deve-se sempre excluir causas infecciosas.

O diagnóstico é estabelecido pela avaliação da história clínica, exame das fezes, exame endoscópico e achados histopatológicos. Como o tratamento é realizado de acordo com a extensão da doença, a retossigmoidoscopia flexível é útil para definir as porções acometidas, devendo ser realizada de preferência sem preparo do intestino e evitando-se a insuflação excessiva de ar se inflamação acentuada estiver presente. A colonoscopia não é normalmente necessária na fase aguda e deve ser evitada, se possível, pois pode desencadear um quadro de megacólon tóxico. A gravidade da doença é melhor avaliada pela intensidade dos sintomas e pode ser classificada pelos critérios estabelecidos por Truelove e Witts, úteis na definição terapêutica.

As agudizações são classificadas em três categorias:

- a) leve: menos de 3 evacuações por dia, com ou sem sangue, sem comprometimento sistêmico e com velocidade de sedimentação globular normal;
- b) moderada: mais de 4 evacuações por dia com mínimo comprometimento sistêmico;
- c) grave: mais de 6 evacuações por dia com sangue e com evidência de comprometimentos sistêmicos, tais como febre, taquicardia, anemia e velocidade de sedimentação globular acima de 30.

Casos com suspeita de megacólon tóxico também devem ser considerados graves.

O tratamento compreende aminossalicilatos orais e por via retal, corticóides e imunossupressores, e é feito de maneira a tratar a fase aguda e, após, manter a remissão, sendo

o maior objetivo reduzir a sintomatologia. O tratamento das agudizações leves a moderadas é feito basicamente com aminossalicilatos, orais e tópicos, e com corticóides. A sulfasalazina mostrou-se eficaz no tratamento da retocolite ulcerativa leve a moderada em ensaio clínico randomizado da década de 60. Metanálises dos ensaios clínicos que usaram mesalazina na retocolite ulcerativa ativa mostraram igual eficácia da sulfasalazina e da mesalazina e superioridade em relação ao placebo. A terapia tópica, com supositórios de mesalazina na proctite e enema de mesalazina para a proctossigmoidite, foi reavaliada em duas metanálises que mostraram que a terapia tópica é superior à oral na doença distal. Enemas de corticóide também são superiores ao placebo na doença leve a moderada, embora sejam menos eficazes que a terapia tópica com mesalazina. Os pacientes refratários aos aminossalicilatos ou aqueles com doença moderada podem alternativamente usar prednisona na dose de 40 mg/dia, por via oral¹⁰. Sugere-se o tratamento empírico de estrogilóides antes do início do tratamento com prednisona. Os pacientes que não respondem completamente ou que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência podem beneficiar-se do uso de azatioprina.

Pacientes com doença ativa grave ou refratários à terapia oral devem ser tratados em ambiente hospitalar por equipe clínico-cirúrgica treinada e devem utilizar corticóide intravenoso. Os que tiverem piora e não melhorarem em poucos dias devem ser considerados para colectomia de urgência ou uso de ciclosporina intravenosa em centro com experiência no seu emprego. Pacientes com um episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção. Nos demais casos, após a melhora da fase aguda, deve ser iniciada a terapia para prevenção de recorrências. Em metanálise dos ensaios clínicos que utilizaram mesalazina para manutenção da remissão em retocolite ulcerativa, concluiu-se que a mesalazina por via oral é superior ao placebo, mas inferior à sulfasalazina por via oral. Os pacientes com proctite ou proctossigmoidite podem alternativamente ser mantidos em remissão com supositórios de mesalazina. Apesar de ser uma doença mais prevalente nos não fumantes, não se deve encorajar os pacientes a iniciarem a fumar. Também não existem evidências conclusivas de que o uso de adesivos de nicotina possa ser útil no manejo desta doença.

2. CLASSIFICAÇÃO

CID 10 K51.- Colite Ulcerativa

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos pacientes com retocolite ulcerativa em uma das situações abaixo:

- a) com doença intestinal ativa;
- b) em remissão clínica.

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não deverão ser incluídos os pacientes em uma das situações abaixo:

- a) menos de 12 anos de idade;

- b) contra-indicação ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo;
- c) discordância dos termos do Consentimento Informado.

5. TRATAMENTO E ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

5.1 Tratamento da Proctite e Proctossigmoidite Leve a Moderada

Pacientes com proctite leve a moderada, devem ser tratados com um supositório de mesalazina de 1 g por dia durante a fase aguda. Pacientes com proctossigmoidite devem ser tratados com enemas de mesalazina de 1 g/dia. Os pacientes intolerantes ou que não tiverem condições de aderir à terapia por via retal podem alternativamente ser tratados como preconizado para a pancolite. Obtida a remissão dos sintomas, os pacientes deverão ser manejados de acordo com o item 5.4 Manutenção da remissão clínica.

5.2 Tratamento da Colite Esquerda e da Pancolite Leve a Moderada

Inicia-se com sulfasalazina 500 mg/dia, por via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente, para atingir 2 g de 12 em 12 horas (dose diária total de 4 g). Os pacientes que desenvolverem reações alérgicas, discrasias sangüíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave ao uso da sulfasalazina podem utilizar mesalazina na dose de 800 mg de 6 em 6 horas por via oral. Após melhora, as doses devem ser reduzidas: sulfasalazina, reduzir para 1 g de 12 em 12 horas; mesalazina, reduzir para 800 mg de 12 em 12 horas. Nos casos moderados, alternativamente, pode ser usada prednisona na dose de 40 mg por dia, por via oral, sendo que, após a melhora, esta dose deve ser reduzida 5-10 mg por semana até 20 mg por dia, reduzindo-se então 5 mg por semana até 5 mg por dia e, após, reduzindo-se 2,5 mg por semana até a retirada completa. Em casos que responderem apenas parcialmente à prednisona, ou em que não se consiga reduzir a dose do corticóide sem recaídas, deve-se iniciar o uso de azatioprina 2-2,5 mg/kg/dia ou 6-mercaptopurina 1-1,5 mg/kg/dia. Casos refratários a essa terapia devem ser tratados como sendo doença grave.

5.3 Tratamento da Doença Grave

Os pacientes com doença leve a moderada que não responderem às medidas preconizadas acima, da mesma forma que os pacientes com doença grave, devem ser tratados em ambiente hospitalar com hidrocortisona 100 mg IV de 8 em 8 h por 7 a 10 dias. Se não houver melhora, esses pacientes devem ser tratados com ciclosporina IV em centros especializados com seu uso ou com colectomia de urgência. Deve-se evitar o uso narcóticos ou de medicações com efeito anticolinérgico. Havendo melhora, a hidrocortisona deve ser substituída por prednisona, sendo então seguido o tratamento preconizado para pancolite leve a moderada.

5.4 Manutenção da Remissão Clínica

Pacientes que tenham tido um episódio único de proctite não necessitam de terapia de

manutenção. Os demais devem fazer terapia de manutenção por via oral. Inicia-se com sulfasalazina 500 mg por dia, por via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente, para atingir 1 g de 12 em 12 horas (dose diária total de 2 g). Em casos que desenvolvam reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave ao uso da sulfasalazina pode-se utilizar mesalazina na dose de 800 mg de 12 em 12 horas, por via oral. Para pacientes que tiverem mais de duas agudizações em um ano ou que não consigam reduzir a dose de corticóide sem nova recidiva pode-se iniciar azatioprina 2-2,5 mg/kg/dia ou 6-mercaptopurina 1-1,5 mg/kg/dia. Para pacientes que necessitam do uso continuado de azatioprina/ 6-mercaptopurina por longos períodos deve ser considerada a possibilidade de se realizar colectomia, como forma de evitar as complicações do uso continuado¹⁰. Em pacientes com proctite ou proctossigmoidite, alternativamente aos aminossalicilatos por via oral, pode ser feita terapia de manutenção com um supositório de liberação lenta de mesalazina 1g 3 vezes por semana^{8,10,15,16}. Pacientes que tiverem agudização em uso de supositórios 3 vezes por semana devem passar a usá-los diariamente.

6. SITUAÇÕES ESPECIAIS

6.1 Pacientes Pediátricos

Existem poucos estudos controlados que avaliem o tratamento da retocolite ulcerativa em crianças. O tratamento em pacientes com menos de 12 anos deve ser realizado em centros de referência estabelecidos pelo Gestor Estadual, e qualquer tratamento que difira das linhas gerais deste Protocolo deve ter aval e justificativa de dois especialistas. Deve-se evitar o uso prolongado de corticóides, devendo-se sempre tentar o seu emprego em dias alternados para minimizar o retardo de crescimento induzido por esses medicamentos. Levando-se em conta essas ressalvas e o ajuste das doses pelo peso, o tratamento deve seguir os mesmos princípios do tratamento dos adultos. As doses máximas são as mesmas para adultos em cada situação clínica. Recomendam-se as seguintes doses:

- Sulfasalazina: 50-75 mg/kg por dia, divididos em 2 a 4 tomadas;
- Mesalazina: 30-50 mg/kg por dia, divididos em 3 a 4 tomadas;
- Prednisona: 1-2 mg/kg por dia (dose inicial) divididos em 1 ou 2 doses;
- Azatioprina: 2-2,5 mg/kg por dia, dose única diária;
- Ciclosporina: 4-6 mg/dia, infusão contínua ou em 2 tomadas diárias.

6.2 Mulheres Grávidas e Nutrizes

A sulfasalazina interfere com o metabolismo normal do ácido fólico, que deve ser suplementado no período pré-concepção. A taxa de malformações com seu uso é quase igual à da população em geral. Deve ser utilizada com cautela em pacientes amamentando. A mesalazina é considerada segura durante a gestação e pode ser uma alternativa para pacientes em uso de

sulfasalazina que estejam planejando gestar. Aconselha-se cautela no seu emprego durante a gestação. Os corticóides podem ser usados durante a gestação para controle de doença ativa, parecendo razoável utilizar aqueles mais metabolizados pela placenta, como a prednisona. Não há estudos definitivos sobre a segurança da azatioprina durante a gestação, contudo a maioria dos estudos parece demonstrar que ela é segura. Dúvidas quanto a sua segurança existem também para os usuários homens que estejam planejando ter filhos. O risco deve ser pesado contra a importância de sua manutenção. A medicação deve ser suspensa pelo menos 3 meses antes da concepção nos pacientes (homens e mulheres) que decidirem não se submeter ao risco teratogênico. Pacientes que estejam usando azatioprina não devem amamentar. A ciclosporina tem, provavelmente, o mesmo nível de segurança da azatioprina, e sua relação risco-benefício parece ser favorável ao seu uso em pacientes com colite grave refratária ao corticóide como meio de evitar cirurgias de urgência. Seus níveis séricos devem ser cuidadosamente monitorizados, pois, em níveis elevados, associa-se ao desenvolvimento de dano tubular renal nos conceitos em experimentos animais. Pacientes que estiverem utilizando ciclosporina não devem amamentar.

6.3 Pacientes com Bolsa Ileal

Pacientes com bolsa ileal e que estejam sintomáticos devem ser encaminhados a Centros de Referência no tratamento da retocolite ulcerativa.

6.4 Pacientes com Manifestações Extra-Intestinais Significativas

Pacientes com pioderma gangrenoso, fosfatase alcalina elevada, icterícia ou qualquer outro sinal de colestase devem ser encaminhados a Centros de Referência no tratamento da retocolite ulcerativa.

7. APRESENTAÇÃO DOS MEDICAMENTOS (*)

- Sulfasalazina: comprimidos de 500mg
- Mesalazina: comprimidos de 400, 500 e 800mg; supositórios de 250, 500 e 1000mg; enemas de 3 g
- Prednisona: comprimidos de 5, 20mg
- Azatioprina: comprimidos de 50mg
- Ciclosporina: cápsulas de 25, 50 e 100mg; solução oral com 100mg/mL

(*) Foram incluídos apenas os medicamentos padronizadas pela SES/SC.

8. EVOLUÇÃO E ACOMPANHAMENTO

Não há indicação do acompanhamento da atividade da doença por métodos endoscópicos, pois a melhora endoscópica não é o objetivo primário do tratamento. Os pacientes devem evitar o uso de antiinflamatórios não-esteróides, que podem agravar as manifestações da retocolite ulcerativa. Antes do início da sulfasalazina, deve-se realizar hemograma, testes hepáticos,

creatinina e exame qualitativo de urina. Estes exames devem ser repetidos a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses, após, mensalmente no segundo e terceiro meses e, a seguir, trimestralmente ou quando clinicamente indicado

Durante o uso de mesalazina, recomenda-se dosagens antes do tratamento e, após, periodicamente, de uréia, creatinina e exame qualitativo de urina, pois pacientes com insuficiência renal têm maiores chances de desenvolver nefrite intersticial e síndrome nefrótica. Valores de ALT, AST, bilirrubinas e fosfatase alcalina podem elevar-se durante o tratamento, mas usualmente normalizam mesmo com a continuidade da terapia. A incidência de hepatite é rara. Para pacientes em uso de corticóides, recomendam-se dosagens de potássio e sódio séricos e glicemia de jejum. Para pacientes em uso de corticóides por períodos superiores a 6 semanas, recomenda-se avaliação oftalmológica. A azatioprina pode acarretar leucopenia e/ou trombocitopenia severas. Hemograma completo deve ser realizado semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente¹⁹. Também se sugerem hemogramas se houver mudança na dosagem. Aparentemente não há relação da neutropenia com o efeito benéfico do tratamento, e a dose de azatioprina não deve ser aumentada intencionalmente para reduzir a contagem de leucócitos. Também deve ser realizado controle de testes hepáticos, na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros 6 meses e, depois, trimestralmente. A ciclosporina deve ter a dose ajustada conforme seus níveis séricos, que, após, devem ser monitorizados regularmente. A ciclosporina é nefrotóxica, principalmente em idosos e em usuários de outras drogas nefrotóxicas, e também tem efeito hipertensivo. Dosagens de creatinina e monitorização da pressão arterial devem ser feitos antes do tratamento em pelo menos 2 ocasiões e, após o início do tratamento, a cada 15 dias durante os primeiros 3 meses de uso e, a seguir, mensalmente se o paciente estiver estável. Nessas ocasiões também devem ser realizados hemograma, dosagens de ácido úrico, potássio, lipídios e magnésio. A ciclosporina deve ser reduzida de 25-50% se houver alteração relevante em algum desses valores em relação aos níveis pré-tratamento. Se a redução não for efetiva ou a alteração for grave, a ciclosporina deve ser suspensa.

9. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Em pacientes com doença ativa, os benefícios esperados são remissão dos sintomas e manutenção deste estado por pelo menos 6 meses;
- Em pacientes em remissão, o objetivo é a prevenção de recorrências. Espera-se que os medicamentos em uso sejam capazes de manter a remissão por pelo menos 6 meses para serem considerados efetivos.

10. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

Portarias SAS/MS nº 14, de 28 de novembro de 2017

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal de origem desconhecida, caracterizada pelo acometimento segmentar, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Apresenta-se sob três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenossante. Os segmentos do tubo digestivo mais acometidos são íleo, cólon e região perianal. Além das manifestações no sistema digestório, a DC pode ter manifestações extraintestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, dermatológicas e reumatológicas. 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. A DC tem início mais frequentemente na segunda e terceira décadas de vida, mas pode afetar indivíduos de qualquer faixa etária.

A DC clínica ou cirurgicamente incurável, e sua história natural é marcada por ativações e remissões. A diferenciação entre doença ativa e em remissão pode ser feita com base no Índice de Harvey-Bradshaw (IHB), 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. Pacientes que necessitam de corticosteroide para permanecer assintomáticos são classificados como corticodependentes, não sendo considerados em remissão, devido ao risco de toxicidade do tratamento prolongado. Pacientes com doença leve a moderada (IHB igual a 5, 6 ou 7) costumam ser atendidos só ambulatorialmente, toleram bem a alimentação, estão bem hidratados e não apresentam perda de peso superior a 10%, sinais de toxicidade, massas dolorosas à palpação ou sinais de obstrução intestinal. Pacientes com doença moderada a grave (IHB igual ou superior a 8) usualmente estão com o estado geral bastante comprometido e apresentam ainda um ou mais dos seguintes sintomas: febre, perda de peso, dor abdominal acentuada, anemia ou diarreia frequente (3 ou mais evacuações por dia). Pacientes com manifestações graves/fulminantes usualmente têm IHB superior a 8, não alcançaram sucesso com o tratamento ambulatorial ou se apresentam febre alta, vômitos persistentes, sinais obstrutivos intestinais, sinais de caquexia, sinais de irritação peritoneal ou abscessos intra-abdominais. 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.

Tabela 01 – Índice de Harvey-Bradshaw

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

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

2. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser difícil devido à heterogeneidade das manifestações e à sua sobreposição com as da retocolite ulcerativa, bem como a ausência ocasional de sintomas gastrointestinais relevantes. O sintoma mais comum no momento do diagnóstico é diarreia, seguida por sangramento (40%-50%), perda de peso (60%) e dor abdominal (70%). Os sinais mais comuns são febre, palidez, caquexia, massas abdominais, fístulas e fissuras perianais. Mais de 6 semanas de diarreia é o prazo sugerido como critério para diferenciação com diarreia aguda infecciosa. Nos exames de tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), os achados mais característicos são acometimento do intestino delgado e presença de fístulas.

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

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

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

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

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

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

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

6. CASOS ESPECIAIS

6.1 Pacientes Pediátricos

O uso de ciprofloxacino não é aconselhável em caso de crianças e adolescentes, devido ao risco de problemas osteoarticulares. Há alternativas eficazes. O tratamento da DC em crianças tende a ser mais agressivo com imunomoduladores, como a azatioprina, em fases mais precoces, evitando-se o emprego prolongado de corticosteroide. O crescimento e o desenvolvimento puberal devem ser monitorizados. Caso haja retardo, fatores relacionados a seu desencadeamento devem ser avaliados. As causas mais frequentes incluem redução na

ingestão alimentar, perdas intestinais, inflamação e uso de corticosteroide. Crianças com DC apresentam essas complicações com maior frequência do que as com retocolite ulcerativa.

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

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

6.2 Gestantes e Nutrizes

Pacientes com DC quiescente têm a mesma fertilidade da população geral, enquanto as com DC em atividade apresentam fertilidade reduzida. Durante a gestação, a atividade da doença está relacionada a abortamento, parto prematuro e baixo peso ao nascimento. Pacientes com doença ativa que desejam engravidar devem ter ciência destes riscos, sendo ideal programar gestação para um período de remissão.

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

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.

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

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

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

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

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.

Devido à detecção de infliximabe no feto até os 6 meses de vida, especialistas sugerem a suspensão dos anti-TNF na 24^a – 26^a semana de gestação, quando possível, levando em consideração a gravidade da doença. A vacinação contra BCG no neonato exposto ao anti-TNF durante a gestação deve ser postergada após os 6 meses pelo risco de tuberculose disseminada.

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

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

6.3 Doença de Crohn em Esôfago, Estômago e Duodeno

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

7. CENTRO DE REFERÊNCIA

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

8. TRATAMENTO E ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

O tratamento da DC é complexo, exigindo habilidades clínicas e cirúrgicas em algumas situações. O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossupressores, e objetiva a indução da remissão clínica, melhora da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão. O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso. No momento, não há evidências para a indicação de ácidos graxos ômega 3 ou probióticos. Também não há evidências atuais para a indicação de talidomida ou terapia tuberculostática objetivando o controle da DC. 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. 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. Devem ser indicados quando houver suspeita de complicação infecciosa, como abscesso, e para o tratamento de fístulas.

Os pacientes tabagistas com DC devem receber orientação para parar de fumar. 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. Pacientes com DC colônica extensa têm risco aumentado, embora ainda não estimado, de câncer de cólon, e os em uso de imunossupressores aumentam o risco de linfoma não Hodgkin. Há evidências apenas indiretas de que o rastreamento de câncer de cólon com colonoscopia possa reduzir a mortalidade por câncer de cólon nos pacientes com comprometimento extenso do cólon.

O tratamento da DC é definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações. 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, imunossupressores e terapias anti-TNF parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais. Inexiste na literatura estudo clínico randomizado (ECR) que tenha avaliado a eficácia de terapia nutricional em adultos.

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. A sulfassalazina foi eficaz no tratamento da doença colônica, mas não foi melhor do que placebo no tratamento de doença restrita ao intestino delgado e, de maneira geral, foi menos eficaz do que corticosteroides. Tendo em vista o perfil pior de efeitos adversos dos corticosteroides, recomenda-se iniciar o tratamento da doença leve a moderada colônica ou ileocolônica com sulfassalazina, na dose de 3 – 6 g/dia (sulfassalazina 500 mg/dia

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

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

8.2 Tratamento de Indução de Remissão da DC com Atividade Inflamatória Intestinal Moderada a Grave

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

A azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia, em dose única diária) também é eficaz em induzir a remissão da DC, principalmente após a décima sétima semana de uso, sugerindo um período de latência no efeito. Esse fármaco também é útil para pacientes com recorrência dos sintomas, sendo eficaz tanto na indução como na manutenção da remissão. 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-metilmercaptopurina, com consequentes redução da eficácia e maior risco de hepatotoxicidade. Em estudos clínicos com doentes de DC, a adição de alopurinol, um inibidor da xantinaoxidase capaz de desviar o metabolismo da azatioprina para a produção de 6-tioguanina, levou a significativa diminuição da atividade da doença, possibilitando a redução da dose de corticoesteroide, sem aumento de toxicidade hepática. Dessa forma, em pacientes que não respondem a azatioprina após 10 semanas de uso em doses adequadas (2,0 a 2,5 mg/kg/dia), recomenda-se considerar a

associação de alopurinol, na dose de 100mg/dia, com concomitante redução de 50% na dose de azatioprina. Uma vez que o metabólito ativo 6-tioguanina é também responsável por toxicidade medular, a adição de alopurinol está contraindicada em indivíduos com leucopenia prévia; pacientes em uso da associação devem ser monitorizados laboratorialmente em relação às contagens de leucócitos, semanalmente no primeiro mês e quinzenalmente no segundo mês. Ocorrendo leucopenia, recomenda-se a redução da dose de azatioprina (50% da dose atual) ou mesmo a sua suspensão, de acordo com a gravidade do caso. A eficácia dessa conduta sobre a atividade da doença deve ser avaliada em cerca de 3 meses.

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

Para pacientes com IHB igual ou superior a 8, sem resposta clínica significativa a corticosteroide, após 6 semanas, a azatioprina mais alopurinol, a metotrexato ou com contraindicação ou intolerância a corticosteroide e imunossupressor, pode ser considerada a terapia de indução com anti-TNF infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6), adalimumabe (160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2) ou certolizumabepegol (400 mg nas semanas 0, 2 e 4). Essa terapia, porém, deverá ser suspensa se não houver resposta após 2 doses, resposta esta definida por uma redução de pelo menos 3 pontos do IHB ou poderá ser continuada (5 mg/kg de infliximabe a cada 8 semanas, 40 mg de adalimumabe a cada 2 semanas ou 400 mg de certolizumabe pegol a cada 4 semanas) se houver clara evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação, ou por achados endoscópicos, devendo a continuidade do tratamento ser reavaliada a cada 12 meses. Os riscos devem ser ponderados em relação aos benefícios, sendo o tratamento indicado para pacientes com grande comprometimento do estado geral, perda de peso, dor abdominal acentuada e fezes diarreicas (3-4 vezes/dia), correspondendo a um IHB de 8 ou mais. Inexiste comparação direta entre infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol, logo não se pode sugerir superioridade de um sobre o outro. Entretanto, com base em comparações indiretas por meio de meta-análise em rede, o infliximabe parece ser o agente biológico mais eficaz para a indução de remissão em pacientes sem história de uso prévio (virgens) de imunobiológicos. Ainda, um ECR identificou superioridade da combinação infliximabe e azatioprina quando comparado a infliximabe isoladamente para a indução de remissão (IADC<150 pontos): risco relativo (RR) = 1,26 (intervalo de confiança de 95% (IC 95%): 1,03–1,54); NNT=9. Meta-análise

de dois ECR também detectou maiores taxas de remissão livre de corticosteroide para infliximabe mais azatioprina comparado a apenas infliximabe: NNT=9. Considerando-se pacientes com e sem história de uso de anticorpos monoclonais, comparação indireta revelou que o adalimumabe é superior ao certolizumabe pegol para a indução de remissão. Porém, avaliação de eficácia por simulações de Monte Carlo detectou que o infliximabe é provavelmente superior ao adalimumabe e ao certolizumabe pegol para indução de remissão e de resposta clínica.

O vedolizumabe (anticorpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado antagonista da integrina $\alpha 4\beta 7$) teve sua eficácia na indução de remissão clínica de pacientes com DC moderada a grave testada contra placebo em dois ECR. 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 ≤ 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 ≥ 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 o vedolizumabe foi idêntico a placebo na análise do desfecho primário de indução de IADC ≤ 150 ao cabo de 6 semanas: RR 1,26 (0,72–2,20). A diferença de taxa de remissão entre os dois grupos só se tornou significativa na semana 10 de tratamento (desfecho secundário), favorecendo o vedolizumabe: RR 2,2 (1,3–3,6); NNT=7 (52). Em suma, a única evidência consistente de eficácia para tratamento de indução com vedolizumabe em DC moderada a grave provém de desfecho secundário de um ECR e comparado a placebo. Logo, este medicamento não está indicado neste Protocolo.

Pacientes com infecções ou abscessos devem receber antibioticoterapia apropriada com drenagem cirúrgica ou percutânea, conforme o mais apropriado, considerando as condições assistenciais do local de atendimento. Entre 50% a 80% dos pacientes com DC necessitarão de cirurgia em algum momento da evolução da doença, sendo os principais motivos estenoses sintomáticas, refratariedade ao tratamento clínico ou complicações com fístulas e doenças perianais. 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.

8.3 Tratamento de Indução de Remissão da DC com Atividade Inflamatória Intestinal Grave a Fulminante

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

Inicia-se o tratamento com hidrocortisona, IV, na dose de 100 mg, de 8/8 h, se não houver contraindicação. Após a melhora clínica e a retomada da via oral, pode-se substituir o corticosteroide IV por 40 a 60 mg de prednisona, por via oral (VO), passando, então, os

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

8.4 Tratamento de Manutenção da DC em Remissão após Tratamento Medicamentoso de Indução

Para pacientes que tenham obtido remissão, deve-se considerar o tratamento de manutenção. É improvável que um paciente que tenha necessitado de corticosteroide para induzir a remissão permaneça assintomático por mais de um ano sem tratamento de manutenção. Para a prevenção de recorrências, pode-se iniciar com azatioprina (2,0-2,5 mg/kg/dia). Em pacientes com remissão induzida farmacologicamente, a azatioprina foi, em meta-análise de sete ECR, superior a placebo (RR=1,19; IC 95%=1,05–1,34; número necessário tratar (NNT=9) e, em um ECR, se mostrou superior a budesonida (RR=1,65; IC 95%=1,13–2,42; NNT=4) para manutenção de remissão (IADC<150 pontos).

Inexiste benefício da manutenção de sulfasalazina ou mesalazina como profilaxia de recorrência após remissão clínica. Para prevenção de recorrência em 12 meses, os aminossalicilatos não foram superiores a placebo, segundo meta-análise de onze¹ ECR envolvendo, ao todo, mais de 2 mil pacientes: RR=0,98 (IC 95%: 0,91–1,07).

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

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

possível diminuir o intervalo de adalimumabe 40 mg para administração semanal em caso de resposta parcial ou perda de resposta a partir da semana 4 de tratamento.

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. Apesar de não haver na literatura comparações diretas entre os agentes, não parece haver superioridade de um anti-TNF sobre outro. Entretanto, simulação de Monte Carlo por Cadeia de Markov identificou o adalimumabe como o agente provavelmente mais eficaz das três opções. Dois ECR de fase III compararam adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas versus adalimumabe 40 mg semanal: ambos revelaram resultados idênticos no que tange a manutenção de remissão. Logo, é preferível manter adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas.

Um 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. Inexiste comprovação de benefício com a associação de metotrexato à terapia anti-TNF, não sendo tal combinação recomendada.

Entre pacientes que atingiram remissão clínica com vedolizumabe, o tratamento de manutenção com vedolizumabe 300 mg, IV, a cada 8 semanas foi superior a placebo para sustentar IADC \leq 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. Contudo, como o único ECR que avaliou a eficácia da terapia de manutenção com vedolizumabe tinha como premissa a resposta ao tratamento de indução com esse agente e apenas 53% (461/873) dos tratados com o anti-integrina alcançaram IADC \leq 150, é provável que esse ECR tenha incorrido em incontornável viés de susceptibilidade. Ademais, o vedolizumabe apresentou maior incidência de efeitos adversos graves: RR 1,60 (1,19–2,14); NNT=11. Logo, não se recomenda neste Protocolo este medicamento para o tratamento de manutenção da DC moderada a grave.

8.5 Tratamento da DC em Remissão após Tratamento Cirúrgico

Recorrência pós-operatória pode incidir de 28% a 45% em 5 anos. 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. Tratamento profilático está indicado para pacientes com ressecção ileocolônica e pelo menos um fator de risco para recorrência (68). Prevenção de recorrência deve ser feita com azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia). A terapia anti-TNF não foi adequadamente comparada a tiopurinas em ECR bem-delineados.

8.6 Tratamento da DC Complicada por Fístulas

Fístulas perianais simples (i.e. superficiais ou interesfincterianas) assintomáticas não requerem tratamento específico. Complicações supurativas requerem drenagem cirúrgica, assim como os abscessos perianais e perirretais. Complicações perianais não supurativas usualmente respondem a metronidazol (20 mg/kg/dia divididos em 3 administrações diárias) com ou sem ciprofloxacino (500 mg a cada 12 horas). O uso de azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia) não foi formalmente avaliado em estudos controlados, mas uma série de estudos não controlados indicou eficácia a longo prazo, podendo ser utilizada. Não há indicação para o uso de terapia anti-TNF no tratamento de fístulas perianais simples, as quais usualmente respondem a tratamento cirúrgico local, que deve ser realizado quando a doença inflamatória intraluminal estiver controlada.

Para o tratamento de fístulas perianais complexas (i.e., trans-, supra- ou extraesfincteriana), a terapia anti-TNF está indicada após a adequada exclusão de sepse concomitante. 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) ou adalimumabe (160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2 e, após, 40 mg a cada 2 semanas são a primeira linha de tratamento, mas com preferência para o infliximabe por ter evidências mais robustas de eficácia. O adalimumabe combinado a ciprofloxacino é superior à monoterapia com adalimumabe segundo um ECR. Casos refratários devem ser tratados cirurgicamente. Inexiste ECR que tenha avaliado a eficácia de anti-TNF para o tratamento de fístulas enterocutâneas, enteroentéricas, enterovesicais, ou enteroginecológicas.

8.7 Fármacos e Esquema de Administração (*)

- Sulfassalazina: comprimido de 500 mg
2 a 4 comprimidos, VO, 8/8 horas, após as refeições.
- Mesalazina: comprimido de 400, 500 e 800 mg
4 g/dia, VO, divididos de 6/6, 8/8 ou 12/12 horas.
- Hidrocortisona: solução injetável de 100 e 500 mg
100 mg, infusão intermitente IV, de 8/8 horas.
- Prednisona: comprimido de 5 e 20 mg
1 mg/kg/dia, VO, de 24/24 horas, após as refeições.
- Metronidazol: comprimido de 250mg
20 mg/kg/dia, VO, divididos de 8/8 horas, após as refeições.
- Ciprofloxacino: comprimido de 500 mg
1 comprimido, VO, de 12/12 horas, após as refeições e longe de antiácidos.
- Azatioprina: comprimido de 50 mg
2,0 a 2,5 mg/kg/dia, VO, de 24/24 horas, após as refeições.

- Metotrexato: solução injetável de 50 mg
 - Tratamento de indução de remissão:
25 mg/semana, IM, de 7/7 dias.
 - Tratamento de manutenção de remissão:
12,5 a 25 mg/semana, IM, de 7/7 dias.
- Infliximabe: frasco-ampola com 100 mg
 - Infusão IV em pelo menos 120 minutos.
 - Tratamento de indução e manutenção de remissão:
5 mg/kg/semana nas semanas 0, 2, 6, e a cada 8 semanas após; é possível diminuir o intervalo de administração para infliximabe 5 mg/kg a cada 6 ou 4 semanas, a partir da semana 14 de tratamento, se houver resposta parcial ou perda de resposta.
 - Tratamento de DC complicada por fístula perianal complexa:
5 mg/kg/semana nas semanas 0, 2, 6, e a cada 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: seringa pré-preenchida com 40 mg
 - Injeção subcutânea (SC) no abdome inferior ou coxa.
 - Tratamento de indução e manutenção de remissão e de DC complicada por fístula perianal complexa para adultos e crianças com peso maior ou igual a 40 kg:
160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2 e, após, 40 mg a cada 2 semanas; é possível diminuir o intervalo de administração para adalimumabe 40 mg semanal, a partir da semana 4 de tratamento, se houver resposta parcial ou perda de resposta.
 - Tratamento de indução e manutenção de remissão e de DC complicada por fístula perianal complexa para crianças com peso menor que 40 kg:
80 mg na semana 0, 40 mg na semana 2 e, após, 10 a 20 mg a cada 2 semanas.
- Certolizumabe pegol: seringa pré-preenchida com 200 mg
 - Injeção SC no abdome inferior ou coxas; administrar cada seringa de 200 mg em sítios distintos.
 - Tratamento de indução e manutenção de remissão:
400 mg nas semanas 0, 2, 4, e a cada 4 semanas após.
 - Alopurinol: comprimidos de 100 e 300 mg
100 mg/dia, VO, 24/24 horas, após as refeições.

(*) Foram incluídos apenas os medicamentos padronizadas pela SES/SC.

8.8 Tempo de Tratamento

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

A terapia de manutenção com azatioprina deve ser mantida pelo tempo necessário, de acordo com a evolução e a resposta clínica. Discute-se o aumento de risco de linfoma não

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

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. 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. A terapia com anti-TNF pode ser mantida se houver clara evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação ou por achados endoscópicos, devendo ser a continuidade do tratamento reavaliada a cada 12 meses. Pacientes em tratamento de manutenção que tiverem perda de resposta podem mudar de agente anti-TNF. Após 12 meses de tratamento com anti-TNF, pacientes que apresentarem remissão clínica e endoscópica (cicatrização da mucosa/ausência de ulcerações) podem ter o anti-TNF suspenso e passar para o tratamento de manutenção com azatioprina. Segundo meta-análise de estudos observacionais, o risco de recorrência da doença 6 e 12 meses após a suspensão de anti-TNF em pacientes que atingiram remissão clínica e endoscópica é de 18% e 26%, respectivamente, versus 61% e 42% naqueles que atingiram apenas remissão clínica. Um anti-TNF pode ser reiniciado em caso de recorrência. O uso prolongado de anti-TNF parece aumentar o risco de melanoma.

8.9 Benefícios Esperados

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

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

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

A longo prazo, pode-se esperar redução das taxas de hospitalização e necessidade de cirurgia para tratamento da DC em caso de pacientes tratados com infliximabe. Há também

evidência de redução da necessidade de cirurgia para usuários de adalimumabe conforme demonstrado em meta-análise em rede.

9. MONITORIZAÇÃO

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

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

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

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

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

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.

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

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

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

10. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

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

11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

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

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

12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

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