MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE Nº 51, DE 18 DE MAIO DE 2026.

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

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE E A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO EM SAÚDE, no uso das atribuições que lhes conferem o Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, resolvem:

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

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

Considerando o Relatório de Recomendação nº 1079/2025 e o Registro de Deliberação nº 1080/2025 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e a avaliação da literatura; e

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

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

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da Doença de Crohn, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

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

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria Conjunta nº 14, de 28 de novembro de 2017, publicada no Diário Oficial da União nº 235, de 8 de dezembro de 2017, seção 1, pág. 201.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MOZART JULIO TABOSA SALES
FERNANDA DE NEGRI

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DOENÇA DE CROHN

1. INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII) de etiologia ainda não bem definida, caracterizada pelo acometimento segmentar, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Apresenta-se sob três formas principais ou comportamentos: a inflamatória, a fistulizante ou penetrante e a fibroestenosante. O íleo, o cólon e a região perianal são os segmentos do tubo digestivo mais acometidos. Contudo, a DC também pode apresentar manifestações extraintestinais, sendo observadas mais frequentemente manifestações oftalmológicas, dermatológicas e reumatológicas [1,2].

Ao diagnóstico, cerca de 30% dos pacientes apresentam doença ileal, 20% colônica e 50% ileocolônica. O comprometimento isolado do trato gastrointestinal superior ocorre, em geral, como uma localização adicional em até 5% dos casos. Quanto ao comportamento, o fenótipo inflamatório ocorre em 50% dos pacientes, o estesonante em 20% e o fistulizante ou penetrante em 30%. Já a manifestação perianal acomete até 40% dos pacientes, estando frequentemente associada aos fenótipos colônico ou ileocolônico, apesar de ocorrer independentemente da localização intestinal[3].

As maiores prevalências relatadas no mundo ocorreram na Europa e na América do Norte, sendo 322 casos por 100.000 habitantes na Alemanha e 319 casos por 100.000 habitantes no Canadá, respectivamente[4]. Um estudo populacional brasileiro[5] estimou que a incidência de DC era de 3,22 casos por 100.000 habitantes em 2019 e de 2,68 casos por 100.000 habitantes em 2020, com uma prevalência de 33,68 casos por 100.000 habitantes, dos quais 59,17% dos casos ocorriam em mulheres.

Deve-se suspeitar de DC caso o paciente relate diarreia, seguida de dor abdominal, perda de peso e sangramento intestinal. A DC também deve ser considerada pela presença dos sinais clínicos frequentes, como febre, palidez, caquexia, massas abdominais, fístulas e fissuras perianais. Esses sinais e sintomas podem ocorrer, de forma intermitente, ao longo de vários anos antes da confirmação diagnóstica. Além disso, a DC está associada a fatores de risco, como tabagismo, hábitos alimentares e alterações genéticas[6].

A DC tem início, mais frequentemente, na segunda e terceira décadas de vida, mas pode afetar indivíduos de qualquer faixa etária [7]. É uma doença clínica e cirurgicamente incurável, com história natural marcada por ativações e remissões e classificada de acordo com a gravidade, a extensão e o comportamento da doença. A classificação dos estágios da doença é usualmente realizada usando o Índice Harvey Bradshaw (IHB) e o Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC), considerado o padrão-ouro [8,9].

A Atenção Primária à Saúde (APS), como porta de entrada preferencial e ordenadora do cuidado na rede de atenção à saúde, exerce papel fundamental na promoção da saúde, na prevenção de doenças, na identificação de fatores de risco e na detecção precoce, oportunizando, desta forma, a promoção de intervenções oportunas e o encaminhamento adequado para o nível especializado de atenção à saúde quando necessário. O vínculo contínuo com os usuários e a atuação direta no território, princípios e diretrizes basilares da APS, possibilitam uma abordagem longitudinal e integral, favorecendo, por conseguinte, melhores desfechos terapêuticos e o prognóstico dos casos, além de fortalecer a coordenação do cuidado ao longo do tempo.

O presente PCDT visa a estabelecer os critérios diagnósticos, terapêuticos e de acompanhamento dos indivíduos com DC no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). O público-alvo deste PCDT é composto por profissionais da saúde envolvidos no cuidado integral desses indivíduos, no âmbito da atenção primária e da atenção especializada à saúde, bem como gestores da saúde, com vistas a subsidiar as decisões clínicas e otimizar a qualidade do cuidado ofertado a esses pacientes.

2. 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

3. DIAGNÓSTICO

É fundamental que o profissional possa identificar e reconhecer marcadores de determinantes sociais, como identidade de gênero, de raça, orientação sexual, etnia, questões laborais e iniquidades sociais e econômicas, além dos indicadores de saúde que podem contribuir ou desenvolver situações de agravos e condições de adoecimento.

O diagnóstico da DC pode ser desafiador pela heterogeneidade das manifestações clínicas e pela similaridade com outras DII, como a retocolite ulcerativa (RCU), bem como pela ausência ocasional de sintomas gastrointestinais relevantes. O sintoma mais comum no momento do diagnóstico é diarreia, seguida por dor abdominal (70%), perda de peso (60%) e sangramento (40% a 50%). Os sinais mais comuns da doença são febre, palidez, caquexia, massas abdominais, fístulas e fissuras perianais. A presença de diarreia por mais de seis semanas é sugerida como critério para diferenciar a DC da diarreia aguda infecciosa [11].

A confirmação diagnóstica deve ser realizada pela avaliação clínica e pelas investigações bioquímicas, endoscópicas, histológicas ou radiológicas que a equipe assistente julgar necessárias[11,12]. Não existem critérios universais ou absolutos. Assim, a confirmação da doença depende da demonstração de inflamação crônica no intestino delgado ou intestino grosso por pelo menos um desses métodos. A atividade clínica da doença, por sua vez, deve ser mensurada para orientar o tratamento[13].

3.1 Diagnóstico laboratorial e endoscópico

Exames laboratoriais como a proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) auxiliam na definição diagnóstica da DC, embora não sejam específicos. A PCR é um marcador de inflamação mais sensível para inflamação aguda, podendo se elevar expressivamente em resposta a estímulos inflamatórios, ainda que não seja específica do trato intestinal. A VHS é um marcador mais lento, podendo complementar a interpretação da PCR, especialmente em fases subagudas ou de recuperação. O uso combinado desses marcadores pode ajudar no monitoramento da atividade inflamatória ao longo do tempo [14].

A endoscopia digestiva baixa (colonoscopia) é um dos principais exames utilizados na avaliação de pacientes com suspeita de DC. Sempre que possível, recomenda-se sua realização sob forma de ileocolonoscopia, com intubação do íleo terminal e coleta de material em cinco sítios distintos, ao longo do trato intestinal inferior [12,15] . Os achados mais característicos incluem lesões ulceradas entremeadas de áreas com mucosa normal, com padrão de acometimento focal, assimétrico e descontínuo [11]. Embora nenhum achado endoscópico isolado seja suficiente para estabelecer o diagnóstico de forma definitiva, o conjunto morfológico e topográfico das lesões pode ser altamente sugestivo, contribuindo para a diferenciação frente a outras formas de colite.

Durante o exame, há possibilidade de aplicar escores endoscópicos padronizados que quantificam a gravidade da inflamação e auxiliam no monitoramento da resposta ao tratamento. Entre os principais instrumentos disponíveis estão o Índice de Gravidade Endoscópica da Doença de Crohn (CDEIS), o *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD) e o índice de Lewis [16]. Embora todas essas escalas apresentem desempenho classificatório semelhante, o SES-CD se destaca por sua simplicidade e reprodutibilidade. [17–19]. A escolha do escore a ser utilizado deve considerar os objetivos da avaliação endoscópica

e a familiaridade do profissional com cada ferramenta. Contudo, ressalta-se que não há estudos formais de validação dos escores dessas escalas para o contexto brasileiro.

3.2 Diagnóstico histopatológico

A análise histopatológica de peça cirúrgica contribui para a confirmação da presença de acometimento transmural, padrão segmentar e presença de granulomas não caseosos. A *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) sugere que, apesar de não haver um achado patognomônico, o diagnóstico histopatológico da 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 pacientes com dor epigástrica crônica, a endoscopia digestiva alta com biópsias gástricas pode ser útil para firmar o diagnóstico na presença de granulomas ou gastrite focal [12,20].

3.3 Diagnóstico radiológico

Por meio da avaliação por imagem é possível determinar a localização, extensão e atividade inflamatória da doença. Os achados mais característicos na tomografia computadorizada (TC) e na ressonância magnética (RM) são o acometimento do intestino delgado e a presença de estenoses e fístulas [21]. Em pacientes com suspeita de DC ileal, a avaliação da presença e extensão da doença do intestino delgado é importante, pois influencia na conduta terapêutica e no seguimento do paciente. Se disponíveis, radiografia de trânsito de delgado ou entero-TC ou entero-RM podem ser indicadas para a investigação de DC do intestino delgado[22].

3.4 Atividade clínica da doença

A graduação da atividade clínica da doença e a diferenciação entre doença ativa e em remissão pode ser feita com base no IHB[8] - somando-se os escores para cada variável apresentada no **Quadro 1**. Trata-se de uma ferramenta simplificada que apresenta forte correlação com o IADC, que é considerado o padrão ouro para avaliação da atividade da doença, com coeficiente de correlação de Pearson de 0,93 ($p = 0,001$)[23,24].

Um escore do IHB menor ou igual a 4 é geralmente considerado indicativo de remissão clínica, enquanto uma redução de 3 pontos em relação à avaliação anterior caracteriza resposta clínica relevante.

Pacientes com doença leve a moderada (IHB igual a 5 a 7) costumam ser acompanhados ambulatorialmente e de forma conjunta pelas equipes de saúde da APS, toleram bem a alimentação, encontram-se bem hidratados, não apresentam perda de peso superior a 10%, sinais de toxicidade, massas dolorosas à palpação ou sinais de obstrução intestinal[23].

Pacientes com doença moderada a grave (IHB $\geq$ 8) encontram-se, usualmente, com estado geral bastante comprometido, apresentando um ou mais dos seguintes sintomas: febre, perda de peso, dor abdominal acentuada, anemia ou diarreia frequente, com 3 ou mais evacuações por dia [23].

Pacientes com manifestações graves ou fulminantes têm, usualmente, IHB superior a 8, não alcançaram sucesso com o tratamento ambulatorial ou apresentam febre alta, vômitos persistentes, sinais obstrutivos intestinais, caquexia, irritação peritoneal ou abscessos intra-abdominais [25].

Quadro 1. Índice de Harvey-Bradshaw.

Variável	Descrição	Escore
1	Bem-estar geral	0= muito bom 1= bom 2= ruim

Variável	Descrição	Escore
		3= muito ruim 4= péssimo
2	Dor abdominal	0= nenhuma 1= leve 2= moderada 3= grave
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 por cada evacuação
4	Massa abdominal	0= nenhuma 1= duvidosa 2= bem definida 3= bem definida e dolorosa
5	Complicações	1 ponto por item: - Artralgia - Uveíte - Eritema nodoso - Úlceras aftoides - Pioderma gangrenoso - Fissura anal - Nova fístula - Abscesso

Tradução e adaptação de Harvey, Bradshaw (1980) [8]

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos nesse PCDT todos os pacientes com diagnóstico de DC comprovado, por pelo menos um, dos seguintes laudos: endoscópico, cirúrgico, anatomopatológico ou radiológico (radiografia de trânsito do delgado, TC enteral ou RM enteral).

Para uso de adalimumabe, os pacientes devem ter 6 anos de idade ou mais, diagnóstico de DC ativa de intensidade moderada a grave e terem apresentado resposta inadequada à terapia convencional.

Para uso de certolizumabe pegol, os pacientes devem ter 18 anos de idade ou mais, diagnóstico de DC ativa de intensidade moderada a grave e apresentarem resposta inadequada à terapia convencional.

Para uso de infliximabe, administrado por via intravenosa (IV), os pacientes devem ter 6 anos de idade ou mais, diagnóstico de DC moderada a grave e apresentarem resposta inadequada à terapia convencional.

Para uso de infliximabe por via subcutânea (SC), os pacientes devem ter 18 anos de idade ou mais, diagnóstico de DC moderada a grave com fistula perianal complexa e resposta inadequada às terapias convencionais.

Para uso do ustequinumabe, os pacientes devem ter 18 anos ou mais, diagnóstico de DC ativa moderada a grave e resposta inadequada, perda de resposta, intolerância ou contraindicação ao anti-TNF.

Para uso do vedolizumabe, os pacientes devem ter 18 anos ou mais, diagnóstico de DC moderada a grave ativa e resposta inadequada, perda de resposta, intolerância ou contraindicação a um anti-TNF.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação a medicamentos preconizados neste Protocolo deverão ser excluídos do uso do respectivo medicamento.

6. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento da DC é complexo e pode envolver intervenções clínicas e cirúrgicas, sendo definido com base na localização da doença, no grau de atividade e as complicações da doença. Cabe salientar que, eventualmente, a melhora clínica observada nos pacientes pode ser decorrente da própria história natural da doença, enquanto a melhora endoscópica é geralmente atribuível ao tratamento instituído. Dentre os pacientes tratados com placebo, 18% atingiram a remissão clínica e 32% apresentaram resposta clínica, enquanto a remissão endoscópica e a resposta endoscópica foram observadas em apenas 8% e 16% desses indivíduos, respectivamente [26]. Contudo, pacientes com história prévia de perda de resposta (falha) primária à terapia biológica, doença de longa data, elevações de PCR ou calprotectina fecal (CF) e índices mais elevados de atividade clínica da doença tendem a ter menores taxas de melhora clínica ou endoscópica de forma espontânea [26–28].

Inexistem evidências sobre a indicação de talidomida [29,30] ou terapia tuberculostática objetivando o controle da DC [31]. Também inexistem evidências que embasem o uso de ciclosporina na DC em comparação com placebo para o controle da doença[3,12,32]. Pesquisas escassas para o controle da atividade inflamatória com terapia isolada com antibióticos não mostraram resultados conclusivos. Além disso, a toxicidade pelo uso prolongado, como neuropatia periférica com metronidazol ou o potencial de indução de resistência antimicrobiana, têm sugerido que antimicrobianos, isoladamente, não devam ser utilizados para o tratamento da DC [2,3,12]. Antimicrobianos devem ser indicados quando houver suspeita de complicação infecciosa, como abscessos e para o tratamento de fístulas.

Também não há evidências acerca da indicação de ácidos graxos ômega 3 [33,34] e o efeito do uso de probióticos [35–39] no tratamento da DC. O efeito das intervenções dietéticas segue incerto [40,41], mas orientações nutricionais podem ser estratégicas para prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida, havendo evidências de benefício de uma dieta rica em fibras – exceto em pacientes com estenose de intestino delgado – em conjunto com outras estratégias terapêuticas para a manutenção da remissão clínica [42]. Pacientes tabagistas com DC devem receber orientação para parar de fumar [43–45], conforme recomendações do PCDT do Tabagismo vigente, e devem evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroides, que podem agravar as manifestações da doença [46].

O tratamento medicamentoso da DC visa à indução da remissão clínica, à melhora da qualidade de vida e, posteriormente, à manutenção da remissão. A escolha do tratamento medicamentoso, que pode incluir aminossalicilatos, corticoides, antibióticos, imunomoduladores e biológicos, deve considerar a localização da doença, o grau de atividade e as complicações associadas [12].

Para indução de remissão clínica, espera-se alguma melhora nos sintomas nas primeiras 2 semanas a 4 semanas após o início do tratamento medicamentoso (indução), com resposta máxima observada até 16 semanas após início do tratamento [12].

Sulfassalazina, mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto corticoides, imunossupressores e terapias biológicas parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais [2].

Ressalta-se a importância do acompanhamento dos usuários em relação ao uso dos medicamentos preconizados neste PCDT para que alcancem os resultados positivos em relação à efetividade do tratamento e para monitorar o surgimento de problemas relacionados à segurança. Nesse aspecto, a prática do Cuidado Farmacêutico, por meio de orientação, educação em saúde e acompanhamento contínuo, contribui diretamente para o alcance dos melhores resultados em saúde, ao incentivar o uso apropriado dos medicamentos que sejam indicados, seguros e efetivos, ao estimular a adesão ao tratamento, ao fornecer apoio e informações que promovam a autonomia e o autocuidado dos pacientes. Como a adesão ao tratamento é essencial para que o

usuário alcance os resultados esperados, é fundamental que sejam fornecidas, no momento da dispensação dos medicamentos, informações acerca do processo de uso do medicamento, interações medicamentosas e possíveis reações adversas. A integração do Cuidado Farmacêutico aos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas é, portanto, fundamental para proporcionar uma assistência à saúde mais segura, efetiva e centrada na pessoa, abordando de forma abrangente as necessidades de cada indivíduo.

Um aspecto importante da DC é a possibilidade de o paciente apresentar uma resposta inadequada ao tratamento medicamentoso, ou seja, de não haver controle dos sinais e sintomas da doença. Considera-se resposta inadequada entre aqueles pacientes que não apresentam resposta primária (quando não há eficácia clínica, ou seja, o paciente não apresenta melhora desde o início do uso) ou perda de resposta secundária (diminuição ou desaparecimento do efeito terapêutico após resposta inicial satisfatória).

6.1 Tratamento da doença de Crohn com atividade intestinal leve a moderada (IHB de 5 a 7)

A sulfassalazina é eficaz no tratamento da doença colônica, mas não é melhor do que placebo no tratamento de doença restrita ao intestino delgado e, de maneira geral, é menos eficaz do que os corticoides. Contudo, pelo pior perfil de eventos adversos dos corticoides, recomenda-se iniciar o tratamento da doença leve colônica isolada ou ileocolônica (IHB < 5) com sulfassalazina, apesar de a associação de sulfassalazina e corticoides ter sido superior a sulfassalazina isolada [2,47]. Pacientes que se tornem intolerantes ao uso da sulfassalazina pelo desenvolvimento de reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro evento adverso grave, podem utilizar mesalazina oral. Cabe ressaltar que as evidências mostram benefício apenas marginal da mesalazina na DC ou mesmo ineficácia frente a placebo [12,47,48]. Assim, este Protocolo não preconiza a associação de mesalazina e sulfassalazina.

Pacientes com doença ileal devem ser tratados com qualquer medicamento da classe dos corticoides, independentemente da via de administração, de acordo com a situação clínica, uma vez que foi demonstrado que a mesalazina, um aminossalicilato com níveis terapêuticos nessa região, tem efeito muito modesto quando comparado a placebo [47,49].

Pacientes com DC leve a moderada, sem resposta clínica significativa após 6 semanas ou que apresentem intolerância ou contraindicação ao uso de aminossalicilatos, devem ser tratados como se tivessem doença moderada a grave, conforme seu estado clínico. Do contrário, monitorar a resposta ao tratamento.

6.2 Tratamento da doença de Crohn com atividade intestinal moderada a grave (IHB > 8)

O tratamento da DC com atividade moderada a grave objetiva induzir e manter a remissão clínica, reduzindo o uso prolongado de corticoides e prevenindo a progressão da doença. As decisões terapêuticas devem considerar a resposta clínica, o perfil de tolerabilidade, fatores prognósticos e histórico de uso prévio de imunossupressores ou biológicos.

Indução da remissão

Pacientes com doença moderada a grave devem ser tratados com prednisona ou metilprednisolona, até a resolução dos sintomas e a cessação da perda de peso [2,11,50]. Altas doses de corticoide têm taxas de resposta de 80% a 90% [2] e não há benefício na associação com aminossalicilatos. Após a melhora dos sintomas, usualmente entre 7 dias e 28 dias de tratamento, a dose de corticoide deve ser lentamente diminuída, já que uma redução abrupta pode ocasionar recidiva da inflamação, além de insuficiência adrenal [51].

Tratamento de manutenção da remissão com imunomodulador

É improvável que um paciente, que tenha necessitado de corticoides para induzir a remissão da DC, permaneça assintomático por mais de um ano sem tratamento de manutenção. Para prevenção de recorrências, recomenda-se associar azatioprina ao uso do corticoide que também é eficaz em induzir a remissão da DC, principalmente após a décima sétima semana de uso, sugerindo um período de latência no efeito [52]. Esse medicamento também é útil no tratamento de pacientes com

recorrência dos sintomas, sendo eficaz tanto na indução da remissão como em sua manutenção [52,53]. Alternativamente, em casos de eventos adversos ou hipersensibilidade, pode-se usar metotrexato semanal por via intramuscular (IM) na manutenção de remissão [54–56]. Salienta-se que o papel do metotrexato na indução da remissão ainda é duvidoso [56], apesar de o medicamento ser recomendado por uma diretriz canadense como alternativa na DC dependente ou resistente a corticoides para induzir a remissão [57].

Tratamento biológico de primeira linha

Para pacientes com atividade intestinal moderada que não apresentaram resposta clínica significativa após 6 semanas de tratamento com corticoides e imunomoduladores (azatioprina ou metotrexato), ou que apresentem contraindicação ou intolerância a esses medicamentos, pode-se considerar a terapia biológica de indução com um anti-TNF: infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol. A decisão terapêutica deve considerar a relação entre riscos e benefícios, sendo o tratamento indicado para pacientes com grande comprometimento do estado geral, perda de peso, dor abdominal acentuada e fezes diarreicas com 3 a 4 evacuações por dia, correspondendo a um IHB $\geq$ 8 [58].

Embora não existam estudos de comparação direta entre infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol [58–63], análises indiretas sugerem que o infliximabe seja mais eficaz para a indução de remissão, especialmente em pacientes sem história de uso prévio de medicamento biológico [59]. Entre o adalimumabe e o certolizumabe pegol, o adalimumabe apresenta maior eficácia para a indução de remissão, tanto em pacientes virgens quanto naqueles previamente expostos a biológicos. Em termos de eficácia geral, o infliximabe é, provavelmente, superior ao adalimumabe e ao certolizumabe pegol, tanto para indução de remissão quanto para resposta clínica [64].

A associação de infliximabe com azatioprina é superior ao infliximabe em monoterapia para a indução de remissão clínica [65], com maiores taxas de remissão livre de corticoides. Já em pacientes que não tenham recebido tratamento prévio com medicamentos biológicos, infliximabe associado a azatioprina e infliximabe em monoterapia foram as melhores opções terapêuticas de indução de remissão, conforme meta-análise em rede [66].

A terapia de indução com anti-TNF e corticoides não teve taxas mais altas de resposta em comparação com indução somente com anti-TNF, de acordo com meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECR). De acordo com esses achados e os riscos do uso de corticoides, deve-se considerar o desmame precoce de corticoides durante a terapia de indução com agentes anti-TNF em pacientes com DC refratária a corticoides [67].

Para pacientes com DC complicada por fístulas abdominais ou perianais, o infliximabe parece ser a opção mais eficaz com vista à remissão, segundo meta-análise em rede de ECR [68]. O corpo de evidências clínicas disponíveis reforça a indicação dos anti-TNF, sobretudo infliximabe e adalimumabe, como os biológicos de primeira linha na DC, ou seja, para pacientes virgens de tratamento com biológico [66,69,70].

Deve-se considerar a troca de medicamentos anti-TNF nos casos de não resposta primária e secundária. A troca para outro anti-TNF, antes da transição para o tratamento de segunda linha, pode ser eficaz, sobretudo quando a perda de resposta está associada à formação de anticorpos contra o primeiro anti-TNF utilizado, o que compromete sua ação clínica. Há evidências de que o uso de adalimumabe pode ser utilizado como biológico [58,71] em pacientes que apresentaram intolerância ou perda de resposta secundária ao infliximabe. A estratégia de troca para outro medicamento da mesma classe terapêutica otimiza o tratamento, preserva alternativas terapêuticas futuras e racionaliza o uso de imunobiológicos no cuidado da doença.

Tratamento biológico de segunda linha

Pacientes com DC ativa moderada que apresentem não resposta primária ou secundária ou intolerância a anti-TNF podem ser tratados com ustequinumabe ou vedolizumabe. Ambos são considerados eficazes e seguros, conforme recomendação da Conitec[72,73]. No entanto, a probabilidade de resposta a um biológico de segunda linha pode variar de acordo com o tipo de perda de resposta terapêutica anterior. Pacientes que não apresentam resposta primária a um medicamento anti-TNF tem menor

probabilidade de responder a um segundo biológico, com redução estimada de 24% em comparação àqueles que foram intolerantes, e de 27% em relação aos que tiveram perda de resposta secundária [74].

Os ECR [75,76] que avaliaram a eficácia do ustequinumabe na DC moderada a grave, demonstraram sua eficácia em indivíduos com exposição prévia aos biológicos. No entanto, para o desfecho de indução de remissão clínica, não houve superioridade de ustequinumabe sobre adalimumabe como segundo biológico [66]. Para o desfecho de indução de remissão clínica, houve superioridade de adalimumabe contra vedolizumabe, para a mesma função em meta-análise em rede [66].

6.3 Tratamento da doença de Crohn com atividade intestinal grave ou fulminantes (IHB > 8)

A DC com atividade intestinal grave ou fulminantes engloba pacientes com DC ativa grave não complicada ou complicada por estenose intestinal sintomática ou fístula intestinal sintomática. Estes pacientes devem ser tratados, preferencialmente, em hospitais para receberem hidratação, transfusões sanguíneas e suporte nutricional, se clinicamente indicado.

Inicia-se o tratamento com a administração IV de corticoide (succinato sódico de hidrocortisona ou metilprednisolona). Após a melhora clínica e a retomada de uso de medicamentos pela via oral, pode-se substituí-lo por prednisona. Na ausência de resposta clínica após 6 semanas com corticoides, deve ser considerada a associação de azatioprina ou metotrexato, especialmente para os pacientes com reativação precoce da DC [77]. Além disso, esses pacientes devem ser tratados da mesma forma que aqueles com doença moderada a grave [77]. A avaliação cirúrgica está indicada se houver suspeita de obstrução intestinal. A avaliação cirúrgica está indicada se houver suspeita de obstrução intestinal.

6.4 Tratamento da doença de Crohn complicada por fístulas perianais (fistulizante)

Fístulas perianais simples, ou seja, superficiais ou interesfincterianas, assintomáticas não requerem tratamento específico [78]. Complicações perianais não supurativas usualmente respondem a metronidazol com ou sem cloridrato de ciprofloxacino. Já as fístulas perianais complexas apresentam complicações supurativas e requerem drenagem cirúrgica, assim como abscessos perianais e perirretais [78].

O uso de azatioprina não foi formalmente avaliado em estudos controlados, mas há indicação de eficácia a longo prazo[2], podendo ser uma alternativa de tratamento, visto que os pacientes que apresentam fístulas geralmente possuem doença intestinal e já possuem indicação de uso do medicamento. Não há indicação para o uso de terapia anti-TNF no tratamento de fístulas perianais simples [79], as quais usualmente respondem a tratamento cirúrgico local, realizado quando a doença inflamatória luminal estiver controlada [80].

Para o tratamento de fístulas perianais complexas (transesfincterianas, supraesfincterianas ou extraesfincterianas), a terapia anti-TNF está indicada, após a adequada exclusão de sepse concomitante [78,81]. Infliximabe [81] ou adalimumabe [82–84] são as melhores opções de tratamento, com preferência para o infliximabe por evidências mais robustas de eficácia [68,77,78]. Para esta população, o infliximabe pode ser administrado por via IV ou por via SC[85]. No uso do infliximabe SC, o tratamento de indução deve ter sido realizado com infliximabe IV. A idade mínima para indicação do tratamento com infliximabe SC é de 18 anos. O infliximabe SC é a apresentação preferencial em manutenção para fístula perianal complexa, reservando o infliximabe IV para indução ou para o caso de indisponibilidade da apresentação SC. O adalimumabe pode ser reservado para casos de falha ao infliximabe. A associação de adalimumabe e cloridrato de ciprofloxacino é superior à monoterapia com adalimumabe [84].

Ainda para DC com fístulas perianais complexas, ustequinumabe ou vedolizumabe são opções eficazes no caso de falha aos anti-TNF, com preferência ao vedolizumabe[86].

Casos refratários devem ser tratados cirurgicamente [78]. Ainda há escassez de dados de eficácia de ustequinumabe nessa subpopulação [87]. Logo, não se recomenda o uso de ustequinumabe por pacientes com DC complicada por fístulas perianais.

Ressalta-se, ainda, que o vedolizumabe não foi avaliado para o tratamento desta população e, portanto, seu uso não é recomendado.

6.5 Tratamento cirúrgico

Todo paciente agudo que não responder ao tratamento clínico deve ser avaliado por uma equipe cirúrgica. Em quadros crônicos sugestivos de suboclusão associados à desnutrição significativa, deve-se realizar uma avaliação cirúrgica.

A intervenção cirúrgica deve ser considerada em caso de: (i) estenose sintomática do cólon; (ii) estenose longa (> 5 cm) do intestino delgado; e (iii) fístula intra-abdominal refratária ao tratamento medicamentoso, após a drenagem de abscesso abdominal, se presente [88].

O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções intestinais, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso [11,51,88]. Pacientes com infecções ou abscessos devem receber antibioticoterapia apropriada, com drenagem cirúrgica ou percutânea se necessário, considerando as condições assistenciais do local de atendimento. Entre 50% e 80% dos pacientes com DC necessitarão de cirurgia em algum momento da evolução da doença, sendo as estenoses sintomáticas, a refratariedade ao tratamento clínico ou as complicações com fístulas e doenças perianais, os principais motivos [88].

A critério do médico assistente, pacientes com DC ileocecal limitada (ileíte terminal com até 40 cm de intestino delgado acometido), não-estenosante e com história de perda de resposta à terapia convencional sintética, podem realizar ileocolectomia direita, se possível, laparoscópica, como alternativa aos anti-TNF [8990]. Em pacientes semelhantes com menos de um ano de diagnóstico de DC, um estudo de coorte prospectivo identificou que ileocolectomia direita primária, em comparação ao anti-TNF, foi associada à redução do risco de 33% de hospitalização por DC, necessidade de corticoide sistêmico, nova cirurgia relacionada à DC e incidência de DC perianal, sendo que 50% permaneceram sem necessidade de qualquer tratamento medicamentoso após 5 anos da cirurgia [91].

A recorrência pós-operatória pode incidir de 28% a 45% em 5 anos, e alguns dos seus preditores são: tabagismo, cirurgia prévia, ausência de tratamento profilático, doença penetrante, localização perianal, granulomas à peça cirúrgica e inflamação do plexo mioentérico. Tratamento profilático está indicado para pacientes com ressecção ileocolônica e pelo menos um fator de risco para recorrência[78]. A prevenção de recorrência deve ser feita com azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia). A profilaxia pós-operatória deve ser realizada, preferencialmente, com adalimumabe, em monoterapia ou em combinação com a azatioprina. A monoterapia com azatioprina é uma opção em pacientes com baixo risco de recorrência[92,93] .

6.6 Tratamento de populações específicas

6.6.1 Pacientes pediátricos

O tratamento da DC em crianças tende a ser mais agressivo, com o uso de imunomoduladores, como a azatioprina, em fases mais precoces e evitando o emprego prolongado de corticoide [79]. O crescimento e o desenvolvimento puberal devem ser monitorizados e, se houver retardo, os fatores desencadeadores devem ser avaliados. As causas mais frequentes incluem redução na ingestão alimentar, perdas intestinais, inflamação e uso de corticoide. Crianças com DC apresentam essas complicações com maior frequência do que as com RCU. O uso de cloridrato de ciprofloxacino não é aconselhável em crianças e adolescentes devido ao risco de problemas osteoarticulares.

As fórmulas poliméricas, semielementares e elementares são possíveis alternativas nutricionais para o suporte enteral em indivíduos com DC. A seleção deve ser individualizada, conforme tolerabilidade, aceitação, e evolução clínica e disponibilidade nos serviços. Não há superioridade clínica comprovada entre categorias quanto à eficácia clínica geral. ECR fase 3 e meta-análises de ECR confirmam ausência de superioridade clínica geral das fórmulas elementares e semielementares sobre poliméricas em DC ativa (indução remissão), com taxas similares (60-80%) e sem diferenças em eventos adversos [94,95].

Caso haja indicação de terapia com anti-TNF, o infliximabe por via IV está aprovado a partir de 6 anos e o adalimumabe [96] a partir de 6 anos de idade. Recém-nascidos, filhos de mães que usaram terapia anti-TNF durante a gravidez, não devem receber vacina com agentes vivos (como BCG, rotavírus ou pólio oral) durante os primeiros 6 meses de vida, devido ao risco de indução de infecção ativa [97].

6.6.2 Pacientes gestantes e nutrizes

Pacientes com DC estável têm a mesma fertilidade da população geral, enquanto as mulheres com a doença em atividade apresentam fertilidade reduzida e devem ter ciência de que a doença ativa está relacionada a abortamento, parto prematuro e baixo peso ao nascimento. O ideal é programar a gestação para um período de remissão da doença. Durante a gestação, a maioria dos tratamentos deve ser mantida, visto que a reativação da doença pode causar riscos aumentados para a mãe e para o feto [16].

A sulfassalazina interfere no metabolismo normal do ácido fólico, que deve ser suplementado no período pré-concepcional e durante a gestação, assim como em todo paciente em 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 [79,97,98].

O metronidazol atravessa a placenta e foi considerado carcinogênico em estudos pré-clínicos, não devendo ser usado no primeiro trimestre da gestação. No segundo e terceiro trimestres da gestação, deve-se restringir seu uso aos casos em que os benefícios compensem os riscos [98].

Os corticoides podem ser usados durante a gestação para controle de doença ativa, preferindo-se aquele mais metabolizado pela placenta, como é o caso da prednisona [79].

O uso da azatioprina parece seguro na gravidez. Conforme demonstrando em meta-análises, não há diferença de desfechos com seu uso, mas há tendência de maior risco de parto prematuro; logo, sua indicação deve considerar riscos e benefícios [97,98]. Por falta de estudos que mostrem segurança, não se recomenda a associação de alopurinol e azatioprina na gestação [79].

O metotrexato é teratogênico, estando formalmente contraindicado na gestação. Mulheres em idade fértil devem adotar anticoncepção segura enquanto usarem metotrexato [79,97,98].

O risco do uso de infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, ustequinumabe e vedolizumabe na gravidez é classificado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e pela *Food and Drug Administration* (FDA) como Categoria B. Portanto, os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas, ou os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas. As mulheres em idade fértil deverão utilizar um método contraceptivo durante o tratamento e até um período após o tratamento, de acordo com o medicamento utilizado. Alguns estudos que avaliaram a segurança do infliximabe e do adalimumabe não identificaram aumento na incidência de desfechos gestacionais desfavoráveis [97,99]. Os anti-TNF, anti-interleucina-12/23 e os análogos de purinas não foram associados a aumento de incidência de malformação congênita, abortamento, parto pré-termo, baixo peso ao nascer e infecção no primeiro ano de vida [100,101]. Uma recente meta-análise concluiu que o uso de anti-TNF não aumenta os riscos de natimortos, crianças com baixo peso ao nascer e anomalias congênitas, mas pode estar associado a riscos aumentados de aborto e parto prematuro, que são acompanhados por uma taxa mais baixa de nascidos vivos, sendo recomendada cautela e mais estudos para se recomendar o uso de anti-TNF na gestação [102].

Devido ao risco de reativação da DC após suspensão de anti-TNF, recomenda-se a manutenção de anti-TNF durante toda gestação como regra em DC ativa ou DC com remissão instável, com chance aumentada de reativação com a interrupção (OR: 2,5). Contudo, como o infliximabe é detectado no feto até os 6 meses de vida, especialistas sugerem a interrupção de uso dos anti-TNF a partir da 22ª semana a 24ª semana de gestação em pacientes com baixo risco de recorrência da doença [97]. Portanto, a

interrupção é opcional entre a 22ª a 24ª semana gestacional e limitada às pacientes de baixo risco (remissão sustentada > 6 meses, IHB ≤ 4 e CF < 150 μg/g, sem manifestação extraintestinal. Recomenda-se retomada imediata pós-parto se aumento súbito e intenso dos sintomas [103,].

Recomenda-se que métodos contraceptivos sejam mantidos durante pelo menos 6 meses após a última infusão. Há evidências de que o certolizumabe pegol possui menor taxa de transferência placentária, quando comparado aos demais agentes anti-TNF. Portanto, este Protocolo recomenda o uso de certolizumabe pegol como biofármaco de primeira escolha para gestantes com indicação de tratamento biológico para DC [100,104].

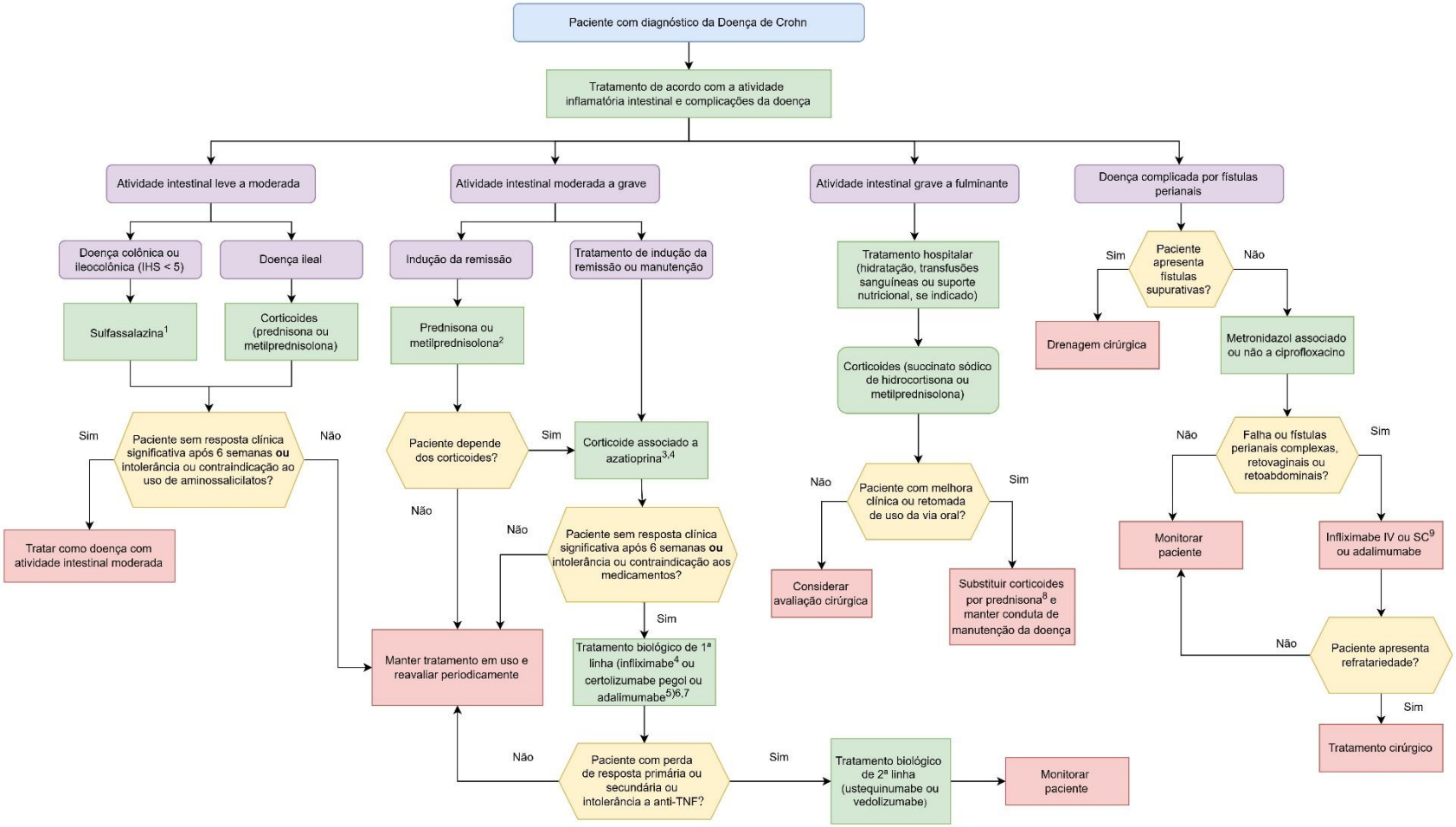
Para nutrizes, o Consenso de Toronto sugere, com base em evidências de qualidade muito baixa, que aminossalicilatos, corticoides sistêmicos, análogos de purinas e anti-TNF não devam influenciar na decisão de amamentar, e que a amamentação não deva influenciar na decisão de usar esses medicamentos. Ainda com base em evidências de qualidade muito baixa, nutrizes devem evitar o uso de metotrexato [97]. O metronidazol também não deve ser utilizado durante a amamentação [98].

6.6.2.1 Doença de Crohn em esôfago, estômago e duodeno

A DC apenas no esôfago é rara e somente 5% dos pacientes têm acometimento gastroduodenal. Quando ocorre acometimento leve do esôfago, do estômago ou do duodeno, justifica-se o uso de medicamentos que diminuam a agressão péptica, sendo indicados apenas inibidores da bomba de prótons. O uso de corticoides sistêmicos adicionais ou terapia com anti-TNF é indicado quando a doença for mais grave ou refratária. Os aminossalicilatos não atingem concentração terapêutica no esôfago e no estômago, pois são formulados para 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 [11,12,27].

O tratamento da DC, de acordo com a atividade inflamatória intestinal e doença complicada por fístulas perianais, está descrito na **Figura 1**.

Figura 1. Tratamento da doença de Crohn de acordo com a atividade inflamatória intestinal e complicações da doença.



[1] O uso da mesalazina está reservado em casos de intolerância a sulfassalazina pelo desenvolvimento de reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro evento adverso grave.
[2] Após a melhora dos sintomas, usualmente entre 7 dias e 28 dias de tratamento, a dose de corticoide deve ser lentamente diminuída.
[3] Em casos de eventos adversos ou hipersensibilidade, pode-se usar metotrexato semanal por via intramuscular (IM) na manutenção de remissão.
[4] Pode ser associado a azatioprina para a indução de remissão clínica.
[5] A troca para adalimumabe pode ser considerada em pacientes que apresentaram intolerância ou perda de resposta secundária ao infliximabe.
[6] Pacientes em tratamento de manutenção que tiverem perda de resposta podem mudar de agente anti-TNF.
[7] Deve-se considerar o desmame precoce de corticoides durante a terapia de indução com agentes anti-TNF, em pacientes com doença refratária a corticoides.
[8] Na ausência de resposta clínica após 6 semanas com corticoides, deve ser considerada a associação de azatioprina e alopurinol ou metotrexato, especialmente para os pacientes com reativação precoce da doença.
[9] No uso do infliximabe SC, o tratamento de indução deve ser realizado com infliximabe IV.

6.7 Medicamentos

- Adalimumabe: solução injetável de 40 mg;
- Azatioprina: comprimido de 50 mg;
- Certolizumabe pegol: solução injetável de 200 mg;
- Cloridrato de ciprofloxacino: comprimidos de 250 mg e 500 mg;
- Infliximabe: pó para solução injetável de 100 mg (apresentação IV); solução injetável de 120 mg/mL (apresentação SC);
- Mesalazina: comprimido de 400 mg e 800 mg, comprimido de liberação prolongada 500 mg e 800 mg;
- Metilprednisolona: pó para: solução injetável de 500 mg;
- Metotrexato: solução injetável de 25 mg/mL;
- Metronidazol: comprimidos de 250 mg e 400 mg;
- Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg;
- Succinato sódico de hidrocortisona: pó para solução injetável de 100 mg e 500 mg;
- Sulfassalazina: comprimido de 500 mg;
- Ustequinumabe: solução injetável de 130 mg, 45 mg e 90 mg/1,0 mL.
- Vedolizumabe: pó para solução injetável de 300 mg.

6.8 Esquemas de administração

Cloridrato de ciprofloxacino: 1 comprimido, por via oral (VO), 12/12 horas, após as refeições e afastados do uso de antiácidos.

Succinato sódico de hidrocortisona: 100 mg, infusão intermitente por IV, 8/8 horas.

Mesalazina: 4 g/dia, VO, divididos de 6/6 horas, 8/8 horas ou 12/12 horas.

Metilprednisolona: 1 mg/kg/dia, em bolus por IV com concentração máxima de 125 mg/mL, dividido de 6/6 horas.

Metronidazol: 20 mg/kg/dia, VO, dividido de 8/8 horas, após as refeições.

Prednisona: 40 mg a 60 mg por dia VO, até a resolução dos sintomas e a cessação da perda de peso **ou**, em altas doses, 1 mg/kg/dia VO após as refeições. Recomenda-se reduzir de 5 mg a 10 mg por semana até a dose de 20 mg e, após, 2,5 mg a 5 mg por semana até suspender o tratamento.

Sulfassalazina: 2 comprimidos a 4 comprimidos, VO, 8/8 horas, após as refeições.

Azatioprina: dose inicial de 50 mg, VO, por dia, iniciada junto com o tratamento de indução com corticoide, para testar tolerância do paciente (ver Monitoramento). Após a exclusão de pancreatite (em casos de dor abdominal), hepatotoxicidade e mielotoxicidade, escalona-se a dose para a faixa terapêutica de 2,0 mg/kg/dia a 2,5 mg/kg/dia, VO, 24/24 horas, após as refeições.

Metotrexato:

- Tratamento de indução de remissão: 25 mg, em dose semanal, por via intramuscular (IM).
- Tratamento de manutenção de remissão: 12,5 a 25 mg, em dose semanal, IM.

Infliximabe:

Infusão IV em pelo menos 120 minutos:

– Tratamento de indução e manutenção de remissão: 5 mg/kg/semana, administrado por um período mínimo de 2 horas, nas semanas 0, 2 e 6 e, após a indução, manutenção a cada 8 semanas. A partir da semana 14 de tratamento é possível aumentar a dose para 10 mg/kg a cada 8 semanas ou diminuir o intervalo de administração para 4 semanas ou 6 semanas, se houver resposta parcial ou perda de resposta.

– Tratamento de DC complicada por fístula perianal complexa: 5 mg/kg/semana, administrado por um período mínimo de 2 horas, nas semanas 0, 2, 6 e, após a indução, manutenção a cada 8 semanas. Se o paciente não responder após essas três doses, não se deve instituir tratamento adicional com infliximabe. É possível aumentar para 10 mg/kg a cada 8 semanas em caso de perda de resposta a partir da semana 22 de tratamento.

Administração SC, para pacientes adultos com DC complicada por fístula perianal complexa:

– A partir da semana 6, 120 mg uma vez a cada 2 semanas como terapia de manutenção, quatro semanas após a última administração de duas infusões IV do infliximabe de 5 mg/kg. Ressalta-se que o uso desse medicamento deve ocorrer após o tratamento de indução com infliximabe IV (5 mg/kg/semana, nas semanas 0 e 2);

– Para pacientes que tenham concluído o esquema de indução e estejam em uso da apresentação IV em fase de manutenção, a transição para a apresentação SC não exige a realização de novo ciclo de indução, devendo ser mantida a administração pela via SC no intervalo de 2 semanas.

O tratamento com infliximabe SC deve ser iniciado e supervisionado, preferencialmente, por médicos experientes no diagnóstico e no tratamento de DC. Após treinamento adequado na técnica de injeção SC, os pacientes podem administrar o medicamento neles mesmos, se a paciente e equipe assistente entenderem ser possível e apropriado, com o acompanhamento da equipe, se necessário. Os pacientes devem ser instruídos a informar seu profissional de cuidados de saúde se sentirem sintomas de uma reação alérgica antes de administrar a próxima dose. Os pacientes devem procurar atendimento médico imediato se desenvolverem sintomas de reações alérgicas graves.

Adalimumabe: administração SC no abdome inferior ou coxas

– 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, a partir da semana 4, 40 mg a cada 2 semanas. É possível diminuir o intervalo de administração para adalimumabe 40 mg/semana, 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 esse período, a partir da semana 4, 10 mg a 20 mg a cada 2 semanas.

Certolizumabe pegol: Injeção SC no abdome inferior ou coxas; administrar cada seringa de 200 mg em sítios distintos. Deve-se alternar o local de aplicação e a injeção não seve ser aplicada em áreas onde a pele esteja sensível, machucada, avermelhada ou enrijecida. Quando uma dose de 400 mg é necessária (administrada como 2 injeções SC de 200 mg cada), as injeções devem ser aplicadas em áreas separadas na coxa ou abdômen.

Tratamento de indução e manutenção de remissão: 400 mg nas semanas 0, 2, 4, e após esse período, para pacientes que obtiveram resposta clínica, a dose de manutenção recomendada é de 400 mg, a cada 4 semanas.

A equipe de saúde deve orientar o paciente ou seu cuidador quanto à administração de certolizumabe pegol e a técnica apropriada de injeção. A habilidade para administrar o medicamento, por injeções SC, deve ser verificada para garantir uma administração correta.

Ustequinumabe:

– Tratamento de indução de remissão: infusão de dose única IV, em pelo menos 60 minutos, com a apresentação de 130 mg, conforme peso corpóreo do paciente (**Quadro 2**).

– Tratamento de manutenção de remissão: dose de 90 mg, SC, independente do peso corporal, 8 semanas após a dose IV. Em seguida, manter o tratamento com 90 mg, SC, a cada 12 semanas.

Quadro 2. Esquema de administração de ustequinumabe.

Intervalo	Peso corporal	Dose	Via de administração
Semana 0	≤ 55 kg	260 mg	IV
	56 kg a ≤ 85 kg	390 mg	
	Acima de 85 kg	520 mg	
Semana 8	-	90 mg	SC
A cada 12 semanas	-	90 mg	SC

Fonte: Bula do medicamento[105].

Ajustes de dose/intervalo para o ustequinumabe:

- Os pacientes que não apresentarem resposta adequada nas 8 semanas após a primeira dose SC podem receber uma segunda dose SC.
- Os pacientes que perderem a resposta no esquema a cada 12 semanas podem se beneficiar de um aumento na frequência de administração SC a cada 8 semanas.
- Os pacientes podem utilizar o medicamento, posteriormente, a cada 8 semanas ou a cada 12 semanas, de acordo com o julgamento clínico do médico assistente;
- Se o tratamento for interrompido, a retomada do tratamento com a dose SC a cada 8 semanas é segura e eficaz.

Vedolizumabe:

Tratamento de indução: infusão IV de 300 mg, por um período de 30 minutos, nas semanas 0, 2 e 6.

A indução da remissão na Doença de Crohn pode demorar até 14 semanas em alguns pacientes. Os pacientes que não presentarem resposta podem se beneficiar de uma dose na semana 10.

Tratamento de manutenção: infusão IV de 300 mg, por um período de 30 minutos, a cada 8 semanas a partir da Semana 14.

Alguns pacientes com redução da resposta podem se beneficiar de otimização da dose a cada 4 semanas.

6.9 Critérios de otimização de dose e de interrupção

A avaliação da atividade da doença é determinada por sintomas clínicos, por marcadores biológicos de inflamação, por achados endoscópicos ou radiológicos, sendo que o tempo para avaliação da resposta pode variar de acordo com o medicamento e seu mecanismo de ação [16,106]. Uma resposta clínica significativa pode ser considerada com uma redução de 3 pontos ou mais no IHB [23].

A avaliação da resposta ao tratamento deve ser realizada de 2 semanas a 4 semanas após a administração das doses de indução. Se uma resposta clínica não for evidente, então a dosagem de biomarcadores, PCR e CF, ou a comparação dos escores de atividade da doença pode ser útil no monitoramento do tratamento [107]. Para os pacientes respondedores primários, a otimização da dose é recomendada se houver perda secundária de resposta.

Uma revisão sistemática com meta-análise demonstrou que cerca de um terço dos pacientes com resposta primária ao anti-TNF apresentam perda de resposta e necessitam de intensificação da dose do medicamento [108]. Os pacientes que não responderem ao tratamento com adalimumabe até a Semana 4 podem continuar com a manutenção do tratamento até a Semana 12. Se não houver resposta neste período, a continuação da terapia deve ser cuidadosamente reconsiderada. Durante a manutenção do tratamento, corticoides podem ser reduzidos em conformidade às diretrizes de prática clínica.

Dados de outra revisão sistemática apontam para redução do intervalo de doses do ustequinumabe como uma opção terapêutica eficaz e útil para pacientes com perda de resposta [109]. Sendo assim, o escalonamento ou intensificação das doses dos medicamentos biológicos da terapia de manutenção pode recuperar a resposta clínica dos pacientes com perda de resposta secundária às posologias de manutenção padrão. Da mesma forma, a otimização proativa da posologia de manutenção pode prolongar o tempo até a perda de resposta em alguns pacientes [16,110].

A terapia de manutenção com azatioprina deve ser mantida pelo tempo necessário, de acordo com a evolução e a resposta clínica. A maior parte dos estudos concorda com seu uso por períodos superiores a 4 anos, se apropriadamente monitorizada [111,112]. Durante o tratamento de manutenção, a azatioprina pode ser suspensa na ausência de sinais objetivos de inflamação, mas o risco de recorrência da doença é estimado em 21%, em 18 meses após a suspensão e deve ser considerado [12].

O tempo de tratamento com metotrexato deve ser definido pela equipe assistente considerando a evolução clínica de cada paciente [12].

Em pacientes em manutenção com uso de anti-TNF, vedolizumabe ou ustequinumabe, a terapia deve ser utilizada até que o paciente apresente a perda de resposta. A terapia biológica pode ser mantida se houver evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação ou por achados endoscópicos ou radiológicos, devendo a continuidade do tratamento ser reavaliada a cada 12 meses[10].

A interrupção do tratamento biológico pode ser considerada em pacientes com DC que apresentem remissão clínica sustentada por período prolongado, em casos de eventos adversos graves ou diante de contraindicações emergentes.

Recomenda-se também avaliar a possibilidade de interrupção do tratamento em situações que demandem redução da exposição imunossupressora, especialmente em indivíduos com risco aumentado de infecções ou neoplasias. Nesses contextos, o retorno à azatioprina pode representar uma alternativa terapêutica válida, sobretudo em pacientes que já haviam respondido previamente ao seu uso, ou quando a interrupção do biológico ocorreu por remissão clínica ou surgimento de eventos adversos. A azatioprina pode ser empregada como terapia de manutenção, particularmente em quadros leves a moderados da doença. No entanto, essa transição deve ser conduzida com cautela, devido ao risco de reativação da atividade inflamatória. Por isso, recomenda-se acompanhamento clínico e laboratorial frequente, com monitoramento rigoroso dos parâmetros de resposta terapêutica e da evolução da doença.

Recomenda-se também avaliar a possibilidade de interrupção do tratamento biológico (de 1ª ou 2ª linha) ou sua substituição por vedolizumabe em situações que demandem redução da exposição imunossupressora, especialmente em indivíduos com risco aumentado de infecções ou neoplasias.

Revisões sistemáticas com meta-análise compararam o uso de imunomodulador (azatioprina ou metotrexato) mais anti-TNF com a interrupção do imunomodulador e manutenção do uso de anti-TNF (monoterapia). Não houve maior risco de recaída com o tratamento de manutenção apenas com anti-TNF em monoterapia em pacientes em remissão clínica livre de corticoide por ao menos 6 meses [113–115].

O risco de recorrência da doença 6 meses e 12 meses após interrupção de anti-TNF em pacientes que atingiram remissão clínica e remissão endoscópica é de 18% e 26%, respectivamente, contra 61%, em 6 meses, e 42%, em 12 meses, naqueles que atingiram apenas remissão clínica, sem remissão endoscópica, demonstrando a importância de se atingir remissão endoscópica

[116]. O tratamento com o mesmo agente anti-TNF pode ser reiniciado, em esquema de indução de remissão, na recorrência ocorrida após a suspensão do seu uso [117].

Em pacientes com fístulas perianais, deve-se suspender o anti-TNF se não houver resposta após 3 doses [22]. De acordo com meta-análise de dados individuais, 42% dos pacientes com fístulas perianais apresentam uma recaída da doença em até 2 anos após a interrupção do anti-TNF, sendo o retratamento com anti-TNF eficaz em 82% dos casos. Os fatores de risco para recidiva da doença incluíram tabagismo e história de proctite. Sendo assim, para pacientes com doença perianal em remissão e sem doença luminal ativa no início do tratamento, a interrupção de uso do anti-TNF pode ser considerada [118].

Em pacientes que responderem ao tratamento com vedolizumabe ou ustequinumabe, o uso de corticoides ou imunomoduladores pode ser reduzido ou interrompido a critério médico. Se o tratamento com vedolizumabe for interrompido e houver necessidade de reiniciar o tratamento, a administração a cada 4 semanas pode ser considerada. O tratamento de pacientes com DC deve ser descontinuado em pacientes em uso de vedolizumabe, se não houver evidência de benefício terapêutico até a semana 14. Para o ustequinumabe, a retomada do tratamento deve ocorrer com ustequinumabe SC a cada 8 semanas e deve-se considerar a interrupção do tratamento em pacientes que não apresentarem evidência de benefício terapêutico 16 semanas após a dose de indução IV ou 16 semanas após a mudança para a dose de manutenção a cada 8 semanas.

Durante o tratamento com infliximabe SC, outras terapias concomitantes, como, corticoides e imunossupressores, devem ser otimizadas. Se um paciente não responder depois de 6 doses (isto é, 2 infusões IV e 4 injeções SC), não deve ser administrado nenhum tratamento adicional com o infliximabe. A partir da experiência com o infliximabe IV, se os sinais e sintomas da doença reaparecerem, o infliximabe pode ser readministrado dentro de 16 semanas após a última administração. Nesta situação, se atendido os critérios de elegibilidade, o infliximabe SC deve ser reiniciado como terapia de manutenção descrita acima ou como uma dose única de infliximabe IV seguida das recomendações de dose de manutenção de infliximabe SC descritas acima, administradas 4 semanas após a última administração de infliximabe IV. Em geral, a relação risco-benefício da readministração de infliximabe após um período sem tratamento, especialmente como esquema de repetição da indução administrada nas Semanas 0, 2 e 6, deve ser cuidadosamente considerada. Em pacientes pediátricos, infliximabe IV deve ser administrado concomitantemente com imunomoduladores. Dados disponíveis não sustentam o tratamento com infliximabe em pacientes pediátricos que não responderam dentro das 10 semanas da infusão inicial.

O tratamento com corticoides e aminossalicilatos pode ser mantido durante o tratamento com os medicamentos biológicos a critério do médico assistente.

6.10 Benefícios esperados

- Remissão dos sintomas em pacientes com doença ativa;
- Prevenção de recorrências em pacientes em remissão;
- Fechamento de fistulas, manutenção do fechamento e ausência de novas fistulas;
- Redução de hospitalizações e necessidades de cirurgia;
- Melhora da qualidade de vida pela adoção de boas práticas de cuidado de prevenção de agravos e de promoção da saúde

6.11 Resistência bacteriana

De acordo com o Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito de Uma Só Saúde (PAN-BR) 2026-2030, um dos seus objetivos é aumentar a adesão a tratamentos baseados em evidências por meio da implementação de protocolos clínicos com orientações específicas sobre resistência aos antimicrobianos.

Como a DC é uma condição clínica cujo tratamento envolve medicamentos com atividade antibacteriana, e que pode cursar com infecção secundária, a coleta de material da lesão de DC para cultura microbiológica e teste de sensibilidade aos antimicrobianos é indicada sempre que houver sinais como celulite e febre.

Alguns estudos avaliaram o percentual de resistência bacteriana a antibióticos utilizados para tratamento dos abscessos em pacientes com DC e observaram cerca de 70% de resistência ao cloridrato de ciprofloxacino em pacientes sul-coreanos [119] .

Nesse sentido, é importante ressaltar que, a despeito da susceptibilidade antimicrobiana em isolados de infecção secundária, o esquema de tratamento de pacientes com DC deverá sempre incluir os antibióticos preconizados para cada estágio da doença e, quando houver necessidade, um outro antimicrobiano poderá ser adicionado para o tratamento da infecção secundária.

7. MONITORAMENTO

O seguimento dos pacientes, incluindo consultas e exames, deverá ser programado conforme a evolução clínica e a monitorização de toxicidade dos medicamentos. A cada 6 meses, o IHB deve ser reavaliado, assim como quando um medicamento estiver sendo iniciado, reiniciado ou quando sua dose for alterada.

A CF é um marcador não invasivo da infiltração de neutrófilos na mucosa intestinal, expressando neutrófilos, monócitos e macrófagos ativados. Desempenha um papel cada vez mais crucial no tratamento de pacientes com DII, pois seu aumento está associado à inflamação intestinal, sendo intimamente correlacionada com a atividade endoscópica e histológica da doença, permitindo distinguir a DII da síndrome do intestino irritável (SII), além de avaliar a atividade da doença, a resposta à terapia e antecipar a recorrência da doença [120]. A CF é, portanto, muito útil no monitoramento e detecção de atividade inflamatória no intestino grosso[121], na detecção de recorrência endoscópica pós-cirúrgica [122] e para avaliação prognóstica e estimação de risco de progressão da DC e de desfechos desfavoráveis [123]. Esse biomarcador é tido como um alvo terapêutico intermediário, isto é, um objetivo de tratamento a ser atingido após a remissão clínica e antes da remissão endoscópica [124], além de ter um alto poder preditivo negativo para predição de recorrência após a retirada do tratamento, mesmo em pacientes com cicatrização endoscópica [125–127]. Sendo assim, a CF é indicada para o monitoramento da atividade da doença, muitas vezes influenciando na continuidade ou nas trocas de tratamentos [128,129].

Recomenda-se a avaliação da CF a cada 3 meses durante o primeiro ano de tratamento se doença ativa, a cada 6 meses no segundo ano com a doença controlada e anualmente a partir do 3º ano, se doença controlada. Dosagem de CF em intervalos menores que 3 meses não são recomendadas mesmo em paciente com doença ativa.

Concentrações de CF iguais ou menores a 100 mcg/g são suficientemente acuradas para afastar DC intestinal ativa. Em pacientes assintomáticos tratados com biológicos, CF em concentrações maiores que 250 mcg/g em duas consultas médicas consecutivas foi associada a um risco 3 vezes maior de desfecho composto de cirurgia, hospitalização, nova fístula, abscesso, estenose intestinal ou escalonamento de terapia [123]. Concentrações acima de 100 mcg/g têm sensibilidade de 73% e especificidade de 73% para detecção de doença ativa no intestino delgado [121], enquanto valores superiores a 150 mcg/g possuem sensibilidade de 70% e especificidade de 69% para a detecção de recorrência pós-cirúrgica [122].

Ainda, um valor de corte de 250 mcg/g indicou a presença de grandes úlceras à colonoscopia com sensibilidade de 60,4% e especificidade de 79,5% (valor preditivo positivo [VPP] 78,4%, valor preditivo negativo [VPN] 62,0%). Níveis de CF menores que 250 mcg/g previram remissão endoscópica (Índice Endoscópico de Severidade da Doença de Crohn; CDEIS < 3) com sensibilidade de 94,1% e especificidade de 62,2% (VPP 48,5%, VPN 96,6%) [130]. Contudo, para o monitoramento de pacientes com DC ileal, recomenda-se um ponto de corte mais baixo, de 100 mcg/g [131].

Pacientes sem sintomas (IHB $\leq$ 4) e que não estiverem em uso de corticoide são considerados em remissão clínica [23]. Pacientes que necessitam de corticoide para permanecer assintomáticos são classificados como corticodependentes, não sendo considerados em remissão pelo risco de toxicidade do tratamento prolongado.

Pacientes com DC colônica extensa têm risco aumentado, embora ainda não estimado, de câncer de cólon e, aqueles em uso de azatioprina, têm risco aumentado de linfoma não Hodgkin [12,132]. Há evidências indiretas de que a pesquisa de câncer de cólon com colonoscopia possa reduzir a mortalidade por este tipo de câncer nos pacientes com comprometimento extenso do cólon. Logo, a colonoscopia para pesquisa de câncer de cólon está indicada 8 a 10 após o início da DC em pacientes com ao menos 30% do cólon acometido [2,133,134].

Antes do início da administração de sulfassalazina e mesalazina, deve-se realizar hemograma, exame qualitativo de urina (EQU ou urina tipo I) e dosagem de creatinina sérica. Pacientes com doença renal preexistente ou em uso de outros medicamentos nefrotóxicos devem ter a função renal monitorizada durante o tratamento. Hemograma, EQU e dosagem de creatinina sérica devem ser repetidos a cada 4 meses [111]. A mesalazina é contraindicada em pacientes com reconhecida hipersensibilidade, nefropatias graves, úlcera gástrica e duodenal, e diátese hemorrágica.

Pacientes que estiverem recebendo metronidazol não devem consumir álcool até 3 dias após a interrupção do medicamento [98]. A terapia prolongada pode ocasionar o desenvolvimento de neuropatia periférica. Se esta ocorrer, o uso do medicamento deve ser imediatamente interrompido. Deve-se realizar exame físico periódico para detectar anormalidades sugestivas de neuropatia.

Para pacientes que utilizarem corticoides, recomenda-se a realização de dosagens de potássio, sódio e glicemia de jejum, repetindo-se periodicamente, conforme critério médico. Deve-se também aferir periodicamente a pressão arterial e realizar avaliação oftalmológica e investigação de osteoporose [22,98].

Durante o período de uso de azatioprina, recomenda-se a realização de hemograma completo, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) em duas semanas após o início do tratamento e mensalmente quando houver mudança de dose do medicamento. Recomenda-se que, em pacientes com doses estáveis de azatioprina, o controle com hemograma completo e testes hepáticos seja realizado a cada 6 meses. O tratamento deve ser interrompido caso o paciente apresente quadro clínico de pancreatite aguda. Pelo risco de câncer de pele do tipo não melanoma, recomenda-se avaliação anual com dermatologista[22,98]. Ocorrendo leucopenia, recomenda-se redução da dose de azatioprina (50% da dose em uso) ou mesmo suspensão, de acordo com a gravidade do caso.

Durante o período de uso de metotrexato, recomenda-se a realização de hemograma, contagem de plaquetas mensal e dosagem dos níveis séricos de AST e ALT, fosfatase alcalina e creatinina sérica a cada 2 meses, ou conforme necessidade clínica. Recomenda-se, ainda, considerar a realização de biópsia hepática para os pacientes que utilizarem uma 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 o consumo de álcool, a exposição solar excessiva e o uso de medicamentos anti-inflamatórios não hormonais [98].

O infliximabe é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida; infecções graves como tuberculose, sepse, abscessos e infecções oportunistas; e insuficiência cardíaca moderada ou grave em doses maiores que 5 mg/kg. O uso concomitante do infliximabe com outros biológicos não é recomendado, devido à possibilidade de um risco aumentado para infecções. Durante a infusão de infliximabe, os pacientes devem ser monitorizados em ambiente equipado para tratamento de eventuais reações anafiláticas. Os sinais vitais devem ser verificados a cada 10 minutos se os pacientes apresentarem algum sintoma e a infusão deve ser interrompida caso não haja melhora dos sintomas com a terapêutica instituída (corticoides e antialérgicos). Provas de função hepática devem ser realizadas antes da administração de cada dose e o medicamento deve ser suspenso se as aminotransferases/transaminases estiverem mais de 5 vezes acima do limite superior da normalidade [22].

Pacientes em uso de adalimumabe devem realizar hemograma completo, à critério médico. O adalimumabe deve ser suspenso na ocorrência de infecções graves. Nos estudos em adultos com DC, foi observada uma incidência maior de infecções graves e malignidades relacionadas aos eventos adversos na combinação de adalimumabe e azatioprina quando comparadas com adalimumabe isoladamente. O adalimumabe é contraindicado para o uso em pacientes com conhecida hipersensibilidade, com tuberculose ativa ou outras infecções graves, nomeadamente, sepse e infecções oportunistas, e para uso em pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave.

O certolizumabe pegol é um medicamento geralmente bem tolerado. Os eventos adversos mais comuns são cefaleia, náusea e dor abdominal[135,136]. Recomenda-se hemograma completo antes do início de tratamento com o medicamento. O certolizumabe pegol é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida; tuberculose ativa ou outras infecções graves como sepse, abscessos e infecções oportunistas; e insuficiência cardíaca moderada a grave.

Todos os representantes da classe de anti-TNF são equivalentes em relação ao seu perfil de segurança. Contudo, adalimumabe é, provavelmente, o agente mais seguro na fase de manutenção [136]. Os pacientes em uso de anti-TNF 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 uso prolongado de anti-TNF parece aumentar o risco de melanoma [12].

Recomenda-se que todos os pacientes, se possível, sejam atualizados com todas as vacinas de acordo com as diretrizes de vacinação atuais antes de iniciar a terapia com azatioprina, certolizumabe pegol, adalimumabe, infliximabe e vedolizumabe. Contudo, esses pacientes não devem receber vacinas com vírus atenuados ou vacinas vivas. Recomenda-se que as vacinas bacterianas ou virais vivas não sejam administradas concomitantemente com ustequinumabe.

O vedolizumabe e o ustequinumabe apresentam perfis de segurança semelhantes, com predominância de eventos adversos leves a moderados. Entre as reações mais comuns estão nasofaringite, infecções de vias respiratórias superiores, cefaleia, fadiga, artralgia, diarreia, dor abdominal e náusea[72,73]. Em uma coorte multicêntrica de pacientes tratados com biológicos, o ustequinumabe foi associado a um menor risco de infecções graves em comparação com anti-TNF e vedolizumabe, sem quaisquer diferenças no risco de hospitalização ou cirurgia. O risco de infecções graves foi semelhante para anti-TNF e vedolizumabe[137]. O ustequinumabe é contraindicado em caso de hipersensibilidade. O vedolizumabe é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade (como dispneia, broncoespasmo, urticária, rubor e aumento da frequência cardíaca), e na presença de infecções ativas graves, tais como tuberculose, septicemia, citomegalovírus, listerioses e infecções oportunistas, como leucoencefalopatia multifocal progressiva.

Alguns medicamentos recomendados para o tratamento da doença de Crohn podem interferir no sistema imunológico do paciente e o predispor a um maior risco de infecções, sendo necessário o rastreamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) e a investigação da tuberculose ativa previamente ao início do tratamento [138].

Antes do início do uso dos medicamentos biológicos infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, vedolizumabe e ustequinumabe, e com objetivo de realizar o planejamento terapêutico adequado, deve-se considerar as seguintes condutas:

- Deve-se pesquisar a ocorrência de tuberculose (TB) ativa e ILTB.
- Além do exame clínico para avaliação de TB ativa e ILTB, exames complementares devem ser solicitados. A radiografia simples de tórax deve ser realizada para excluir a possibilidade de TB ativa.
- Para avaliação da ILTB, deve-se realizar a prova tuberculínica (PT, com o derivado proteico purificado – PPD) ou o teste de liberação de interferon-gama (IGRA), ressaltando-se que o IGRA está disponível para aqueles pacientes que atenderem aos critérios de indicação específicos para realização desse exame.
- Deve-se iniciar o tratamento da ILTB em pacientes com PT $\geq$ 5 mm ou IGRA reagente, quando for excluída a possibilidade de TB ativa. Quando existirem alterações radiográficas compatíveis com TB prévia não tratada ou contato próximo

com caso de TB pulmonar nos últimos dois anos, o tratamento da ILTB também deve ser iniciado, sem necessidade de realizar o IGRA ou a PT.

- Os esquemas de tratamento para TB ativa e ILTB devem seguir o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil e demais orientações do Ministério da Saúde. Recomenda-se o início do uso de **adalimumabe, infliximabe, ustequinumabe, vedolizumabe ou certolizumabe pegol** após quatro semanas do início do tratamento de ILTB. No caso de TB ativa, à critério da equipe de saúde assistente, o início de uso de **adalimumabe, infliximabe, ustequinumabe, vedolizumabe ou certolizumabe pegol** pode ocorrer concomitantemente ou após quatro semanas do início do tratamento da TB ativa.
- Nos casos de troca do adalimumabe, infliximabe, ustequinumabe, vedolizumabe ou certolizumabe pegol não é necessário repetir as condutas preconizadas para início de tratamento.

Para fins de acompanhamento, deve-se considerar as seguintes condutas, ressaltando-se que a dispensação dos medicamentos para a doença de base não deve ser condicionada à apresentação desses exames:

- Não se deve repetir a PT ou IGRA de pacientes com PT ≥ 5 mm ou IGRA reagente, pacientes que realizaram o tratamento para ILTB (em qualquer momento da vida) e sem nova exposição (novo contato), bem como de pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB.
- Para que o uso de adalimumabe, infliximabe, ustequinumabe, vedolizumabe ou certolizumabe pegol não influencie o resultado dos exames, pacientes que realizaram a PT antes do início do tratamento com adalimumabe, infliximabe, ustequinumabe, vedolizumabe ou certolizumabe pegol devem manter o monitoramento com a PT. Já pacientes que realizaram o IGRA antes do início do tratamento com adalimumabe, infliximabe, ustequinumabe, vedolizumabe ou certolizumabe pegol devem manter o monitoramento com o IGRA.

Não se deve repetir o tratamento da ILTB em pacientes que já realizaram o tratamento para ILTB em qualquer momento da vida, bem como pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB, exceto quando em caso de nova exposição.

- Enquanto estiverem em uso de medicamentos com risco de reativação da ILTB, recomenda-se o acompanhamento periódico para identificação de sinais e sintomas de TB e rastreio anual da ILTB. No caso de pessoas com PT < 5 mm ou IGRA não reagente, recomenda-se repetir a PT ou IGRA anualmente, especialmente em locais com alta carga de tuberculose.
- Deve-se repetir a radiografia simples de tórax apenas se houver suspeita clínica de TB ativa ou na investigação da ILTB quando PT ≥ 5 mm ou IGRA reagente. Nas situações em que o IGRA é indeterminado, como pode se tratar de problemas na coleta e transporte do exame, considerar repetir o exame em uma nova amostra.

O rastreamento sorológico para HBV, HCV e HIV também está indicado para todos os pacientes candidatos a terapia biológica com anti-HBs, HBsAg e anti-HBc total, anti-HCV e anti-HIV.

8. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

A APS, como porta de entrada preferencial e ordenadora do cuidado na rede de atenção à saúde, exerce papel fundamental na promoção da saúde, na prevenção de doenças, na identificação de fatores de risco e na detecção precoce, oportunizando, desta forma, a promoção de intervenções oportunas e o encaminhamento adequado para o nível especializado de atenção à saúde quando necessário. O vínculo contínuo com os usuários e a atuação direta no território, princípios e diretrizes basilares da APS, possibilitam uma abordagem longitudinal e integral, favorecendo, por conseguinte, melhores desfechos terapêuticos e o prognóstico dos casos, além de fortalecer a coordenação do cuidado ao longo do tempo.

A APS é a principal porta de entrada e a coordenadora do cuidado da Rede de Atenção à Saúde (RAS), atuando de forma territorializada e próxima às comunidades. Cabe a ela a detecção precoce de sinais e sintomas sugestivos de condições clínicas, relacionados aos fatores de risco e à vulnerabilidade, viabilizando intervenções oportunas e resolutivas. Além do acolhimento e atendimento clínico, a APS promove ações de educação em saúde voltadas a pacientes e familiares, abordando os riscos, a adesão ao tratamento e o reconhecimento de sinais de agravamento. É também o espaço privilegiado para o acompanhamento longitudinal, com monitoramento periódico do controle clínico, ajuste de condutas terapêuticas e identificação de comorbidades que possam impactar a evolução da saúde. Por meio de ações de promoção à saúde, tais como o incentivo à prática de atividade física segura, a alimentação saudável e o controle ambiental, a atenção primária contribui para minimizar ou eliminar fatores de risco que determinam a patogênese, prevenir o agravamento de doenças e melhorar a qualidade de vida das pessoas.

A organização e a regulação dos fluxos de encaminhamento para a atenção especializada devem assegurar que casos de maior complexidade, suspeitas diagnósticas ou demandas por terapias específicas sejam avaliados em tempo oportuno. A articulação com os demais pontos da Rede de Atenção à Saúde fortalece a coordenação do cuidado, promove o uso racional dos recursos e contribui para melhores desfechos clínicos.

Assim, o fortalecimento da APS no manejo das condições de saúde amplia o acesso, qualifica a resolutividade e consolida uma abordagem integral, contínua e centrada na pessoa, em consonância com as diretrizes nacionais e a organização da rede assistencial.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão dos indivíduos neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Os pacientes devem ser atendidos em serviços especializados em gastroenterologia ou proctologia, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Pacientes com DC devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de centro de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de eventos adversos.

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

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

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

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02), terapêuticos clínicos (Grupo 03) e terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 no SIGTAP − Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

9. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Recomenda-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

10. REFERÊNCIAS

1. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. Nat Rev Dis Primers. 2020 Dec 1;6(1).
2. Lichtenstein GR, Loftus E V, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. American Journal of Gastroenterology. 2018 Apr;113(4):481–517.
3. Imbrizi M, Baima JP, De Azevedo MFC, Andrade AR, Queiroz NSF, Chebli JMF, et al. Second Brazilian Consensus on the Management of Crohn's disease in adults: a consensus of the Brazilian Organization for Crohn's Disease and Colitis (GEDIIB). Arq Gastroenterol. 2022;59:20–50.
4. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2017;390(10114):2769–78.
5. Quaresma AB, Damiao AOMC, Coy CSR, Magro DO, Hino AAF, Valverde DA, et al. Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. The Lancet Regional Health - Americas [Internet]. 2022;13:100298. Available from: https://doi.org/10.1016/j.
6. Walton H, Gros B, Din S. Crohn's disease. Medicine. 2024 Apr;52(4):238–44.
7. Johnston RD, Logan RF. What is the peak age for onset of IBD? Inflamm Bowel Dis. 2008;14 Suppl 2:S4-5.
8. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. Lancet [Internet]. 1980;1(8167):514. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6102236
9. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. Gastroenterology [Internet]. 2002;122(2):512–30. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832465
10. MINISTÉRIO DA SAÚDE DIRETRIZES METODOLÓGICAS ELABORAÇÃO DE DIRETRIZES CLÍNICAS [Internet]. Available from: www.gov.br/conitec/pt-br/
11. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. Vol. 4, Journal of Crohn's and Colitis. 2010. p. 7–27.
12. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis. 2017;11(1):3–25.
13. Lichtenstein GR, Loftus E V., Afzali A, Long MD, Barnes EL, Isaacs KL, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. American Journal of Gastroenterology. 2025 Jun;120(6):1225–64.
14. Ablij HC, Meinders AE. C-reactive protein: history and revival. Eur J Intern Med. 2002 Oct;13(7):412–22.
15. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013;7(12):982–1018.
16. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2019;68(Suppl 3):s1–106.
17. Novak G, Parker CE, Pai RK, MacDonald JK, Feagan BG, Sandborn WJ, et al. Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 21;7(7):CD012351.

18. Koutroumpakis E, Katsanos KH. Implementation of the simple endoscopic activity score in crohn's disease. Saudi J Gastroenterol. 2016;22(3):183–91.

19. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. Gastrointest Endosc. 2004 Oct;60(4):505–12.

20. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. J Crohns Colitis. 2019 Feb 1;13(2):144-164K.

21. Guglielmo FF, Anupindi SA, Fletcher JG, Al-Hawary MM, Dillman JR, Grand DJ, et al. Small Bowel Crohn Disease at CT and MR Enterography: Imaging Atlas and Glossary of Terms. Radiographics. 2020;40(2):354–75.

22. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis. 2010;4(1):28–62.

23. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2010;8(4):357–63. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20096379

24. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. Gastroenterology. 2002 Feb;122(2):512–30.

25. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Gastroenterology PPC of AC of. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol [Internet]. 2009;104(2):484, 465–83; quiz 464. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19174807

26. Almradi A, Sedano R, Hogan M, Zou GY, MacDonald JK, Parker CE, et al. Clinical, Endoscopic, and Safety Placebo Rates in Induction and Maintenance Trials of Crohn's Disease: Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. J Crohns Colitis. 2022;16(5):717–36.

27. Yu B, Zhao L, Jin S, He H, Zhang J, Wang X. Model-Based Meta-Analysis on the Efficacy of Biologics and Small Targeted Molecules for Crohn's Disease. Front Immunol. 2022;13:828219.

28. Ben-Horin S, Novack L, Mao R, Guo J, Zhao Y, Sergienko R, et al. Efficacy of Biologic Drugs in Short-Duration Versus Long-Duration Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and an Individual-Patient Data Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Gastroenterology. 2022;162(2):482–94.

29. Srinivasan R, Akobeng AK. Thalidomide and thalidomide analogues for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2):Cd007350.

30. Akobeng AK, Stokkers PC. Thalidomide and thalidomide analogues for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2):Cd007351.

31. Borgaonkar M, MacIntosh D, Fardy J, Simms L. Anti-tuberculous therapy for maintaining remission of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):Cd000299.

32. McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, Macdonald JK. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):Cd000297.

33. Lev-Tzion R, Griffiths AM, Ledder O, Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014 Feb 28;2014(6).

34. Turner D, Zlotkin SH, Shah PS, Griffiths AM. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(1):Cd006320.

35. Shen J, Ran HZ, Yin MH, Zhou TX, Xiao DS. Meta-analysis: the effect and adverse events of Lactobacilli versus placebo in maintenance therapy for Crohn disease. Intern Med J. 2009;39(2):103–9.

36. Limketkai BN, Akobeng AK, Gordon M, Adepoju AA. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020;7(7):CD006634.

37. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall FJ. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006 Oct 18;

38. Lorentz A, Müller L. Probiotics in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Adulthood: A Systematic Review. J Gastrointestin Liver Dis. 2022;31(1):74–84.

39. Chen M, Feng Y, Liu W. Efficacy and safety of probiotics in the induction and maintenance of inflammatory bowel disease remission: a systematic review and meta-analysis. Ann Palliat Med. 2021 Nov;10(11):11821–9.

40. Moore J, Gaines C. Dietary interventions for induction and maintenance of remission of inflammatory bowel disease. Int J Nurs Pract. 2020 Aug 5;26(4).

41. Limketkai BN, Godoy-Brewer G, Parian AM, Noorian S, Krishna M, Shah ND, et al. Dietary Interventions for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(10):2508-2525.e10.

42. Serrano Fernandez V, Seldas Palomino M, Laredo-Aguilera JA, Pozuelo-Carrascosa DP, Carmona-Torres JM. High-Fiber Diet and Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2023 Jul 12;15(14):3114.

43. To N, Gracie DJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: The adverse effects of tobacco smoking on the natural history of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Mar 1;43(5):549–61.

44. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PP. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. Int J Colorectal Dis. 2008;23(12):1213–21.

45. Lee S, Kuenzig ME, Ricciuto A, Zhang Z, Shim HH, Panaccione R, et al. Smoking May Reduce the Effectiveness of Anti-TNF Therapies to Induce Clinical Response and Remission in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. J Crohns Colitis. 2021 Jan 13;15(1):74–87.

46. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, Kolios G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2009;65(10):963–70. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19711064

47. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016 Jul 3;2016(7).

48. Brasil. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência e Tecnologia. Relatório de Recomendação no 167 - Mesalazina enema e supositório para tratamento da Doença de Crohn. Brasília - DF; 2015.

49. Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2004;2(5):379–88. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15118975

50. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Becktel JM, Best WR, Kern F, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. Gastroenterology [Internet]. 1979;77(4 Pt 2):847–69. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38176

51. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. Gut. 2006;55 Suppl 1:i1-15.

52. Prefontaine E, Macdonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(6):Cd000545.

53. Chatu S, Subramanian V, Saxena S, Pollok RC. The Role of Thiopurines in Reducing the Need for Surgical Resection in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. American Journal of Gastroenterology. 2014 Jan;109(1):23–34.
54. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014 Aug 6;2015(7).
55. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014 Aug 26;2014(8).
56. Nielsen OH, Steenholdt C, Juhl CB, Rogler G. Efficacy and safety of methotrexate in the management of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. EClinicalMedicine. 2020 Mar;20:100271.
57. Panaccione R, Steinhart AH, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, Targownik L, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019 Aug;17(9):1680–713.
58. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med [Internet]. 2007;146(12):829–38. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17470824
59. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Hassan Murad M, Loftus E V. Comparative Efficacy of Biologic Therapy in Biologic-Naïve Patients With Crohn Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2014 Dec;89(12):1621–35.
60. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti- <scp>TNF</scp> agents for the treatment of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Jun 20;39(12):1349–62.
61. Abbass M, Cepek J, Parker CE, Nguyen TM, MacDonald JK, Feagan BG, et al. Adalimumab for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019 Nov 14;2019(11).
62. Okabayashi S, Yamazaki H, Yamamoto R, Anan K, Matsuoka K, Kobayashi T, et al. Certolizumab pegol for maintenance of medically induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2022;6(6):CD013747.
63. Gordon M, Sinopoulou V, Akobeng AK, Sarian A, Moran GW. Infliximab for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2024 Feb 19;2024(2).
64. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Jan 10;45(1):3–13.
65. Gordon M, Sinopoulou V, Akobeng AK, Radford SJ, Eldragini MEAA, Darie AM, et al. Infliximab for medical induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2023;11(11):CD012623.
66. Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(12):1002–14.
67. Faleck DM, Shmidt E, Huang R, Katta LG, Narula N, Pinotti R, et al. Effect of Concomitant Therapy With Steroids and Tumor Necrosis Factor Antagonists for Induction of Remission in Patients With Crohn's Disease: A Systematic Review and Pooled Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Feb;19(2):238-245.e4.
68. Shehab M, Alrashed F, Heron V, Restellini S, Bessissow T. Comparative Efficacy of Biologic Therapies for Inducing Response and Remission in Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Inflamm Bowel Dis. 2023;29(3):367–75.

69. Sands BE, Irving PM, Hoops T, Izanec JL, Gao LL, Gasink C, et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naive patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. The Lancet. 2022 Jun;399(10342):2200–11.

70. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Aug 19;48(4):394–409.

71. Townsend CM, Nguyen TM, Cepek J, Abbass M, Parker CE, MacDonald JK, et al. Adalimumab for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020 May 16;5(5):CD012877.

72. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação no 864 - Ustequinumabe para o tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa moderada a grave. Brasília - DF; 2023.

73. Ministério da Saúde Relatorio-de-recomendacao-no-1000-vedolizumabe. Brasília - DF; 2025.

74. Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. J Crohns Colitis. 2018;12(6):635–43.

75. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. N Engl J Med. 2012;367(16):1519–28.

76. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. New England Journal of Medicine. 2016 Nov 17;375(20):1946–60.

77. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. Vol. 14, Journal of Crohn's and Colitis. Oxford University Press; 2020. p. 4–22.

78. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Dias FJM, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. J Crohns Colitis. 2017 Feb 1;11(2):135–49.

79. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. Gut. 2006;55 Suppl 1:i36-58.

80. Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2003;17(9):1145–51. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12752351

81. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med [Internet]. 2004;350(9):876–85. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14985485

82. Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. Gastroenterology. 2007 Jan;132(1):52–65.

83. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. Gut. 2009 Jul 1;58(7):940–8.

84. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, Oldenburg B, Hommes DW, Pierik M, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). Gut. 2014 Feb;63(2):292–9.

85. relatorio-preliminar-infliximabe-cp-39.

86. Schwartz DA, Peyrin-Biroulet L, Lasch K, Adsul S, Danese S. Efficacy and Safety of 2 Vedolizumab Intravenous Regimens for Perianal Fistulizing Crohn's Disease: ENTERPRISE Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 May;20(5):1059-1067.e9.

87. Lee MJ, Parker CE, Taylor SR, Guizzetti L, Feagan BG, Lobo AJ, et al. Efficacy of Medical Therapies for Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(12):1879–92.

88. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. J Crohns Colitis. 2020 Feb 10;14(2):155–68.

89. Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ, Gardenbroek TJ, Bossuyt PMM, Hart A, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Nov;2(11):785–92.

90. Stevens TW, Haasnoot ML, D'Haens GR, Buskens CJ, de Groof EJ, Eshuis EJ, et al. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIR!C trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Oct;5(10):900–7.

91. Agrawal M, Ebert AC, Poulsen G, Ungaro RC, Faye AS, Jess T, et al. Early Ileocecal Resection for Crohn's Disease Is Associated With Improved Long-term Outcomes Compared With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Population-Based Cohort Study. Gastroenterology. 2023 Oct;165(4):976-985.e3.

92. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2013 Nov;108(11):1731–42.

93. Beelen EMJ, Nieboer D, Arkenbosch JHC, Regueiro MD, Satsangi J, Ardizzone S, et al. Risk Prediction and Comparative Efficacy of Anti-TNF vs Thiopurines, for Preventing Postoperative Recurrence in Crohn's Disease: A Pooled Analysis of 6 Trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(12):2741-2752.e6.

94. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2014;8(10):1179–207.

95. van Rheenen PF, Aloi M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. J Crohns Colitis. 2020;

96. Chen B, Zou Z, Zhang X, Xiao D, Li X. Efficacy and safety of adalimumab in pediatric patients with Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2024;80(3):395–407.

97. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. Gastroenterology. 2016;150(3):734-757.e1.

98. CF L. Drug Information Handbook wiith International Trade Names. 2009.

99. Shihab Z, Yeomans ND, De Cruz P. Anti-Tumour Necrosis Factor α Therapies and Inflammatory Bowel Disease Pregnancy Outcomes: A Meta-analysis. J Crohns Colitis. 2016;10(8):979–88.

100. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(3):286–92; quiz e24.

101. Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Jan;20(1):74-87.e3.

102. Huang W, Zhang X, Zhang L, Dai X, Chen H, Xie Q. Anti-tumor necrosis factor-α therapy may not be safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis and systematic review. BMC Pregnancy Childbirth. 2024 Apr 8;24(1):251.

103. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C, Dubinsky M, et al. Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy Clinical Care Pathway: A Report From the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. Gastroenterology. 2019 Apr;156(5):1508–24.

104. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia. Certolizumabe pegol para o tratamento de doença de Crohn moderada a grave [Internet]. 2017 [citado 4 de junho de 2025]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Certolizumabe_DCrohn_final.pdf. 2017.

105. ANVISA. Bula STELARA® (ustequinumabe). Acesso em 25/08/2025. Disponível em:

106. State M, Negreanu L. Defining the Failure of Medical Therapy for Inflammatory Bowel Disease in the Era of Advanced Therapies: A Systematic Review. Biomedicines. 2023 Feb 13;11(2):544.

107. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021 Apr;160(5):1570–83.

108. Qiu Y, Chen BL, Mao R, Zhang SH, He Y, Zeng ZR, et al. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNFα dose intensification in Crohn's disease. J Gastroenterol. 2017;52(5):535–54.

109. González Furelos T, Sobrido Prieto M, Rodríguez Legazpi I. Intensificación de Ustekinumab en enfermedad de Crohn: Revisión sistemática. Ars Pharmaceutica (Internet). 2022 Sep 28;63(4):345–54.

110. Mattoo VY, Basnayake C, Connell WR, Ding N, Kamm MA, Lust M, et al. Systematic review: efficacy of escalated maintenance anti-tumour necrosis factor therapy in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2021;54(3):249–66.

111. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut. 2006;55 Suppl 1:i16-35.

112. French H, Mark Dalzell A, Srinivasan R, El-Matary W. Relapse rate following azathioprine withdrawal in maintaining remission for Crohn's disease: a meta-analysis. Dig Dis Sci. 2011;56(7):1929–36.

113. Dohos D, Hanák L, Szakács Z, Kiss S, Párniczky A, Erőss B, et al. Systematic review with meta-analysis: the effects of immunomodulator or biological withdrawal from mono- or combination therapy in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2021 Jan 28;53(2):220–33.

114. Katibian DJ, Solitano V, Polk DB, Nguyen T, Ma C, Syal G, et al. Withdrawal of Immunomodulators or TNF Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Diseases in Remission on Combination Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22(1):22-33.e6.

115. Boyapati RK, Torres J, Palmela C, Parker CE, Silverberg OM, Upadhyaya SD, et al. Withdrawal of immunosuppressant or biologic therapy for patients with quiescent Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5(5):CD012540.

116. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. American Journal of Gastroenterology. 2016 May;111(5):632–47.

117. Dai C, Wang YN, Tian WN, Huang YH, Jiang M. Long-term clinical outcomes after the discontinuation of anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Revista Española de Enfermedades Digestivas. 2023;

118. Ten Bokkel Huinink S, Thomassen D, Steyerberg EW, Pauwels RWM, Casanova MJ, Bouguen G, et al. Discontinuation of Anti-Tumour Necrosis Factor Therapy in Patients with Perianal Fistulizing Crohn's Disease: Individual Participant Data Meta-Analysis of 309 Patients from 12 Studies. J Crohns Colitis. 2024;18(1):134–43.

119. Park SK, Kim KJ, Lee SO, Yang DH, Jung KW, Ye BD, et al. Ciprofloxacin Usage and Bacterial Resistance Patterns in Crohn's Disease Patients With Abscesses. J Clin Gastroenterol. 2014 Sep;48(8):703–7.

120. D'Amico F, Rubin DT, Kotze PG, Magro F, Siegmund B, Kobayashi T, et al. International consensus on methodological issues in standardization of fecal calprotectin measurement in inflammatory bowel diseases. United European Gastroenterol J. 2021 May 1;9(4):451–60.

121. Jung ES, Lee SP, Kae SH, Kim JH, Kim HS, Jang HJ. Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin for the Detection of Small Bowel Crohn's Disease through Capsule Endoscopy: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review. Gut Liver. 2021 Sep 15;15(5):732–41.

122. Tham YS, Yung DE, Fay S, Yamamoto T, Ben-Horin S, Eliakim R, et al. Fecal calprotectin for detection of postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. Therap Adv Gastroenterol. 2018 Jan 1;11:175628481878557.

123. Magro F, Magalhães D, Patita M, Arroja B, Lago P, Rosa I, et al. Subclinical Persistent Inflammation as Risk Factor for Crohn's Disease Progression: Findings From a Prospective Real-World Study of 2 Years. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2022 Sep;20(9):2059-2073.e7.

124. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021;160(5):1570–83.

125. Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Lorenzo-Gonzalez A, Dominguez-Muñoz JE. Accuracy of Consecutive Fecal Calprotectin Measurements to Predict Relapse in Inflammatory Bowel Disease Patients Under Maintenance With Anti-TNF Therapy: A Prospective Longitudinal Cohort Study. J Clin Gastroenterol. 2018 Mar;52(3):229–34.

126. Roblin X, Duru G, Williet N, Del Tedesco E, Cuilleron M, Jarlot C, et al. Development and Internal Validation of a Model Using Fecal Calprotectin in Combination with Infliximab Trough Levels to Predict Clinical Relapse in Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis. 2017 Jan;23(1):126–32.

127. Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, Ferreiro-Iglesias R, Gisbert JP, Domènech E, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol. 2018 Oct;41(8):514–29.

128. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia. Relatório de Recomendação No 888 - Calprotectina fecal no monitoramento de pacientes com Doença de Crohn envolvendo o cólon. Brasília - DF; 2024.

129. Swaminathan A, Borichevsky GM, Frampton CM, Day AS, Hampton MB, Kettle AJ, et al. Comparison of Fecal Calprotectin and Myeloperoxidase in Predicting Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2024 Feb 28;

130. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2012 Dec;18(12):2218–24.

131. Ricciuto A, Griffiths AM. Clinical value of fecal calprotectin. Crit Rev Clin Lab Sci. 2019 Aug;56(5):307–20.

132. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2009;7(8):874–81. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19558997

133. Collins PD. Strategies for detecting colon cancer and dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. Vol. 19, Inflammatory bowel diseases. 2013. p. 860–3.

134. Murthy SK, Feuerstein JD, Nguyen GC, Velayos FS. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Surveillance and Management of Colorectal Dysplasia in Inflammatory Bowel Diseases: Expert Review. Gastroenterology. 2021 Sep;161(3):1043-1051.e4.

135. Sandborn WJ, Schreiber S, Feagan BG, Rutgeerts P, Younes ZH, Bloomfield R, et al. Certolizumab pegol for active Crohn's disease: a placebo-controlled, randomized trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(8):670-678.e3.

136. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis. Pharmacological Reports. 2016 Dec;68(6):1237–43.

137. Singh S, Kim J, Luo J, Paul P, Rudrapatna V, Park S, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Biologic Therapy for Crohn's Disease: A CA-IBD Cohort Study. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2023 Aug;21(9):2359-2369.e5.
138. Cao BL, Qasem A, Sharp RC, Abdelli LS, Naser SA. Systematic review and meta-analysis on the association of tuberculosis in Crohn's disease patients treated with tumor necrosis factor-α inhibitors (Anti-TNFα). World J Gastroenterol. 2018 Jul 7;24(25):2764–75.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE
SULFASSALAZINA, MESALAZINA, AZATIOPRINA, METOTREXATO, METILPREDNISOLONA, INFLIXIMABE, ADALIMUMABE, CERTOLIZUMABE PEGOL, USTEQUINUMABE, VEDOLIZUMABE

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

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

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

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

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

- sulfassalazina, mesalazina, adalimumabe, infliximabe, certolizumabe pegol e ustequinumabe: medicamentos classificados na gestação como fator de risco B (estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido feitos; o medicamento deve ser prescrito com cautela);
- azatioprina e metilprednisolona: medicamentos classificados na gestação como categoria C (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior do que os riscos);
- metotrexato: medicamento classificado na gestação como fator de risco X. Seu uso é contraindicado em gestantes ou em mulheres que planejam engravidar;
- **eventos adversos da sulfassalazina**: dores de cabeça, reações alérgicas (dores nas juntas, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, dores abdominais, náusea, vômitos, perda de apetite, diarreia. Eventos adversos mais raros: diminuição do número dos glóbulos brancos no sangue, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), anemia por aumento da destruição dos glóbulos vermelhos do sangue (anemia hemolítica), diminuição do número de plaquetas no sangue (aumento dos riscos de sangramento), piora dos sintomas da retocolite ulcerativa, problemas no fígado, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite intersticial), dor nas juntas, dificuldade para engolir, cansaço associado à formação de bolhas e à perda de regiões da pele e de mucosas (síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e desenvolvimento de sintomas semelhantes aos do lúpus eritematoso sistêmico (ou seja, bolhas na pele, dor no peito, mal-estar, erupções cutâneas, falta de ar e coceira);
- **eventos adversos da mesalazina:** dores de cabeça, reações alérgicas (dores nas juntas, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, queda de cabelo, dores abdominais, náusea, vômitos, perda de apetite, diarreia, diarreia com sangue, tonturas, rinite, cansaço ou fraqueza Eventos adversos mais raros: hepatite medicamentosa, pancreatite e pericardite;
- **eventos adversos da azatioprina:** diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas no fígado e no pâncreas, febre, calafrios, diminuição de apetite,

vermelhidão de pele, queda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos, falta de ar, pressão baixa, problemas nos pulmões, reações de hipersensibilidade e diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções; pode causar câncer em animais e, provavelmente, tenha o mesmo efeito na espécie humana;

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

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

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

– **eventos adversos do certolizumabe pegol:** os efeitos adversos mais comuns observados foram infecção respiratória superior (20%), infecções no trato urinário (7%) e artralgia (6%). As reações adversas mais graves foram infecções graves, malignidades e insuficiência cardíaca.

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

– **eventos adversos do ustequinumabe:** reações no local da aplicação da injeção como dor e vermelhidão, tonturas, diarreia, vômitos, enjoos, nasofaringite, dor de cabeça, infecções oportunísticas fúngicas e bacterianas do trato respiratório superior, como faringite, rinite, laringite, coceiras, dores musculares e nas articulações;

– **eventos adversos do vedolizumabe**: nasofaringite, cefaleia, artralgia, dor nas extremidades, bronquite, gastroenterite, infecção do trato respiratório superior, influenza, sinusite, faringite; parestesia; hipertensão; dor na orofaringe, congestão nasal,

tosse; abscesso anal, fissura anal, náusea, dispepsia, prisão de ventre, distensão abdominal, flatulência, hemorroidas; erupção cutânea, prurido, eczema, eritema, suores noturnos, acne; espasmos musculares, lombalgia, fraqueza muscular, fadiga; febre.

– contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;

– alguns medicamentos biológicos aumentam o risco de tuberculose, devendo ser realizada antes do início do tratamento pesquisa de infecção ativa ou de tuberculose latente, para tratamento apropriado;

– o risco da ocorrência de eventos adversos aumenta com a superdosagem.

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

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

( ) Sim ( ) Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

( ) Sulfassalazina ( ) Mesalazina ( ) Azatioprina ( ) Metotrexato ( ) Infliximabe ( ) Adalimumabe

( ) Certolizumabe pegol ( ) Metilprednisolona ( ) Ustequinumabe ( ) Vedolizumabe

Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data:_____		

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

Nota 2: A prescrição de biológicos dependerá da disponibilidade desses medicamentos no âmbito da Assistência Farmacêutica do SUS.

APÊNDICE 1 – METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Escopo e finalidade do Protocolo

A revisão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Crohn iniciou-se com a reunião virtual para delimitação do escopo em abril de 2022. O objetivo desta reunião foi a discussão da atualização do referido PCDT.

A reunião de escopo teve a participação de seis membros do Grupo Elaborador, sendo dois especialistas e quatro metodologistas, além de representantes de sociedades médicas e de pacientes e do Comitê Gestor.

A dinâmica da reunião foi conduzida com base no PCDT publicado por meio da Portaria Conjunta SAS-SCTIE/MS nº 14, de 28 de novembro de 2017 e na estrutura definida pela Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009. Para cada uma das seções definidas do PCDT, qualquer incerteza clínica ou tecnologias em saúde não incorporadas ao SUS foram objetos de formulação de questão de pesquisa estruturada, a fim de nortear a busca e sistematização por evidências científicas. Os presentes assinaram termos de confidencialidade, sigilo, declaração de conflito de interesses, além da lista de presença.

Foi estabelecido que as recomendações diagnósticas, de tratamento ou acompanhamento que utilizassem tecnologias em saúde previamente disponibilizadas no SUS não teriam questões de pesquisa definidas por se tratar de práticas clínicas estabelecidas, exceto em casos de incertezas atuais sobre seu uso, casos de desuso ou oportunidades de desinvestimento.

2. Etapas do processo de elaboração

A proposta inicial de atualização do PCDT da Doença de Crohn foi inicialmente discutida durante a reunião de pré-escopo, ocorrida em 31 de março de 2022. A reunião teve a presença de metodologistas e especialistas do Grupo Elaborador, representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) e Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES).

Posteriormente, o escopo do documento foi discutido na reunião de escopo, ocorrida em 25 de abril de 2022. A reunião teve a presença de metodologistas e especialistas do Grupo Elaborador, representantes da SCTIE e SAES, representantes de pacientes e de sociedades médicas.

Foram elaboradas perguntas PICO para as dúvidas clínicas e tecnologias que necessitariam de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Após levantamento inicial das evidências pelo Grupo Elaborador, elas foram apresentadas em reunião ocorrida em 20 de junho de 2022, com a presença de metodologistas e especialistas do Grupo Elaborador e representantes da SCTIE. A partir das evidências encontradas, as perguntas de pesquisa a serem respondidas foram priorizadas e validadas.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT da Doença de Crohn foi apresentada na 128ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em setembro de 2025. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec.

4. Consulta pública

A Consulta Pública nº 84/2025, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Doença de Crohn, foi realizada entre os dias 23/10/2025 a 11/11/2025. Foram recebidas 733 contribuições, que podem ser verificadas em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2025/contribuicao-da-cp-84_2025-pcdt-da-doenca-de-crohn.

5. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde.

Na reunião de escopo, as necessidades de incorporações pelo SUS foram amplamente discutidas pelo grupo e foram elencadas as seguintes perguntas de pesquisa:

Foi realizada uma revisão rápida da literatura com o objetivo de identificar novas evidências científicas que sustentem o uso da mesalazina em supositório, cujo uso no tratamento da DC foi excluído em 2015. A busca não identificou estudos com evidências robustas que justifiquem a reconsideração da sua incorporação pelo SUS.

Questão 1: O ustequinumabe é uma alternativa segura e eficaz para pacientes com DC ativa moderada a grave com indicação de terapia biológica e contraindicação, falha ou intolerância aos antiTNF?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em recomendar a incorporação no SUS do ustequinumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, conforme Relatório de Recomendação nº 864/2024, disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/20240123_relatorio_864_ustequinumabe.pdf.

Foram elaboradas duas perguntas PICO (população, intervenção, comparador, desfechos).

População: Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF

Intervenção: Ustequinumabe

Comparador(es): Azatioprina, corticoesteroides e metotrexato

Desfecho(s): Remissão clínica, Eventos adversos, Qualidade de vida

População: Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF

Intervenção: Ustequinumabe

Comparador(es): Adalimumabe, certolizumabe pegol, Infliximabe e placebo

Desfecho(s): Remissão clínica, Eventos adversos, Qualidade de vida

5.1. Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação n° 864/2024 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório foi considerada recente.

Questão 2: No monitoramento de pacientes com DC envolvendo o cólon, calprotectina fecal é mais sensível ou específica que proteína C reativa (PCR) ou velocidade de hemossedimentação (VHS) para identificar ou afastar doença com atividade endoscópica?

Recomendação: Adotou-se a deliberação da Conitec, em recomendar a incorporação no SUS da calprotectina fecal no monitoramento de pacientes com doença de Crohn envolvendo o cólon, conforme Relatório de Recomendação nº 888/2024, disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/calprotectina-fecal-no-monitoramento-de-pacientes-com-doenca-de-crohn-envolvendo-o-colon.

A estrutura PICO para esta pergunta foi:

População: Pacientes diagnosticados com DC envolvendo o cólon

Intervenção: Calprotectina Fecal

Comparador(es): Proteína C Reativa (PCR) ou Velocidade de Hemossedimentação (VHS)

Desfecho(s): Sensibilidade e especificidade para o desfecho atividade endoscópica; Número de colonoscopias evitadas;

5.2. Métodos e resultados da busca:

Para responder essa pergunta, foi utilizada a síntese de evidências apresentada no Relatório de Recomendação n° 888/2024 da Conitec. Não foi realizada uma busca adicional na literatura, uma vez que a busca presente no referido Relatório foi considerada recente.

Adicionalmente, para atualização do texto, foram realizadas buscas sistematizadas da literatura nas bases de dados Pubmed, Embase e Cochrane até a data 20/03/2024. As estratégias de busca para cada base estão descritas no **Quadro A**. As estratégias de busca foram desenhadas para encontrar atualizações das evidências já incluídas no PCDT publicado em 2017, bem como revisar as evidências das tecnologias ustequinumabe e calprotectina fecal, definidas em reunião de escopo do PCDT.

Quadro A. Estratégias de busca, de acordo com a base de dados.

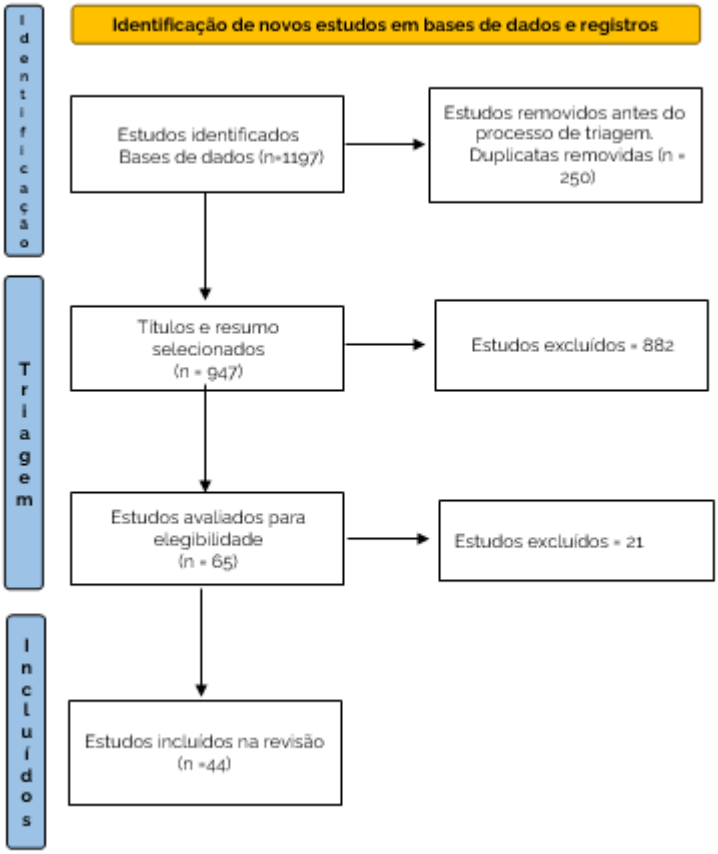
Bases de dados	**Estratégia de busca**	**Número de resultados encontrados**
Pubmed	"Crohn Disease"[Mesh] Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, from 2017/4/1 - 2024/5/10	628
Embase	'crohn disease'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [01-04-2017]/sd NOT [11-05-2024]/sd AND [article]/lim AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim	532
Cochrane Library	"Crohn's disease" in Title Abstract Keyword - with Cochrane Library publication date Between Apr 2017 and May 2024, in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)	37

5.3. Resultados da busca

No total foram identificadas 1197 publicações nas bases de dados (Quadro A). Excluindo-se as duplicatas, restaram 947 títulos, dos quais 887 foram excluídos na fase de título e resumo. Sessenta e cinco estudos foram avaliados na sua integralidade, 21 deles foram excluídos e 44 incluídos. Outros estudos de conhecimento dos especialistas e guidelines nacionais e internacionais foram incluídos.

A **Figura A** apresenta o resumo do processo de busca, triagem, análise de elegibilidade e inclusão realizadas. Todos os estudos incluídos foram atualizações das evidências e recomendações já descritas no PCDT, reforçadas por *diretrizes* nacionais e internacionais publicados recentemente.

Figura A. Fluxograma de seleção dos estudos.



6. Equipe de elaboração e partes interessadas

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

Todos os membros votantes e metodologistas do Grupo Elaborador declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Potenciais Conflitos de Interesse (**Quadro B**).

Quadro B. Questionário de conflitos de interesse das diretrizes clínico-assistenciais.

1. Você já aceitou de uma instituição que pode se beneficiar ou se prejudicar financeiramente algum dos benefícios abaixo?	
a) Reembolso por comparecimento a eventos na área de interesse da diretriz	( ) Sim ( ) Não

b) Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino	( ) Sim ( ) Não
c) Financiamento para redação de artigos ou editorias	( ) Sim ( ) Não
d) Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área	( ) Sim ( ) Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe	( ) Sim ( ) Não
f) Algum outro benefício financeiro	( ) Sim ( ) Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa de alguma forma ser beneficiada ou prejudicada com as recomendações da diretriz?	( ) Sim ( ) Não
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada ao tema da diretriz?	( ) Sim ( ) Não
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da diretriz?	( ) Sim ( ) Não
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na elaboração ou revisão da diretriz?	
a) Instituição privada com ou sem fins lucrativos	( ) Sim ( ) Não
b) Organização governamental ou não-governamental	( ) Sim ( ) Não
c) Produtor, distribuidor ou detentor de registro	( ) Sim ( ) Não
d) Partido político	( ) Sim ( ) Não
e) Comitê, sociedade ou grupo de trabalho	( ) Sim ( ) Não
f) Outro grupo de interesse	( ) Sim ( ) Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico?	( ) Sim ( ) Não
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados?	( ) Sim ( ) Não
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	( ) Sim ( ) Não
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	( ) Sim ( ) Não
10. Sua família ou pessoas que mantenha relações próximas possui alguns dos conflitos listados acima?	( ) Sim ( ) Não

APÊNDICE 2 – HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	**Principais alterações**	**Tecnologias avaliadas pela Conitec**	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	**Não incorporação ou exclusão no SUS**
Relatório de Recomendação nº 1.079/2025	Atualização do texto	Ustequinumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave [Portaria SCTIE/MS nº 91/2025; Relatório de Recomendação nº 864/2025] Ustequinumabe para tratamento de pacientes com Doença Crohn ativa moderada a grave [Portaria SECTICS/MS nº 1/2024; Relatório de Recomendação nº 864/2024] Calprotectina fecal para monitoramento de pacientes com doença de Crohn envolvendo o cólon [Portaria SECTICS/MS nº 19/2024; Relatório de Recomendação nº 888/2024] Vedolizumabe para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação a um anti-TNF [Portaria SECTICS/MS nº 34/2025; Relatório de Recomendação nº 1.000/2025] Infliximabe por via subcutânea para tratamento de pacientes com doença de Crohn moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais, com fístula perianal complexa [Portaria SECTICS/MS nº 68/2025; Relatório de Recomendação nº 894/2025].	Vedolizumabe para Doença de Crohn [Portaria SCTIE/MS nº 26/2019; Relatório de Recomendação nº 450/2019] Vedolizumabe para pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave com contraindicação aos antiTNFs ou com falha primária a um antiTNF [Portaria SCTIE/MS nº 100/2022; Relatório de Recomendação nº 753/2022]
Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 14, de 28 de novembro de 2017	Atualização do texto	Certolizumabe pegol para Doença de Crohn moderada a grave [Portaria SCTIE/MS nº 01/2017; Relatório de Recomendação nº 239/2017]	Ciclosporina oral para Doença de Crohn [Portaria SCTIE/MS nº 38/2015; Relatório de Recomendação nº 166/2015]

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou exclusão no SUS
			Mesalazina apresentações enema e supositório para tratamento da doença de Crohn [Portaria SCTIE/MS nº 36/2015; Relatório de Recomendação nº 167/2015]
Portaria SAS/MS nº 996, de 2 de outubro de 2014	Atualização do texto	-	Certolizumabe pegol para tratamento da Doença de Crohn [Relatório de Recomendação nº 05/2012]
Portaria SAS/MS nº 711, de 17 de dezembro de 2010	Atualização do texto e inclusão do adalimumabe, após avaliação pela extinta CITEC	-	-
Portaria SAS/MS nº 858, de 04 de novembro de 2002	Primeira versão do Protocolo		-