

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Doença de Crohn

Sulfasalazina, Mesalazina, Metronidazol, Ciprofloxacina, Hidrocortisona, Prednisona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Metotrexate, Ciclosporina, Infliximab, Talidomida

Portaria SAS/MS nº 858, de 04 de novembro de 2002.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal de origem não conhecida e caracterizada pelo acometimento focal, assimétrico e transmural de qualquer parte do tubo digestivo, da boca ao ânus^{1,2}. Apresenta-se sob três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenotante. Suas manifestações clínicas mais comuns são dor abdominal e diarreia, formação de fístulas e sintomas obstrutivos intestinais. Os segmentos do tubo digestivo mais frequentemente acometidos são o íleo, o cólon e a região perianal¹. Além das manifestações no sistema digestório, a doença de Crohn pode ter manifestações extra-intestinais, sendo as mais freqüentes as oftalmológicas, as dermatológicas e as reumatológicas. A prevalência e a incidência em países desenvolvidos situa-se em torno de 5:100.000 e 50:100.000 respectivamente². Sabe-se que no Brasil a incidência da doença vem aumentando³. Ela inicia-se mais freqüentemente na segunda e terceira décadas de vida, mas pode afetar qualquer faixa etária. Não é clínica ou cirurgicamente curável e sua história natural é marcada por agudizações e remissões. A diferenciação entre doença ativa e período de remissão pode ser feita com base no índice de atividade da doença de Crohn (IADC)⁴ apresentado na Tabela 1, que, por ter sido rigorosamente desenvolvido e validado, é o padrão áureo para a caracterização dos estágios da doença de Crohn⁵.

Devido à multiplicidade de apresentações e semelhança com outras patologias, seu diagnóstico é difícil. É feito pela análise conjunta de dados endoscópicos, histológicos e radiológicos, mostrando acometimento focal, assimétrico, transmural ou granulomatoso². A seqüência dos procedimentos diagnósticos é estabelecida pela apresentação clínica². Nos exames radiológicos os achados mais característicos são o acometimento do intestino delgado e a demonstração de fístulas. A endoscopia mostra tipicamente lesões ulceradas, entremeadas de áreas com mucosa normal, acometimento focal, assimétrico e descontínuo, podendo também ser útil para a coleta de material para análise histopatológica¹. A análise histológica pode indicar acometimento transmural (quando da análise de ressecções cirúrgicas), padrão segmentar e presença de granulomas não caseosos, que, apesar de serem considerados patognomônicos, estão presente em menos de 50% dos casos em amostras cirúrgicas¹.



Tabela 1- Índice de atividade da doença de Crohn⁵

(multiplicar o valor da coluna 1 pelo da coluna 2, anotando o resultado na coluna Subtotal. Somar todos subtotais para encontrar o valor total do IADC)

Variável	Fator Multiplicador	Subtotal
Média do número de evacuações líquidas ou pastosas por dia nos últimos 7 dias.	x 2	
Dor abdominal, em média nos últimos 7 dias (0-sem dor, 1- dor leve, 2- dor moderada, 3- dor acentuada)	x 5	
Sensação de bem-estar, média dos últimos 7 dias (0- bom, 1- um pouco abaixo da média, 3- ruim, 4- muito ruim, 5- terrível)	x 7	
Número de complicações 1 - artrite ou artralgia 2 - irite ou uveíte 3 - eritema nodoso ou pioderma gangrenoso ou estomatite aftóide 4 - fissura anal ou fístula ou abscesso perirretal 5 - febre acima de 37,8° C	x 20	
Massa abdominal (0-não, 2- questionável, 5- definida)	x 10	
Hematócrito (homens: 47 menos Ht; mulheres: 42 menos Ht em %)	x 6	
Percentual acima ou abaixo do peso corporal habitual (1 menos [peso/peso habitual] x 100 (o resultado deve ser somado ou diminuído ao restante de acordo com o sinal))	x 1	
Total do IADC		

O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos, corticóides, antibióticos e imunossupressores e objetiva diminuir os sintomas da fase aguda e, após, manter a remissão². O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento clínico.

Os tabagistas com doença de Crohn devem receber orientações para parar de fumar⁶. Além disso, existem dados na literatura sugerindo que os pacientes devem evitar o uso de antiinflamatórios não esteróides, pois estes podem agravar as manifestações da doença⁷. Não existem informações clínicas confiáveis de que os antiinflamatórios com inibição seletiva da COX2 possam ser seguros nessa situação.

Os aminossalicilatos disponíveis são a sulfasalazina e a mesalazina. Seus mecanismos de ação *in vivo* não estão completamente esclarecidos⁸. A sulfasalazina é formada pela ligação de uma sulfapiridina ao ácido 5-aminossalicílico. Ela é pouco absorvida no trato digestivo superior. Essa ligação é desfeita no cólon por azorredutases bacterianas, liberando então o ácido 5-aminossalicílico para agir no cólon. A mesalazina é formada apenas pelo ácido 5-aminossalicílico, não tendo, portanto, os efeitos adversos associados à sulfazina. A maioria dos pacientes intolerantes à sulfasalazina toleram a mesalazina sem efeitos adversos⁸. Ambas são utilizadas no tratamento de agudizações leve a moderadas e na manutenção de remissões cirúrgicas².

Os corticóides são utilizados no tratamento das agudizações manifestas em qualquer segmento do trato gastrointestinal². Não são eficazes na manutenção das remissões nem no tratamento de fístulas. Em uma revisão sistemática recente, a budesonida foi 13% menos eficaz que os corticóides convencionais na indução de remissão e foi inefetiva na manutenção de remissões⁹.

Os antibióticos metronidazol e ciprofloxacina podem ser utilizados no tratamento das agudizações leves a moderadas e no tratamento de fístulas.

Os imunossupressores mais estudados são a azatioprina e seu metabólito, a 6-mercaptopurina. Os dados dessas duas medicações são analisados em conjunto, pois a azatioprina é convertida de maneira não enzimática a 6-mercaptopurina, e não há estudo mostrando superioridade entre elas¹⁰. Podem ser utilizadas na manutenção de recorrências clínicas e cirúrgicas e no tratamento de fístulas². Tipicamente possuem um período de latência para o início do efeito, que situa-se em torno de 4 meses de uso contínuo.

A ciclosporina, que age inibindo a produção das interleucinas 2,3 e 4, fator de necrose tumoral alfa e interferon gama⁸, pode ser útil em pacientes com doença inflamatória grave ou com fístulas⁸.

17. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J, De Vos M, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2357-63.
18. Bauditz J, Wedel S, Lochs H. Thalidomide reduces tumor necrosis factor and interleukin 12 production in patients with chronic active Crohn's disease. *Gut* 2002;50:196-200.
19. Ginsburg PM, Dassopoulos T, Ehrenpreis ED. Thalidomide treatment for refractory Crohn's disease: a review of the history, pharmacological mechanism and clinical literature. *Ann Med* 2001;33:516-25.
20. Summers R, Switz D, Sessions JT, Bechtel JM, Best WR, Kern Fred et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: Results of Drug Treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-69.
21. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): Results of Drug Treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249-66.
22. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, Peppercorn MA, Robinson MG, Wruble LD, et al. Mesalamine Capsules for the Treatment of Active Crohn's Disease: Results of a 16-Week Trial. *Gastroenterology* 1993;104:1293-1301.
23. Prantera C, Cottone M, Pallone F, Annese V, Franze A, Cerutti R, et al. Mesalamine in the Treatment of Mild to Moderate Active Crohn's Ileitis: Results of a Randomized, Multicenter Trial. *Gastroenterology* 1999;166:521-26.
24. Ursing B, Alm T, Bárány F, Bergelin I, Ganrot-Norlin K, Hoevens J, et al. A Comparative Study of Metronidazole and Sulfasalazine for Active Crohn's Disease: The Cooperative Crohn's Disease Study in Sweden. *Gastroenterology* 1982;83:550-62.
25. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Sessions J, Hanauer S, Krawitt E, Rankin G, et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991;32:1071-75.
26. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, et al. A Controlled Trial Comparing Ciprofloxacin with Mesalamine for the Treatment of Active Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:674-78.
27. Wood AJ. Drug Therapy: Inflammatory Bowel Disease. *NEJM* 1996;334:841-48.
28. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine and 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
29. Feagan B, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *NEJM* 1995;332:292-97.
30. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *NEJM* 1997;337:1029:35.
31. Sabate JM, Villarejo J, Lemann M, Bonnet J, Allez M, Modigliani R, et al. Na open-label study of thalidomide for maintenance therapy in responders to infliximab in chronically active and fistulizing refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1117-24.
32. Parkes M, Jewel DP. Review article: the management of severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:563-73.
33. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1998;93:442-48.
34. Stange EF, Modigliani R, Peña AS, Wood AJ, Feutren G, Smith PR. European Trial of Cyclosporine in Chronic Active Crohn's Disease: a 12-month study. *Gastroenterology* 1995; 109: 774-82.
35. Bertrán X, Fernández-Banares F, Esteve M, Humbert P, Planas R, Gassull MA. Usefulness of azathioprine (AZA) to maintain cyclosporine (CyA)-induced remission in severe steroid-refractory inflammatory bowel disease (IBD) [abstract]. *Gastroenterology* 1995;108:782.
36. Cammà C, Giunta M, Rosseli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997;133:1465-73.
37. Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Dapoigny M, Costil V, Veyrac M, et al. Mesalamine in Crohn's disease with steroid-induced remission: effect on steroid withdrawal and remission maintenance. *Gastroenterology* 1996;110:688-93.
38. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
39. Simms L, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.
40. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001. Oxford: Update software.
41. Kim PS, Zlatanic J, Korelitz B, Gleim G. Optimum duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3254-57.
42. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine J et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. *NEJM* 2000;342:1627-32.
43. Ewe K, Herfarth C, Malchow H, Jesdinsky HJ. Postoperative recurrence of Crohn's disease in relation to radicality of operation and sulfasalazine prophylaxis: a multicenter trial. *Digestion* 1989;42:224-32.
44. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, Mortensen PB, Bauer P, Genser D, Petritsch W, et al. Prophylaxis of Postoperative Relapse in Crohn's Disease with Mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology* 2001;118:264-73.
45. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995;108:1617-21.
46. Korelitz B, Hanauer S, Rutgeerts P, Present D, Peppercorn M. Post-operative prophylaxis with 6-MP, 5-ASA or placebo in Crohn's disease: a 2 year multicenter trial [abstract]. *Gastroenterology* 1998;114:991.
47. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass J, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. *NEJM* 1980;302:981-87.
48. O'Brien JJ, Bayless TM, Bayless JA. Use of 6-mercaptopurine or azathioprine in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1991;101:39-46.
49. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1998;93:442-48.

- Em pacientes com fístulas, o objetivo primário é o fechamento de todas elas (ausência de drenagem, com compressão leve do trajeto fistuloso, durante um mês¹⁰) e a manutenção deste estado sem o surgimento de novas fístulas por pelo menos 6 meses⁵.

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.

10.1. Talidomida

O registro, a produção, a fabricação, a comercialização, a exposição à venda, a prescrição e a dispensação dos produtos à base de talidomida devem ser realizados conforme estabelecido na Portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde nº 354, de 15 de agosto de 1997.

Termo de Esclarecimento: É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso da talidomida, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do Termo de Esclarecimento para o Usuário da Talidomida, de acordo com o modelo constante do Anexo IV da Portaria SNVS/MS nº 354, de 15 de agosto de 1997, publicada no Diário Oficial da União de 18 de agosto de 1997.

Termo de Responsabilidade: É obrigatório o conhecimento do médico responsável pela prescrição da talidomida, dos termos da Portaria que regulamenta seu uso e da sua responsabilidade em esclarecer o paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos e efeitos colaterais deste produto. Deve ser preenchido e assinado o Termo de Responsabilidade, de acordo com o modelo constante do Anexo III da Portaria SNVS/MS nº 354, de 15 de agosto de 1997, publicada no Diário Oficial da União de 18 de agosto de 1997.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kornbluth A, Sachar D, Salomon P. Crohn's disease. In: Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 6th edition. W.B. Saunders Company, 1998.
2. Hanauer SB, Sandborn W and The Practice Parameters Committee of The American College of Gastroenterology. Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol 2001;96: 635-43.
3. Gaburri PD, JMF Chebli, de Castro LE, Ferreira JO, Lopes MH, Ribeiro AM, et al. Epidemiologia, aspectos clínicos e evolutivos da doença de Crohn: um estudo de 60 casos. Arq Gastroenterol 1998;35:240-46.
4. Best WR, Beckett JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Gastroenterology 1979;77:843-46.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Lofberg R, Modigliani R, Present DH et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. Gastroenterology 2002;122:512-30.
6. Cosnes J, Beaugerie L, Franck C, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an interventional study. Gastroenterology 2001;120:1093-99.
7. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2000;95:1949-54.
8. Stein RB, Lichtenstein GR. Medical Therapy for Crohn's Diseases-The State of the Art. Surg Clin North Am 2001;81:71-101.
9. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, Tremaine W, Hofer R, Feagan BG. Systematic Review: the effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1509-17.
10. Lichtenstein GR. Treatment of fistulizing Crohn's Disease. Gastroenterology 2000;119:1132-47.
11. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of infliximab for Crohn's disease. April 2002. [consultado em 13 de maio de 2002]. Disponível em www.nice.org.uk.
12. Indústria Química e Farmacêutica Schering-Plough. Remicade – Infliximab 100mg (bula do medicamento).
13. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. NEJM 2001; 345(15):1098-104.
14. Lim WS, Powell RJ, Johnston ID, Zhang Z, Correa H, Bégué RE, De Rosa FG, et al. Tuberculosis and Treatment with Infliximab. N Engl J Med 2002;346:623-26.
15. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep 2000; 49(RR-6):1-51
16. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, Brzezinski. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2002;123:707-13.



presente indica a suspensão imediata do medicamento⁵⁹. Deve-se realizar exame físico periódico para detectar anormalidades sugestivas de neuropatia.

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 oftalmológica⁵⁹.

A azatioprina/6-mercaptopurina pode acarretar leucopenia e/ou trombocitopenia graves, e hemograma completo deve ser realizado semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente⁵⁴. 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/6-mercaptopurina não deve ser aumentada intencionalmente para reduzir a contagem de leucócitos^{54,60}. 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 feitas antes do tratamento em pelo menos duas ocasiões e depois do início do tratamento a cada quinze dias durante os primeiros 3 meses de uso e, após, mensalmente se o paciente estiver estável⁵⁴. 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 suspensa⁵⁴.

O metotrexate é abortivo e teratogênico, sendo que todas as mulheres em idade fértil e homens devem estar realizando anticoncepção segura antes e até 6 meses após o tratamento. Recomendam-se hemograma, contagem de plaquetas e níveis séricos de ALT, AST, DHL, bilirrubina, creatinina e uréia antes do início da terapia, semanalmente no primeiro mês e, após, a cada dois meses durante seu uso, ou conforme necessidade clínica^{59,61}. O risco de fibrose hepática induzida pelo metotrexate é dependente da indicação de tratamento, sendo maior na psoríase do que na artrite reumatóide⁶¹. Na doença inflamatória intestinal existem poucos dados, e pode-se considerar biópsia hepática nos pacientes que utilizarem dose cumulativa acima de 1.500 mg⁶¹. A administração concomitante de ácido fólico reduz a incidência de citopenias, estomatites e outros sintomas digestivos sem comprometer a eficácia⁶¹. Os pacientes em uso de metotrexate devem evitar o consumo de álcool, exposição solar excessiva e uso de drogas anti-inflamatórias não hormonais⁵⁹.

A talidomida pode causar neuropatia periférica. Sua relação com a dose total cumulativa não está bem definida, e existem relatos de neuropatia com tempos de tratamento curtos. Os pacientes devem ser examinados mensalmente nos primeiros três meses de tratamento e, após, trimestralmente. Os pacientes devem ser orientados a relatar imediatamente ao seu médico o aparecimento de dormência, parestesias, dor, queimação ou latejamento em mãos ou pés. Medicamentos que causam neuropatia periférica (principalmente didanosina, zalcitabina, paclitaxel, cisplatina, alcalóides da vinca) devem ser usados com cautela em associação com talidomida. Ao surgimento de sintomas compatíveis com neuropatia periférica, o tratamento deve ser imediatamente interrompido e só pode ser reiniciado se todas as manifestações de neuropatia retornarem aos níveis pré-tratamento. A talidomida pode causar sonolência, e os pacientes devem ser orientados a evitar situações em que isso possa ser um problema. Existem relatos de neutropenia com o emprego de talidomida, devendo-se iniciar o seu uso apenas se a contagem de neutrófilos estiver acima de 750/mm³, monitorando-se hemogramas completos mensalmente nos primeiros três meses. Foram descritos casos de síndrome de Stevens-Johnson com a administração de talidomida e, se houver desenvolvimento de *rash*, o seu uso só pode ser retomado após avaliação dermatológica⁵⁴.

9. BENEFÍCIOS ESPERADOS COM O TRATAMENTO

- Em pacientes com doença ativa, o benefício esperado é a remissão dos sintomas, definida como IADC abaixo de 150, e a manutenção deste estado por pelo menos 6 meses.
- Em pacientes em remissão, o objetivo é a prevenção de recorrências, definidas como IADC acima de 150 e aumento do IADC de pelo menos 70 pontos. Espera-se que as drogas em uso sejam capazes de manter a remissão por pelo menos 6 meses para serem consideradas efetivas⁵.

fibroestenótica dificilmente leva a uma obstrução intestinal completa, catastrófica e repentina¹, situações em que outras causas devem ser cogitadas, como aderências e volvos. Recomendam-se tratamento conservador e observação por equipe clínico-cirúrgica treinada.

6.4. Doença de Crohn em esôfago, estômago e duodeno

Acometimento apenas do esôfago é raro e somente 5% dos pacientes com Crohn têm acometimento gastroduodenal. Existem poucos estudos sobre o tratamento dessas manifestações da doença. Quando ocorre acometimento do estômago e do duodeno é racional o uso de drogas que diminuam a agressão péptica, sendo indicados sulcralfato, bloqueadores H2 ou inibidores da bomba de próton⁵⁷. 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 digestivo⁵⁸, não sendo úteis para o tratamento da doença nesses locais. Tendo-se em vista essas considerações, o tratamento da doença nessas localizações segue as mesmas diretrizes do tratamento das formas ileocolônicas da doença.

6.5. Pacientes com Síndrome do Intestino Curto

Pacientes com complicações decorrentes de múltiplas ressecções cirúrgicas devem ser encaminhados a Centros de Referência para o Tratamento da Doença de Crohn.

7. APRESENTAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

- Sulfasalazina: comprimidos de 500 e 800 mg
- Mesalazina: comprimidos de 400, 500 e 800 mg
- Metronidazol: comprimidos de 250 e 400 mg; suspensão pediátrica com 40 mg/ml
- Ciprofloxacina: comprimidos de 100, 200, 250, 500 e 750 mg
- Hidrocortisona: frasco-ampola de 100, 300, 500 e 1000 mg
- Prednisona: comprimidos de 5, 20 e 50 mg
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg
- 6-mercaptopurina: comprimidos de 50 mg
- Metotrexate: frasco-ampola com 25, 50 e 500 mg
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral com 100 mg/ml; ampolas com 50 e 250 mg
- Infliximab: frasco-ampola com 100 mg
- Talidomida: comprimidos de 100 mg

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. A cada seis meses, o IADC deve ser reavaliado e encaminhado ao Gestor Estadual, assim como sempre que uma medicação estiver sendo iniciada, reiniciada ou sua dose estiver sendo alterada.

Antes do início da sulfasalazina, devem-se realizar hemograma, testes hepáticos, creatinina e exame qualitativo de urina (EQU). Estes exames devem ser repetidos a cada duas semanas nos primeiros três meses, mensalmente no segundo e terceiro meses e, após, trimestralmente ou quando clinicamente indicado⁵⁴.

Durante o uso de mesalazina recomendam-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 do tratamento. A incidência de hepatite é rara⁵⁹.

Não existe esquema de monitorização laboratorial para a ciprofloxacina e para o metronidazol. A ciprofloxacina altera os testes hepáticos em cerca de 2% dos casos, em 1% altera a creatinina e a uréia e em 0,5% causa alterações hematológicas. Os pacientes em uso de metronidazol não devem consumir álcool até três dias após a interrupção do medicamento. A terapia prolongada com metronidazol pode ocasionar o desenvolvimento de neuropatia periférica, que se



- prednisona: 1-2 mg/kg por dia (dose inicial) divididos em uma ou duas doses;
- azatioprina: 2-2,5 mg/kg por dia, dose única diária;
- 6-mercaptopurina: 1-1,5 mg/kg por dia, dose única diária;
- ciclosporina: 4-6 mg/kg/dia, infusão contínua ou em duas doses diárias;
- infliximab: 5 mg/kg, infusão lenta;
- talidomida: 1,5 a 2 mg/kg por dia antes de dormir⁵² e com uma hora de espaçamento das refeições.

6.2. Mulheres Grávidas e Nutrizes

As dúvidas sobre a segurança das medicações usadas na doença de Crohn durante a gestação devem ser contrabalançadas com evidências de que a doença em atividade também pode ser prejudicial à gestação⁵³. O IADC não deve ser utilizado durante a gestação, pela modificação de algumas variáveis, como peso e hematócrito.

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 semelhante à da população em geral⁵³. Pode ser administrada, com cautela, em pacientes que estejam amamentando⁵⁴.

A mesalazina é considerada segura durante a gestação⁵³ e pode ser uma alternativa para pacientes em uso de sulfasalazina que estejam planejando gestar. Aconselha-se cautela no seu uso durante a gestação⁵⁴.

Dois metanálises não encontraram relação entre o metronidazol empregado em curtos períodos e malformações congênitas⁵³. A ciprofloxacina foi associada a artropatias em animais, embora em estudos em pacientes sem doença inflamatória intestinal tenha-se mostrado segura quando usada por curtos períodos⁵³. Como o uso do metronidazol e da ciprofloxacina é feito por períodos prolongados na doença de Crohn, sugere-se que durante a gestação sejam preteridos, preferindo-se alternativas medicamentosas mais seguras⁵³. Também não devem ser usados durante a amamentação⁵⁴.

Os corticóides podem ser usados durante a gestação para o controle de doença ativa, parecendo razoável utilizar aqueles mais metabolizados pela placenta, como a prednisona⁵³.

Não há estudos definitivos sobre a segurança da azatioprina/6-mercaptopurina durante a gestação, contudo a maioria dos estudos parece demonstrar que ela é segura⁵³. Dúvidas quanto à segurança existem também para os usuários homens que estão planejando ter filhos. O risco ser pesado contra a importância de sua manutenção. O medicamento deve ser suspenso pelo menos três meses antes da concepção nos pacientes (homens e mulheres) que decidirem não o risco. Pacientes em uso de azatioprina/6-mercaptopurina não devem amamentar⁵⁴.

O metotrexato é fortemente associado a abortos e malformações, devendo ser utilizado com cuidado em mulheres férteis, associado à anticoncepção segura, sendo, também, contra-indicado na amamentação⁵³.

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 refratárias ao corticóide como meio de evitar cirurgias de urgência⁵³. Seus níveis séricos devem ser cuidadosamente monitorizados, pois, em níveis elevados, se associa ao desenvolvimento de dano tubular renal nos conceptos em experimentos animais⁵³. Pacientes em uso de ciclosporina não devem amamentar⁵⁴.

O infliximab não foi avaliado quanto a sua segurança na gestação. Seu uso nessa situação deve ser feito somente se estritamente necessário⁵⁵.

A talidomida é altamente teratogênica e está formalmente contra-indicada para qualquer mulher em idade reprodutiva, segundo normas vigentes⁵⁶. Os homens em uso de talidomida devem obrigatoriamente utilizar preservativo nas relações sexuais (mesmo que vasectomizados), sendo que o casal também deve utilizar obrigatoriamente um segundo método anticoncepcional eficaz.

6.3. Forma Fibroestenósante

A forma fibroestenótica da doença de Crohn produz obstrução intestinal mecânica, a qual é manejada por meios cirúrgicos. Contudo, a obstrução secundária à fibroestenose deve ser distinguida da obstrução secundária à forma inflamatória ou fistulosa da doença, que pode responder à terapia medicamentosa proposta anteriormente. O paciente com obstrução fibroestenótica tipicamente apresenta um quadro obstrutivo mais abrupto do que a obstrução inflamatória, que é mais gradual e insidiosa. No entanto, a forma

Metronidazol foi avaliado em estudo não controlado envolvendo 21 pacientes com fístulas perianais, tendo sido observada melhora sintomatológica em 95% e fechamento completo das fístulas em 56% dos pacientes, sendo que 78% tiveram recorrência 4 meses após o final do tratamento¹⁰. A 6-mercaptopurina foi avaliada em ensaio clínico randomizado controlado com placebo que envolveu 36 pacientes com 40 fístulas⁴⁷, sendo que fechamento completo das fístulas foi observado em 31% deles em comparação com 6% do grupo placebo. Resposta parcial foi obtida em 24% dos pacientes e em 18% dos do grupo placebo. Em outro estudo não controlado, dos mesmos autores, 34 pacientes receberam 6-mercaptopurina 1,5 mg/kg/dia com 77% de resposta após 4 meses de tratamento¹⁰. Em outro estudo⁴⁸, 78 pacientes com fístulas receberam azatioprina, sendo que 31% deles tiveram fechamento completo das fístulas e 54% fechamento parcial. Em uma revisão⁴⁹, todos os 39 pacientes tratados com ciclossporina intravenosa em diferentes estudos até o ano de 1998 foram analisados, tendo sido observada uma taxa de resposta de 90%, entre respostas parciais e completas. Um ensaio clínico avaliou o benefício de infliximab, utilizado em 3 doses consecutivas, em 94 pacientes com fístulas abdominais e perineais⁵⁰. Houve diferença estatística na taxa de pacientes que obtiveram fechamento completo das fístulas nos dois grupos que usaram infliximab 5 mg/kg *versus* o grupo que utilizou placebo (55% versus 13%). Contudo, a duração média do efeito benéfico foi de apenas 3 meses e não existem estudos ainda sobre a eficácia de doses repetidas nessa situação. Também não há evidência de que o infliximab seja melhor do que as alternativas delineadas acima. O NICE - *National Institute for Clinical Excellence* do Reino Unido não indica tratamento com infliximab nesta condição clínica¹¹. Não existem estudos da profilaxia secundária após a correção cirúrgica das fístulas.

Conduta recomendada: Pacientes com fístulas devem ter avaliação cirúrgica. Se o tratamento clínico for escolhido, são opções para o tratamento de fístulas perianais o metronidazol (20 mg/kg VO) e azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia VO) ou 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/dia VO). O tempo de uso não está definido, mas as evidências disponíveis são de que o uso continuado é necessário para a manutenção do benefício. Deve-se ter cuidado com os efeitos adversos do metronidazol e da azatioprina/6-mercaptopurina quando utilizados continuamente. Pacientes que não tiverem resposta devem ser reavaliados por uma equipe cirúrgica. Se a escolha pelo tratamento clínico for mantida, pode-se optar, em locais com experiência no seu uso, pela administração de ciclossporina, devendo-se afastar previamente complicações supurativas. O infliximab não está indicado nesta condição clínica¹¹.

6. SITUAÇÕES ESPECIAIS

6.1. Pacientes Pediátricos

Existem poucos estudos controlados avaliando o tratamento da doença de Crohn em crianças. O tratamento em pacientes abaixo 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 o aval e justificativa de dois especialistas. Existem dúvidas em relação à segurança da ciprofloxacina neste grupo de pacientes, pelo desenvolvimento de artropatias em animais de experimentação, não sendo aconselhável seu emprego em paciente com menos de 18 anos em vista da existência de alternativas eficazes. Deve-se evitar também o uso prolongado de corticóides, que podem agravar o retardo de crescimento que os pacientes pediátricos com doença de Crohn apresentam, devendo-se sempre tentar sua administração em dias alternados. Em pacientes com menos de 18 anos, tanto eles próprios quanto seus responsáveis devem estar cientes do risco de teratogenicidade com o uso de talidomida, sendo que ela não deve ser utilizada se não houver certeza sobre a possibilidade de anticoncepção adequada. A talidomida não deve ser utilizada por mulheres durante toda a idade fértil. 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 devem ser as descritas acima para adultos em cada situação clínica. Usam-se as seguintes doses⁵¹:

- sulfasalazina: 50-75 mg/kg por dia, divididos em duas a quatro tomadas;
- mesalazina: 30-50 mg/kg por dia, divididos em três a quatro tomadas;
- metronidazol: 15 mg/kg por dia (máximo 1 g/dia) divididos em três tomadas;



Conduta recomendada: esses pacientes devem ser preferencialmente tratados em hospitais terciários. Devem receber terapia de suporte com reidratação, transfusões e suporte nutricional se clinicamente indicado. Pacientes com infecções ou abscessos devem receber antibioticoterapia apropriada ou drenagem cirúrgica ou percutânea. A avaliação cirúrgica deve ser solicitada se houver suspeita de obstrução. Inicia-se com 100 mg hidrocortisona IV, de 8 em 8 h, se não houver contra-indicação. Após a melhora clínica e a retomada da via oral, pode-se trocar o corticóide parenteral por 40-60 mg de prednisona VO, sendo, após, tratados da mesma forma que os pacientes com doença moderada a grave. Pacientes que não respondem ao corticóide parenteral podem ser tratados com ciclosporina IV (início 4 mg/kg IV, após titulado pelo nível sérico). Devido à toxicidade, interações medicamentosas, infecções oportunistas e dificuldade de acerto na dose, é fortemente aconselhável que a ciclosporina seja empregada apenas em centros com experiência no seu uso. Pacientes que não melhorarem devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica. Pode-se avaliar a necessidade do uso de infliximab (5 mg/kg IV em dose única) em casos de falha ao corticóide. Este tratamento poderá ser repetido, nos pacientes respondedores, se houver nova agudização. Os intervalos entre as administrações de infliximab não devem ser inferiores a oito semanas¹¹. Como alternativa de manutenção após o uso de infliximab, pode-se utilizar talidomida na dose de 50-200 mg por dia.

5.4. Tratamento da doença de Crohn em remissão após tratamento clínico

Após a remissão induzida clinicamente, não há benefício da manutenção de sulfasalazina^{20,21} ou de mesalazina^{2,36,37} como profilaxia de reagudizações. Os corticóides não têm benefício quando usados como terapia de manutenção^{2,8,38,39}, ainda que alguns pacientes fiquem corticodependentes, não conseguindo diminuir a dose da medicação sem recrudescência dos sintomas. Nessa situação, a azatioprina tem se mostrado útil em permitir a retirada do corticóide⁴⁰. Também é útil na manutenção da remissão clínica⁴⁰, havendo estudos corroborando sua indicação por até 5 anos⁴¹. Não há trabalhos com prazos maiores. Para pacientes que entraram em remissão com o uso de metotrexate, pode-se manter essa droga (15 mg/kg/semana IM) por mais 40 semanas, havendo benefício quanto ao índice de recorrência⁴². Como já observado anteriormente, ciclosporina não tem papel na terapia de manutenção³⁴.

Conduta recomendada: a critério clínico, pode-se iniciar azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia) ou 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/dia) para a prevenção de recorrências. Para pacientes dependentes de corticóide, deve-se esperar pelo menos 3 meses de uso de azatioprina/6-mercaptopurina para o início na redução na dosagem do corticóide, que, de qualquer forma, deve ser lenta. Pacientes em remissão induzida por metotrexate podem usar um período adicional do medicamento 15 mg/kg/semana IM.

5.5. Tratamento da doença de Crohn em remissão após tratamento cirúrgico

Ensaio clínico multicêntrico com 232 pacientes demonstrou que o uso de sulfasalazina (3 g/dia) diminui o índice de recorrências nos primeiros dois anos⁴³. Também existe benefício no uso de mesalazina (2,4-3 g/dia) nesse contexto³⁶, mas, de acordo com os resultados de um ensaio clínico com 318 pacientes, esse benefício se restringe a pacientes com doença limitada ao intestino delgado⁴⁴. Outro ensaio clínico controlado com placebo⁴⁵ utilizou metronidazol (20 mg/kg/dia) por 3 meses após a cirurgia, observando menor número de recorrências no primeiro ano. Em ensaio clínico randomizado, 6-mercaptopurina (50 mg/d) foi eficaz em prevenir recorrências clínica (53% versus 70%, $P < 0,05$), radiológica e endoscópicamente em relação ao placebo⁴⁶.

Conduta recomendada: pacientes com doença colônica ou ileocolônica que forem submetidos a ressecção cirúrgica devem receber sulfasalazina (3 g/dia) por 2 anos. Caso haja intolerância ao medicamento (reações alérgicas, discrasias sangüíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave) ou a doença se localizar apenas no jejuno ou no íleo, podem receber mesalazina (2,4-3 g /dia) por 2 anos. Alternativamente podem receber metronidazol (20 mg/kg/dia) durante 3 meses após a cirurgia. Pacientes com ressecções múltiplas ou doença grave devem receber azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia) ou 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/dia)⁸.

5.6. Tratamento da doença de Crohn complicada por fístulas

Muitos casos de fístulas internas assintomáticas não requerem terapia⁸. Corticóides e aminossalicilatos não têm efeito benéfico nessa situação¹⁰. Complicações supurativas requerem drenagem cirúrgica^{2,8}.

nessa situação. Não há benefício em associar aminossalicilatos ao esquema com corticóide. Após a melhora dos sintomas (usualmente 7 a 28 dias depois), a dose é reduzida lentamente, para evitar recaídas e proporcionar o retorno gradual da função da glândula adrenal. Mais de 50% dos pacientes vão ficar dependentes de corticóide², não se conseguindo diminuir a dose sem que haja recidiva dos sintomas²⁴. Os resultados dos ensaios clínicos envolvendo azatioprina e seu metabólito, a 6-mercaptopurina, foram conflitantes²⁸. Em uma metanálise desses estudos²⁸, os autores concluíram que a azatioprina e a 6-mercaptopurina são eficazes em induzir a remissão na doença de Crohn, principalmente após a 17ª semana de uso, sugerindo um período de latência no efeito. Uma alternativa de imunossupressor menos estudada é o metotrexato parenteral (25 mg por semana IM) que, em um ensaio clínico randomizado²⁹, mostrou ser superior ao placebo em melhorar sintomas de pacientes com sintomas refratários ao corticóide. O infliximab foi avaliado em um ensaio clínico de 12 semanas de duração em 108 pacientes com doença moderada a grave que eram refratários a outros tratamentos. O desfecho principal era uma redução de pelo menos 70 pontos no IADC, para o qual houve diferença estatisticamente significativa beneficiando o grupo infliximab 5 mg/kg³⁰. Contudo, considerando o desfecho recomendado atualmente para ensaios clínicos avaliando tratamentos de doença inflamatória ativa, que é índice de remissão clínica, definida com IADC abaixo de 150⁵, não houve diferença estatisticamente significativa ao final das doze semanas entre o infliximab e o placebo³⁰. O *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), órgão regulador do Reino Unido, recomenda o uso de infliximab para pacientes com agudização grave (IDAC > 300) que tenham sido refratários ou intolerantes a corticóide e a imunomoduladores (azatioprina/6-mercaptopurina ou metotrexate) e para os quais não há possibilidade de cirurgia (por terem doença difusa ou pelo risco de síndrome do intestino curto). Pacientes que tiverem obtido remissão e recidivarem poderão repetir o tratamento, após terem sido informados dos riscos de doses consecutivas deste medicamento¹¹. Um estudo aberto avaliou a eficácia da talidomida na manutenção da remissão em pacientes responsivos a infliximab³¹. O estudo teve poucos pacientes, porém as taxas de remissão obtidas com seguimento de 1 ano chegaram a 83%. Os principais efeitos adversos foram sonolência e neuropatia periférica, que, contudo, foram leves e transitórias.

Conduta recomendada: pacientes com doença moderada a grave devem ser tratados com prednisona na dose de 40-60 mg/dia. Após melhora clínica, a dose deve ser reduzida 5 a 10 mg por semana até a dose de 20 mg por dia, e, após, reduzida 2,5 a 5 mg por semana até a retirada completa. Pacientes dependentes de corticóide devem iniciar azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia) ou 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/dia), sendo, após, retirada a prednisona segundo a sintomatologia. Pacientes que não toleram azatioprina/6-mercaptopurina podem iniciar com metotrexate na dose de 25 mg por semana, por via intramuscular, até a remissão dos sintomas. Pacientes com infecções ou abscessos devem receber antibioticoterapia apropriada ou drenagem cirúrgica ou percutânea. Pacientes com doença grave (IADC > 300) e refratários às outras formas de terapia devem ser avaliados para ser considerado o uso de infliximab (5 mg/kg IV em dose única). Este tratamento poderá ser repetido, nos pacientes respondedores, se houver nova agudização. Os intervalos entre as administrações de infliximab não devem ser inferiores a oito semanas. Para os não respondedores ou com contra-indicação ao infliximab, assim como alternativa de manutenção após o uso de infliximab, pode-se utilizar talidomida 50-200 mg por dia.

5.3. Tratamento da doença de Crohn com atividade inflamatória intestinal grave a fulminante

Corticóide parenteral deve ser usado nessa situação^{2,32}, embora não haja estudos definindo a dose mais apropriada. O *American College of Gastroenterology*² recomenda corticóide intravenoso em dose equivalente a 40-60 mg de prednisona. Pacientes que não responderem ao corticóide intravenoso podem responder a ciclosporina parenteral, segundo resultado de estudo não controlado³³. Não existe benefício do uso de ciclosporina a longo prazo³³, contudo um estudo não controlado mostra benefício do uso de azatioprina como manutenção da remissão induzida por ciclosporina³⁵, sugerindo que a ciclosporina possa ser uma “ponte” para o emprego de azatioprina nessa situação².



4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não deverão ser incluídos no Protocolo de tratamento os pacientes nas situações abaixo:

- a) menos de 12 anos;
- b) contra-indicação à utilização dos medicamentos presentes neste protocolo;
- c) discordância dos termos do Consentimento Informado.

5. TRATAMENTO E ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

O tratamento da doença de Crohn é definido segundo sua localização, grau de atividade e complicações². As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento. Definir o grau de atividade é complicado devido à multiplicidade de sintomas possíveis e à freqüente coexistência de sintomas de intestino irritável em um mesmo paciente. Índices endoscópicos de atividade também não se mostraram úteis por não terem boa correlação com sintomas⁵. O IADC também pode ser utilizado para classificar os pacientes de acordo com a intensidade de atividade inflamatória, conforme o esquema a seguir⁵:

- em remissão: pacientes com IADC abaixo de 150.
- doença leve a moderada: IADC entre 150-219.
- doença moderada a grave: IADC entre 220-450.
- doença grave a fulminante: IADC acima de 450.

5.1. Tratamento da doença de Crohn com atividade inflamatória intestinal leve a moderada

Ensaio clínico publicado nas décadas de 70²⁰ e 80²¹ mostraram a eficácia da sulfasalazina (3 g por dia ou 1 g/15kg/dia) e de corticosteróides no tratamento da fase aguda. A sulfasalazina não foi melhor que o placebo no tratamento de doença no intestino delgado e de maneira geral, foi menos eficaz que os corticóides. Em ensaio clínico randomizado²², 310 pacientes com doença leve a moderada de íleo e/ou cólon foram divididos em três grupos recebendo diferentes doses de mesalazina e um grupo placebo. O grupo que recebeu 4 g/d de mesalazina teve 43% de pacientes com melhora clínica, *versus* 18% do grupo placebo (P<0,01). Em outro ensaio clínico randomizado, multicêntrico, com 94 pacientes com doença no intestino delgado ativa²³, compararam-se duas preparações de mesalazina (4 g/d) e metilprednisolona (40 mg/d), tendo-se obtido taxas de remissão semelhantes. Em ensaio clínico cruzado com 78 pacientes²⁴, comparou-se sulfasalazina (3 g/d) com metronidazol (800 mg/d) para pacientes com doença ativa em dois períodos de 4 meses com cada droga. Ao final dos primeiros 4 meses a taxa de resposta foi semelhante nos dois grupos. Após a troca das terapias, pacientes nos quais a sulfasalazina falhou responderam melhor ao metronidazol do que o inverso. Quando comparado ao placebo²⁵, o metronidazol (um grupo com 10 mg/kg/dia e outro com 20 mg/kg/d) demonstrou melhor resposta no tratamento de doença leve a moderada. O estudo não teve poder estatístico para estabelecer a melhor dose. Em estudo comparando ciprofloxacina (1 g/dia) e mesalazina (4 g/dia)²⁶, 40 pacientes com doença leve a moderada foram randomizados. Índices comparáveis de remissão completa foram observados em ambos os grupos (56% *versus* 55%), sugerindo que a ciprofloxacina seja tão eficaz quanto a mesalazina nessa situação clínica.

Conduta recomendada: tendo em vista o perfil de efeitos adversos pior dos corticóides, recomenda-se iniciar o tratamento da doença leve a moderada colônica ou ileocolônica com sulfasalazina 3-6 g/dia (sulfasalazina 500 mg por dia via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente) e da doença ileal com mesalazina 4 g/dia. Alternativamente, pode-se usar ciprofloxacina 1g/dia ou metronidazol 800-1000 mg/dia. Os pacientes que não obtiverem reposta clínica após 6 semanas devem ser tratados com uma medicação dentre as três alternativas propostas (aminossalicilatos, ciprofloxacina ou metronidazol) ou como tendo doença moderada a grave, de acordo com seu estado clínico.

Os pacientes com doença colônica ou ileocolônica que desenvolvam reações alérgicas, discrasias sangüíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave ao uso da sulfasalazina podem utilizar mesalazina.

5.2. Tratamento da doença de Crohn com atividade inflamatória intestinal moderada a grave

A eficácia dos corticóides ficou estabelecida através de dois ensaios clínicos randomizados^{8,20}, em que prednisona (0,25-0,75 mg/kg/dia) e metilprednisolona (48 mg/dia) foram utilizadas em pacientes com doença ativa. Nenhum estudo apropriado foi realizado para avaliação da melhor dose a ser empregada

Outro imunossupressor mais recentemente estudado na doença de Crohn é o metotrexato, que mostrou eficácia no tratamento das agudizações e na manutenção dos pacientes que entram em remissão após o seu uso. Também tem sido usado no tratamento de fístulas.

O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico com atividade antifator de necrose tumoral. A utilidade deste novo fármaco na doença de Crohn foi estudada em pacientes com agudizações moderadas a graves, fístulas e como terapia de manutenção¹¹. Em um estudo com 40 pacientes retratados com infliximab, 10 apresentaram efeitos indesejáveis, sendo 6 considerados graves, devendo haver cautela na readministração de infliximab¹². Existe preocupação, resultante de relatos esporádicos de casos, sobre a possibilidade de o infliximab reativar casos de tuberculose. Em análise de todos os casos de tuberculose ocorridos após o seu uso, viu-se que 56% dos casos ocorreram na forma extrapulmonar. Dados epidemiológicos levaram os autores a concluir que os casos provavelmente deviam-se à reativação de infecção latente^{13,14}. Esses autores sugerem que as infecções latentes sejam diagnosticadas antes do uso de infliximab e que seja feita profilaxia para tuberculose durante o tratamento. Desse modo, os pacientes com doença de Crohn devem realizar, preferencialmente em algum momento de sua evolução em que não estejam em uso de imunossupressores, a reação de Mantoux. Adultos com Mantoux positivo (acima de 10 mm) devem realizar profilaxia da tuberculose com isoniazida 4-4,5 mg/kg/dia por 6 meses se utilizarem infliximab (a mesma recomendação pode ser feita para aqueles que utilizarem prednisona em doses acima de 15 mg/dia por um período superior a 1 mês)¹⁵. Pacientes que realizarem a reação de Mantoux em uso de doses acima de 15 mg/dia de prednisona por mais de um mês devem ter a reação considerada positiva quando a induração for de mais de 5 mm¹⁵. Pacientes com manifestações clínicas de infecções, incluindo tuberculose, não devem iniciar o uso de infliximab até que o quadro infeccioso esteja tratado¹². É necessária monitorização para infecções, incluindo tuberculose miliar, durante e após o tratamento com infliximab, levando-se em consideração que esse tratamento pode mascarar sintomas de infecção, como febre¹². Também sugere-se o tratamento empírico de estrongilóides antes do início do tratamento com infliximab ou prednisona. Tem sido visto que os pacientes com maiores chances de resposta ao infliximab são os em uso concomitante de imunossupressores, os com doença restrita ao cólon e os não fumantes^{16,17}.

A talidomida também parece reduzir a ação do fator de necrose tumoral, além de reduzir a ação da interleucina-12¹⁸. Relatos de caso em que a talidomida foi eficaz em pacientes refratários ao infliximab reforçam a idéia de que a ação da talidomida não se restringe à inibição do fator de necrose tumoral¹⁹. Ressalta-se o grande potencial teratogênico dessa medicação. A talidomida não deve ser usada em mulheres em idade fértil. Quando utilizada por homens, os casais devem ser orientados a adotar pelo menos dois métodos anticoncepcionais eficazes.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

- K50.– Doença de Crohn [enterite regional]
- K50.0 Doença de Crohn do intestino delgado
- K50.1 Doença de Crohn do intestino grosso
- K50.8 Outra forma de doença de Crohn
- K50.9 Doença de Crohn de localização não especificada

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos pacientes com doença de Crohn em uma das situações abaixo:

- a) doença intestinal ativa, ou seja, IADC > 150;
- b) remissão clínica, ou seja, IADC < 150;
- c) remissão cirúrgica (pacientes submetidos a ressecções intestinais com retirada completa de todos segmentos com acometimento macroscópico);
- d) pacientes com fístulas enterocutâneas, perianais ou abdominais.



50. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Hogezaand V, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *NEJM* 1999;340:1398:1405.
51. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:445-58.
52. Facchini S, Candusso M, Martelossi S, Liubich M, Panfili E, Ventura A. Efficacy of long-term treatment with thalidomide in children and young adults with Crohn disease: preliminary results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:178-81.
53. Katz JA, Pore G. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Inflammatory Bowel Diseases* 2001;7:146-57.
54. PDR - Physician's Desk Reference, 55th edition, Medical Economics Company. 2001.
55. Lacy C. Infliximab Drug Information. *Uptodate* 2001;9(3).
56. Anvisa/MS, Portaria nº 354 de 15 de agosto de 1997. Regulamentação do registro, da produção, da fabricação, da comercialização, da exposição à venda, da prescrição e da dispensação dos produtos à base de talidomida. In: *Diário Oficial da União*, 18 de agosto de 1997.
57. Wagtmans MJ, Hogezaand RA, Griffioen G, Verspaget HW, Lamers CBHW. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Neth J Med* 1997;50:s2-s7.
58. Layer PH, Goebell H, Keller J, Dignass A, Klotz U. Delivery and fate of oral mesalamine microgranules within the human small intestine. *Gastroenterology* 1995;108:1427-33.
59. *Drug Information for the Health Care Professional*. 21th edition, Micromedex – Thompson Health Care. 2001.
60. Campbell S, Ghosh S, Is neutropenia required for effective maintenance of remission during azathioprine therapy in inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol* 2001;13:1073-76.
61. Rampton DS. Methotrexate in Crohn's disease. *Gut* 2001;48:790-91.

