

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

111 anos
1899-2011

Direção-Geral da Saúde
www.dgs.pt



Ministério da Saúde



NÚMERO: 068/2011

DATA: 30/12/2011

ASSUNTO: Terapêutica Biológica da Doença Inflamatória do Intestino do Adulto
PALAVRAS-CHAVE: Anticorpo Anti-factor de Necrose Tumoral; Doença de Crohn; Colite Ulcerosa
PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde
CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea c) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 66/2007, de 29 de maio, na redação dada pelo Decreto Regulamentar nº 21/2008, de 2 de dezembro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta do seu Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte

I – NORMA

1. Anticorpos anti-Factor Necrose Tumoral (anti-TNF) na Doença de Crohn (DC)
 - a) O infliximab e o adalimumab estão indicados no tratamento dos doentes com DC com actividade moderada ou grave, que não tenham respondido à terapêutica convencional (imunossuppressores e/ou corticosteróides) ou que tenham sido intolerantes ou apresentem contra-indicação a estes fármacos. É recomendada terapêutica de indução (infliximab 5mg/Kg às 0, 2 e 6 semanas por via endovenosa; adalimumab 160/80/40mg por via sub-cutânea de 2/2 semanas), seguida de terapêutica de manutenção (infliximab 5mg/Kg de 8-8 semanas; adalimumab 40 mg de 2-2 semanas) durante, pelo menos, um ano nos respondedores à terapêutica de indução (NE-1a; GR-A. Ver alínea c) do Capítulo V e Siglas/Acrónimos).
 - b) A estratégia mais eficaz de manutenção é combinada (tiopurinas e anti-TNF) e deverá ser considerada em todos os doentes com indicação para terapêutica biológica, como princípio geral (NE-1b; GR-A). Exceptuam-se os doentes intolerantes às tiopurinas. Podem constituir excepção, a avaliar de acordo com a gravidade e factores de prognóstico da doença, os doentes jovens do sexo masculino (risco de linfoma de células T hepatoesplénico) e os doentes jovens com serologia VEB negativa (risco de síndrome hematofagocítica), nos quais pode ser aconselhada, após discussão dos riscos envolvidos, a monoterapia com anti-TNF (NE-5; GR-D).
 - c) O infliximab é recomendado como terapêutica de opção para doentes com doença anal fistulizante activa, que não tenham respondido à terapêutica convencional (antibióticos e imunossuppressores) (NE-1b; GR-A). Admite-se que, em doença penetrante anal complexa, a terapêutica com anti-TNF, associada à colocação de *setons*, possa ser terapêutica de primeira opção (NE-2b; GR-B).
 - d) Em doentes assintomáticos, durante o último ano de tratamento com anti-TNF, sob terapêutica combinada (anti-TNF e imunossupressor) durante, pelo menos, seis meses e com

evidência clínica, biológica, endoscópica e/ou radiológica de doença inactiva, deverá ser considerada a possibilidade de suspender o fármaco anti-TNF (NE-1b; GR-A). Em doentes sob monoterapia com anti-TNF não existe evidência científica que permita considerar a suspensão do fármaco. Nos casos de recidiva da doença, após suspensão do fármaco anti-TNF, deverá ser equacionado o reinício desta terapêutica. (NE-5; GR-D).

- e) Em todos os doentes submetidos a cirurgia intestinal deve ser considerada a terapêutica com azatioprina. Exceptuam-se os não fumadores e os que foram operados por doença ileal com 10 cm ou menos (NE-2b; GR-B). Dever-se-á efectuar reavaliação endoscópica entre o 6 e os 12 meses. Os doentes com índice de *Rutgeerts* > 2 deverão ser submetidos a anti-TNF (NE-5; GR-D). Embora não exista um estudo consistente na recorrência, as mesmas considerações deverão ser tomadas em relação à interrupção de terapêutica biológica, já consideradas para a doença luminal (NE-5; GR-D).
2. Anticorpos anti-Factor Necrose Tumoral na Colite Ulcerosa (CU)
- a) O infliximab está indicado no tratamento dos doentes com CU moderada ou grave, que não tenham respondido à terapêutica convencional (mesalazina, corticoides e tiopurinas) ou que tenham sido intolerantes ou apresentem contra-indicações a estes fármacos (NE-1; GR-A). Recomenda-se terapêutica de indução (5mg/Kg por via endovenosa às 0, 2 e 6 semanas) seguida de manutenção (5mg/Kg por via endovenosa de 8-8 semanas) durante, pelo menos, um ano nos respondedores à terapêutica de indução (NE-1a;GR-A). No doente com perda de resposta ao infliximab admite-se escalada terapêutica para 10mg/Kg ou antecipação para esquemas de 6/6 semanas (NE-4; GR-D).
- b) A estratégia de manutenção mais eficaz é a combinada (tiopurinas e IFX) e deverá ser considerada em todos os doentes como princípio geral (NE 1b; GR-A). Exceptuam-se os intolerantes às tiopurinas. Podem constituir ainda excepção, a avaliar de acordo com a gravidade e extensão da doença, os jovens do sexo masculino (risco de linfoma células T hepatoesplénico) e os jovens VEB negativos (risco de síndrome hematofagocítico), nos quais pode ser aconselhada a monoterapia com infliximab (NE-5; GR-D).
- c) Aos 12 meses de terapêutica anti-TNF os doentes devem ser reavaliados e o risco-benefício de continuar o tratamento deverá ser discutido com o doente (NE-5; GR-D), tendo em atenção que, mesmo existindo resposta sintomática, a persistência de actividade biológica (biomarcadores) e endoscópica (friabilidade e/ou úlceras) são indiciadores de recidiva clínica (NE-1b; GR-A).
- d) Os doentes com colite grave com escassa toxicidade sistémica, refractária à terapêutica com aminosalicilatos (orais e tópicos) e corticosteroides em dose máxima recomendada, podem ser tratados em ambulatório com infliximab (NE-1; RG- A).
- e) Os doentes com colite grave e toxicidade sistémica devem ser internados em unidade vocacionada para o estudo da DII e o tratamento deverá ser orientado por uma equipa médico-cirúrgica experiente em DII, nomeadamente na realização de colectomia e bolsa ileo-

anal (NE-5; GR-D). Na ausência de resposta a uma primeira linha de terapêutica médica com corticosteroides, administrados por via endovenosa durante 72 horas, recomenda-se a utilização de terapêutica médica de segunda linha, infliximab ou ciclosporina (NE-1b; GR-A). Nos doentes com falência prévia ou intolerância às tiopurinas deve ser utilizado o infliximab (NE-5; GR-D). Nos restantes, a opção entre ciclosporina e infliximab deve ter em linha de conta a acessibilidade (incluindo capacidade para dosear a ciclosporina sérica), custos, efeitos secundários e experiência do centro (NE-5; GR-D). Não está recomendada a utilização sequencial de infliximab e ciclosporina ou vice-versa (NE-4; GR-C) A cirurgia deve ser considerada como opção após falência da corticoterapia de primeira linha e como indicação após falência da terapêutica médica de segunda linha ou em qualquer momento em que surjam complicações. (NE-5; GR D).

3. O algoritmo clínico/árvore de decisão referente à presente Norma encontra-se em Anexo.
4. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.

II – CRITÉRIOS

- a) Antes de iniciar terapêutica biológica com anticorpos anti-Factor Necrose Tumoral, além da atividade clínica, todos os doentes com doença de Crohn ou Colite Ulcerosa deverão ser investigados em termos de actividade inflamatória, incluindo biomarcadores (PCR e/ou calprotectina), lesões endoscópicas e, no caso da doença de *Crohn*, achados imagiológicos, traduzindo inflamação transmural (EnterotC ou Enterorressonância). A ausência de qualquer actividade inflamatória contraria a utilização de anticorpos anti-TNF (NE-5; GR-D).²
- b) Doentes com infecção activa só devem efetuar terapêutica anti-TNF após o controlo da mesma. Os abscessos devem ser de imediato drenados. As infecções latentes (tuberculose, hepatite B e infecção pelo VIH) devem ser excluídas e, quando presentes, tratadas antes de se iniciar terapêutica anti-TNF. Doentes que tenham recebido vacinas com agentes vivos atenuados não devem receber terapêutica anti-TNF nos três meses posteriores à vacinação. Aos doentes propostos para imunossupressão deverão ser administradas previamente as vacinas apropriadas (NE-5; GR-D).³
- c) Do mesmo modo, todos os doentes deverão efectuar RX de tórax e prova com tuberculina. Em caso de prova tuberculínica negativa, esta deve ser repetida (reestimulação) no prazo de 7 a 15 dias. Em alternativa, poderão ser utilizados testes de quantificação de interferão (IGRA-TEST). Nos doentes imunossuprimidos com prova de tuberculina negativa, devem ser, sempre, realizados testes de quantificação de *interferon* (IGRA-TEST) (NE-5; GR-D).³
- d) Os doentes com neoplasia não tratada ou em progressão, doença linfoproliferativa, insuficiência cardíaca congestiva grave (NYHA III-IV/IV) ou doença neurológica desmielinizante, não devem receber terapêutica anti-TNF (NE-5; GR-D).⁴
- e) O tratamento anti-TNF só deverá ser iniciado e supervisionado por clínicos com experiência em diagnóstico, tratamento e seguimento de doentes com doença inflamatória do intestino, preferencialmente em unidades organizadas e dedicadas ao seu tratamento. É desencorajada a

- prescrição de anti-TNF por médicos com contacto esporádico com estes fármacos (NE-5; GR-D).²
- f) Para avaliar a actividade clínica do doente com DC deve ser privilegiado o uso de índices clínicos objectivos como o Índice de Actividade na doença de *Crohn* (CDAI) ou o índice de *Harvey-Bradshaw*.^{5,6} Estes, deverão ser maiores que 220 pontos (CDAI) e 6 pontos (*Harvey-Bradshaw*), definindo actividade moderada ou grave (NE-5; GR-D).
- g) Na doença fistulizante anal o Índice de Actividade de Doença Perianal (PDAI) deverá ser utilizado para sistematização e caracterização da doença.⁷ A RMN pélvica, bem como a ecoendoscopia, deverão ser utilizadas quando do diagnóstico e seguimento (8-10 semana). Aos 12 meses de terapêutica, a actividade clínica, inflamatória (biomarcadores), endoscópica e imagiológica deverá ser determinada para avaliação da necessidade de manutenção de terapêutica. Embora não exista um estudo consistente na doença anal, as recomendações já previstas para a interrupção da terapêutica biológica na doença luminal deverão ser consideradas na doença fistulizante peri-anal (NE-5; GR-D).²
- h) A actividade clínica e endoscópica em doentes com CU deve ser avaliada de acordo com a Classificação de Montreal, segundo critérios modificados de *Truelove e Witts* para a actividade clínica e o *score* endoscópico de *Mayo*, ou similar, na actividade endoscópica.^{8,9} Considera-se como actividade moderada a ocorrência de 4 ou mais dejectões por dia, com sangue, com sinais mínimos ou ausentes de toxicidade sistémica, definida pela frequência cardíaca (<ou=90 ppm), temperatura (<ou=37.8°C), Hb (>ou=10.5g/dl), VS (<ou= 30mm) ou PCR (<ou=30mg/L). Considera-se como actividade grave a ocorrência de 6 ou mais dejectões com sangue, na presença de um ou mais dos sinais de toxicidade sistémica citados. O *score* de *Mayo* ou similar, no seu componente clínico e endoscópico, pode constituir uma alternativa na avaliação da doença (NE-5; GR-D).¹⁰
- i) A troca de um agente biológico por outro, dentro da mesma classe, só deverá ser efectuada após esgotar todas as opções estratégicas para cada agente e excluir, em simultâneo, a presença de complicações como estenose, abscesso abdominal ou anal.¹¹ Se o doente estiver a efectuar infliximab, admite-se escalada terapêutica para 10mg/Kg ou antecipação para esquemas de 6/6 semanas.¹² Se o doente estiver a efectuar adalimumab, admite-se encurtar o intervalo terapêutico para uma frequência semanal (NE-5; GR-D).¹³ Esta escalada terapêutica deverá ser precedida pela exclusão de complicações (nomeadamente superinfecção por CMV ou *clostridium difficile*, ou neoplasia), confirmação da existência de lesões activas e discussão de alternativa cirúrgica, baseada na colectomia total com criação de bolsa ileo-anal (NE-5; GR-D).²
- j) Em doentes com muitos anos de evolução de uma colite ulcerosa mal controlada, apesar de terapêutica prolongada com azatioprina, é lícito discutir com o doente uma alternativa cirúrgica, baseada na realização de colectomia com criação de bolsa ileo-anal, antes de se propor terapêutica com infliximab, a qual deve permanecer a estratégia preferencial dada a morbidade imediata e tardia da cirurgia (NE 5, GR D).¹⁴

- k) No contexto de colite ulcerosa, a cirurgia (proctocolectomia total com anastomose ileo-anal e bolsa) deve ser realizada em centro cirúrgico com experiência (idealmente uma frequência de, pelo menos, 10 procedimentos anuais) (NE-5; GR-D).¹⁵
- l) O tratamento com infliximab e adalimumab na doença de *Crohn* e do infliximab na colite ulcerosa, em manutenção, só deverá ser equacionado se existir evidência de controlo da doença em termos sintomáticos e/ou de biomarcadores (NE-5; GR-D).¹⁶
- m) Em doentes com DII e algumas formas de manifestações extra-intestinais graves, refractárias à terapêutica convencional (corticosteróides e/ou imunossuppressores) pode estar indicada a utilização de anti-TNF em indução e manutenção (NE-2a; GR-B).¹⁷ Embora não exista um estudo consistente sobre interrupção da terapêutica biológica nas manifestações extra-intestinais, admite-se que esta possa ser considerada em situações de inactividade clínica, imagiológica ou de biomarcadores (NE-5; GR-D).

III – AVALIAÇÃO

- a) A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- b) A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde e da Administração Central do Sistema de Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- c) Enquanto não estiver concluída a parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma, os hospitais, ao abrigo do despacho n.º 17069/2011 do Secretário de Estado da Saúde, têm de monitorizar os seguintes indicadores de avaliação:
 - i. % de doentes com doença de *chron* ou colite ulcerosa com prescrição de infliximab ou adalimumab;
 - ii. % de doentes com doença de *chron* ou colite ulcerosa que realizaram cirurgia do intestino;
 - iii. custo médio da prescrição de infliximab ou adalimumab a doentes com doença de *chron* ou colite ulcerosa.

IV – FUNDAMENTAÇÃO

- a) Em casos seleccionados de doença de *Crohn* e de colite ulcerosa está justificado o uso de agentes anti-TNF, preferencialmente em combinação com imunomoduladores, no propósito de obter a remissão clínica da doença activa e manter a remissão sustentada livre de corticosteróides. Obter cicatrização das lesões da mucosa, prevenir a recidiva pós-operatória e minimizar a necessidade de cirurgia, constituem outros objectivos que justificam a sua utilização num contexto de melhoria da qualidade de vida dos doentes.
- b) Na Europa em geral e em Portugal, em particular, estão autorizados dois tipos de anticorpo anti-TNF na doença Inflamatória Intestinal: (1) o Infliximab, anticorpo monoclonal IgG1, quimérico, de administração endovenosa, administrado às 0, 2 e 6 semanas para impregnação e de 8-8 semanas para manutenção, na dose de 5 mg/Kg; (2) o Adalimumab, anticorpo

monoclonal IgG1, completamente humano, de administração sub-cutânea, administrado em fase de impregnação nas doses de 160, 80 e 40 mg de 2-2 semanas e, posteriormente, de 40 mg de 2-2 semanas para manutenção.

Na Doença de *Crohn*

- c) O ensaio clínico de consubstanciação do infliximab em regime de indução foi conduzido por *Targan et al* em 108 doentes com doença de *Crohn* (DC) com atividade moderada a grave (CDAI 220-400) refractários à terapêutica convencional.¹⁸ Os doentes efetuaram uma única infusão de 5mg/Kg, 10mg/kg, 20mg/Kg ou placebo. A resposta clínica foi definida com redução do CDAI em pelo menos 70 pontos à 4.ª semana. Dos doentes que receberam 5mg/Kg, 81% obtiveram resposta em comparação com 50% e 64% dos que efetuaram 10mg/Kg e 20 mg/Kg, respectivamente. O rácio para a remissão (RR - quociente entre doentes em remissão com 5mg/Kg e doentes tratados com placebo) foi de 12,04. O adalimumab foi avaliado em indução no estudo *CLASSIC I*. Os doentes foram aleatorizados em um de três regimes (40mg/20mg, 80mg/40mg, 160/80mg) ou placebo. Incluíram-se 299 doentes com DC moderada a grave que não tinham efectuado anti-TNF previamente. A remissão foi atingida em 18%, 24%, 36% e em 12% dos doentes tratados, respectivamente com os diferentes esquemas de indução e placebo. O RR para o adalimumab em esquema de 160/80 foi de 2.92. Salienta-se que só neste regime de indução a remissão foi estatisticamente superior ao placebo.¹⁹
- d) O adalimumab foi, também, avaliado em indução (160mg/80mg) e comparado com o placebo em doentes com DC, que não toleraram ou que persistiam com sintomas, apesar de efetuarem anti-TNF (*GAIN Study*). Foram incluídos 301 doentes, 31% dos doentes em adalimumab e 7% em placebo atingiram a remissão à quarta semana com RR de 2.96.¹¹
- e) A manutenção da terapêutica biológica com infliximab foi documentada no *ACCENT I*. Foram incluídos 573 doentes com um índice de atividade de, pelo menos, 220 e que receberam infliximab na dose de 5mg/Kg e que à 2 semana foram aleatorizados em três grupos: placebo (2,6 e de 8 em 8 semanas), infliximab 5mg/kg (2,6 e de 8/8 semanas) e infliximab 5mg/Kg à semana 0, 2 e 6 e depois 10mg/Kg de 8/8 semanas. À 30ª semana 21% dos doentes tratados com placebo, 39% e 45% dos que receberam infliximab 5 e 10 mg/Kg, respectivamente, estavam em remissão clínica. À semana 54 o RR foi de 2.08.²⁰
- f) O estudo *CHARM* avaliou a eficácia do adalimumab em manutenção em regime de “*open-label*” após indução (80/40 mg) e estratificação à segunda semana. Foram incluídos 778 doentes. A proporção de doentes em remissão foi de 40%, 47% e 17% para os grupos adalimumab de 2/2 semanas, semanal e placebo, respectivamente, à 26ª semana e de 36%, 41% e 12% à 56ª semana. O RR à semana 56 para o grupo adalimumab de 2/2 semanas, foi de 3.06 e, para os doentes tratados semanalmente, foi de 3.52.²¹
- g) Em 945 doentes com doença de *Crohn* e índice de *Harvey-Bradshaw* ≥ 7 , que foram tratados com adalimumab na dose de 160/80mg (0/2 semanas) seguidos de adalimumab 40mg cada

- duas semanas, 497 doentes apresentavam manifestações extra-intestinais. À semana 20, 51% dos doentes apresentavam franca melhoria.¹⁷
- h) O estudo *SONIC* avaliou a eficácia do infliximab em monoterapia e em terapêutica combinada com azatioprina e comparou-a com a azatioprina em monoterapia, em 508 doentes com atividade moderada a grave e que não tinham efectuado imunossuppressores ou terapêutica biológica. Os doentes receberam azatioprina na dose de 2,5mg/Kg, com ou sem infliximab (5mg/Kg). À 26ª semana 56,8% dos doentes em terapêutica combinada estavam em remissão clínica, livre de corticosteróides em comparação com 44% dos que receberam infliximab em monoterapia e 30% dos que só efectuaram azatioprina. À mesma semana, a proporção de cicatrização da mucosa, para os mesmos grupos, foi de 43,9%, 30% e 16% .²²
- i) O estudo de indução da doença penetrante anal e abdominal foi efectuado em 94 doentes estratificados em três grupos: placebo, infliximab 5g/Kg (0,2 e 6 semanas) e infliximab 10mg/Kg (0,2 e 6 semanas). O objectivo principal foi a redução de, pelo menos, em 50% do numero de fistulas em drenagem. Dos doentes tratados com infliximab a 5mg/Kg e 10mg/Kg, respectivamente, houve redução do debito das fistulas em 68% e 56% respectivamente, em comparação com 26% dos que efetuaram placebo. A diferença entre o infliximab a 5mg/Kg e o placebo foi de 0.42.²³
- j) O *ACCENT II* foi efectuado em 306 doentes que receberam infliximab 5mg/Kg em indução para doença penetrante e, posteriormente, foram aleatorizados à 14 semana em regime de manutenção com placebo ou infliximab 5mg/Kg. O tempo médio de perda resposta foi significativamente superior nos que efectuaram infliximab (40 semanas Vs 14; p<0.001).²⁴
- k) A terapêutica combinada médica e cirúrgica foi documentada por *Regueiro et al*, tendo evidenciado em 32 doentes que a terapêutica combinada se acompanhou de melhor resposta (100% vs. 82.6%, p = 0.014), menor taxa de recorrência (44% vs. 79%, p = 0.001) e maior tempo de recorrência (13.5 meses vs. 3.6 meses, p = 0.0001).²⁵
- l) Doentes tratados durante, pelo menos, um ano com infliximab e um anti-metabolito e em remissão livre de corticosteróides durante, pelo menos, 6 meses, com um tempo de seguimento médio de 28 meses, a recaída ao primeiro ano foi de 43.9%. Em análise multivariada foram factores de risco: sexo masculino, ausência de ressecção intestinal, numero de leucócitos superior a 6×10^9 , valores de proteína C reativa superiores a 5 mg/L, calprotectina fecal $\geq 300 \mu\text{g/g}$, valores de Hg < 14,5 g/L. Doentes com menos de 2 factores de risco têm uma probabilidade de recidiva de 15%.²⁶
- m) Vinte e quatro doentes com DC, que foram submetidos a recessão ileocolica, receberam infliximab (5mg/Kg) administrado nas primeiras 4 semanas após cirurgia. A recorrência endoscópica ao 1 ano foi significativamente inferior nos doentes tratados com infliximab (9% infliximab vs 84,6% para o grupo placebo). A recorrência histológica foi, também, significativamente menor no grupo tratado com infliximab, quando comparado com o placebo (27,3% Vs 84,6%).²⁷

Na Colite Ulcerosa

- n) Os ensaios ACT 1 e ACT 2, duplamente cegos, controlados com placebo, demonstraram que o infliximab, de 8-8 semanas, é eficaz na manutenção da resposta e remissão clínicas às semanas 30 (53 e 32%) e 54 (45 e 42%, respectivamente), nos doentes com colite ulcerosa com actividade moderada ou grave, com resposta e remissão inicial às 8 semanas (depois de 3 infusões iniciais de 5 ou 10 mg/Kg, às semanas 0, 2 e 6, sem benefício para a dose maior), assim como de induzir cicatrização da mucosa.
- o) Incluem-se, neste grupo, os doentes que tendo formas graves de colite ulcerosa, refractárias a doses máximas de mesalazina oral e tópica e aos corticosteroides orais em dose ideal (40-60 mg/d de prednisolona), mantenham actividade clínica, sem toxicidade sistémica e, como tal, sem necessidade de internamento urgente.²⁸ Apesar de não ter sido avaliada, de forma controlada, uma estratégia de duplicação da dose de infliximab (10 mg/kg) ou de encurtamento das administrações para 6-6 semanas, permite recuperar eficácia clínica nalguns doentes respondedores, em quem ocorreu falência da resposta. A extensão dos mesmos estudos, aos 3 anos, para os doentes respondedores, confirmou a sua eficácia e tolerância.²⁹
- p) O estudo *UC SUCCESS* demonstrou, de forma aleatorizada, duplamente cega e controlada, em doentes virgens de terapêutica biológica com colite ulcerosa moderada a grave, que falharam corticosteroides e eram virgens ou tinham suspenso azatioprina há mais de 3 meses, que às 16 semanas, uma maior proporção de doentes em terapêutica com IFX e azatioprina estavam em remissão livre de corticosteroides, em relação aos doentes medicados com infliximab e em relação aos doentes medicados com azatioprina, com diferença estatisticamente significativa. Em relação à resposta clínica e a cicatrização da mucosa, ambas as estratégias que envolviam o IFX eram superiores à azatioprina isolada, sem que se demonstrasse diferença, estatisticamente significativa, da estratégia de dupla imunossupressão sobre o IFX isolado.³⁰
- q) Em doentes com colite ulcerosa grave e toxicidade sistémica a ciclosporina endovenosa revelou-se eficaz em evitar colectomia na fase aguda, em 82% de doentes com colite ulcerosa refractária aos corticosteroides, num ensaio duplamente cego, controlado com placebo.³¹ Estes resultados foram reproduzidos em diversos outros estudos abertos e em, pelo menos, mais um ensaio controlado.³¹ O infliximab em dose única (5 mg/Kg) revelou-se, igualmente, eficaz num ensaio duplamente cego, controlado com placebo, em doentes com colite fulminante (ao 3º dia) ou grave (6º-8º dias): 47% de colectomias vs 69% placebo.³²
- r) Com o intuito de esclarecer a dúvida sobre qual dos dois fármacos deve ser utilizado como terapêutica médica de segunda linha na colite ulcerosa grave com toxicidade sistémica, após refractariedade aos corticosteroides, realizou-se o estudo *CYSIF* : ensaio aleatorizado aberto, que revelou que a falência terapêutica (definida como ausência de resposta clínica ao 7º dia; recidiva entre o 7º e o 98º dia; suspensão por efeito adverso grave; ausência de remissão livre de corticosteroides; colectomia ou morte) para a ciclosporina (60%) não era inferior, aos 3

meses, à do infliximab (54%) neste contexto clínico. A resposta aos 7 dias foi virtualmente igual entre os dois fármacos (85%), tal como a taxa de colectomias (18% vs 21%).^{33,34}

V – APOIO CIENTÍFICO

- A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- Luís Correia, Paulo Fidalgo (coordenação científica), António Faria Vaz (coordenação executiva), Fernando Magro, Francisco Portela, Paula Lago.
- Como nível de evidência para classificar as afirmações que sustentam a presente Norma, utilizou-se a classificação de *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*.¹
- A presente Norma foi visada pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas.
- A versão de teste da presente Norma vai ser submetida à audição das sociedades científicas.
- Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- Durante o período de audição só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio disponível no site desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesse.

SIGLAS/ACRÓNIMOS

| Sigla/Acrónimo | Designação |
|----------------|---|
| anti-TNF | anticorpos anti-Factor Necrose Tumoral |
| CDAI | Índice de Actividade na Doença de Crohn |
| CMV | Citomegalovirus |
| CU | Colite Ulcerosa |
| DC | Doença de Crohn |
| IFX | Infliximab |
| GR | Grau de Recomendação |
| NE | Nível de Evidência |
| PCR | Proteína C Reactiva |
| PDAI | Índice de Actividade de Doença Perianal |
| RMN | Ressonância Magnética Nuclear |
| RR | Rácio de remissão |
| RX | Radiografia |
| VEB | Vírus Epstein Barr |
| VIH | Vírus da Imunodeficiência Adquirida |

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anonymous, Centre for Evidence Based Medicine, Oxford. Levels of evidence and grades of recommendation. [http:// www.cebm.net/levels_of_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).
2. A. Dignass .,1, G. Van Assche.,1, J.O. Lindsay, M. Lémann, J. Söderholm, J.F. Colombel, S. Danese, A. D'Hoore, M. Gassull, F. Gomollón, D.W. Hommes, P. Michetti, C. O'Morain, T. Öresland, A. Windsor, E.F. Stange, S.P.L. Travis for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* (2010) 4, 28–62.
3. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, Domènech E, Eliakim R, Eser A, Frater J, Gassull M, Giladi M, Kaser A, Lémann M, Moreels T, Moschen A, Pollok R, Reinisch W, Schunter M, Stange EF, Tilg H, Van Assche G, Vigeat N, Vucelic B, Walsh A, Weiss G, Yazdanpanah Y, Zabana Y, Travis SPL, Colombel J F on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2009 Jun;3(2):47-91.
4. Lin J, Ziring D, Desai S et al. TNF alpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. *Clin Immunol* 2008; 126: 13-30
5. Best WR, Beckett JM, Singleton JW. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70:439–444.
6. Harvey RF, Bradshaw MJ. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet*. 1980;1:514.
7. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20:27–32.
8. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Towards an integrated clinical, molecular, and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (suppl A): 5-36.
9. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955;2:1041–1048.
10. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625–1629.
11. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829–838.
12. Rutgeerts P, van Assche G, Vermer S, Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004, 126: 1593-610.
13. Colombel JJ-F, Sandborn WJW, Rutgeerts PP, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132:52–65.
14. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009;137(4):1250– 1260; quiz 1520.
15. Tekkis PP, Fazio VW, Lavery IC, et al. Evaluation of the learning curve in ileal pouch-anal anastomosis surgery. *Ann Surg* 2005; 241: 262-8.
16. Travis SPL, Stange EF, Léman M, et al. European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: current management.. *J Crohn's Col* 2008; 2: 24-62.
17. Löfberg R, Louis EV, Reinisch W, Robinson AM, Kron M, Camez A, and Pollack PF. Adalimumab Produces Clinical Remission and Reduces Extraintestinal Manifestations in Crohn's Disease: Results from CARE. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1–9.

18. Targan SR, Hanauer SB, Van Devente SJH, Mayer L, Present DH, Braakma T, Dewoody KL, SCHAIBLE TF, and Rutgeerts PJ, for the Crohn's disease CA2 study group. A short-term study of chimeric monoclonal antibody CA2 to tumor necrosis factor alfa for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
19. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh D, Panaccione R, Wolf D, and Pollack P. Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody (Adalimumab) in Crohn's Disease: the CLASSIC-I Trial. *GASTROENTEROLOGY* 2006;130:323-333.
20. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P, and the ACCENT I Study Group*. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *THE LANCET* • Vol 359 • May 4, 2002.
21. Colombel JJ-F, Sandborn WJW, Rutgeerts PP, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132:52-65.
22. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, and Rutgeerts P, for the SONIC Study Group*. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95.
23. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, Dewoody KL, Schaible TF, and SANDER Van Deventer SJH. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
24. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
25. Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:98-103.
26. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Porcher R, Painteaud G, Piver E, Colombel JF, Leman M. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on anti-metabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142: 63-70.
27. Regueiro M, Schraut WH, Baidoo L, et al. Two year follow-up of patients enrolled in the randomized controlled trial (RCT) of infliximab (IFX) for prevention of recurrent Crohn's disease (CD) [abstract]. *Gastroenterology* 2009;136(Suppl1):A-522.
28. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
29. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Blank M, Lang Y, Johanns J, Colombel JF, Present D, Sands BE. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: The ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Apr 11. doi: 10.1002/ibd.21697. [Epub ahead of print].
30. Panaccione S, Ghosh S, Middleton J, R.M. Velazquez, I., Khalif, L, Flint, H.J. van Hoogstraten, H, Zheng, S, Danese, P, Rutgeerts. Infliximab, azathioprine, or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: The UC SUCCESS trial. *Crohns Colitis*. 2011 Feb;5(1):S8.
31. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-1845.
32. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoore A, Penninckx F, Rutgeerts P. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1025-31.
33. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.

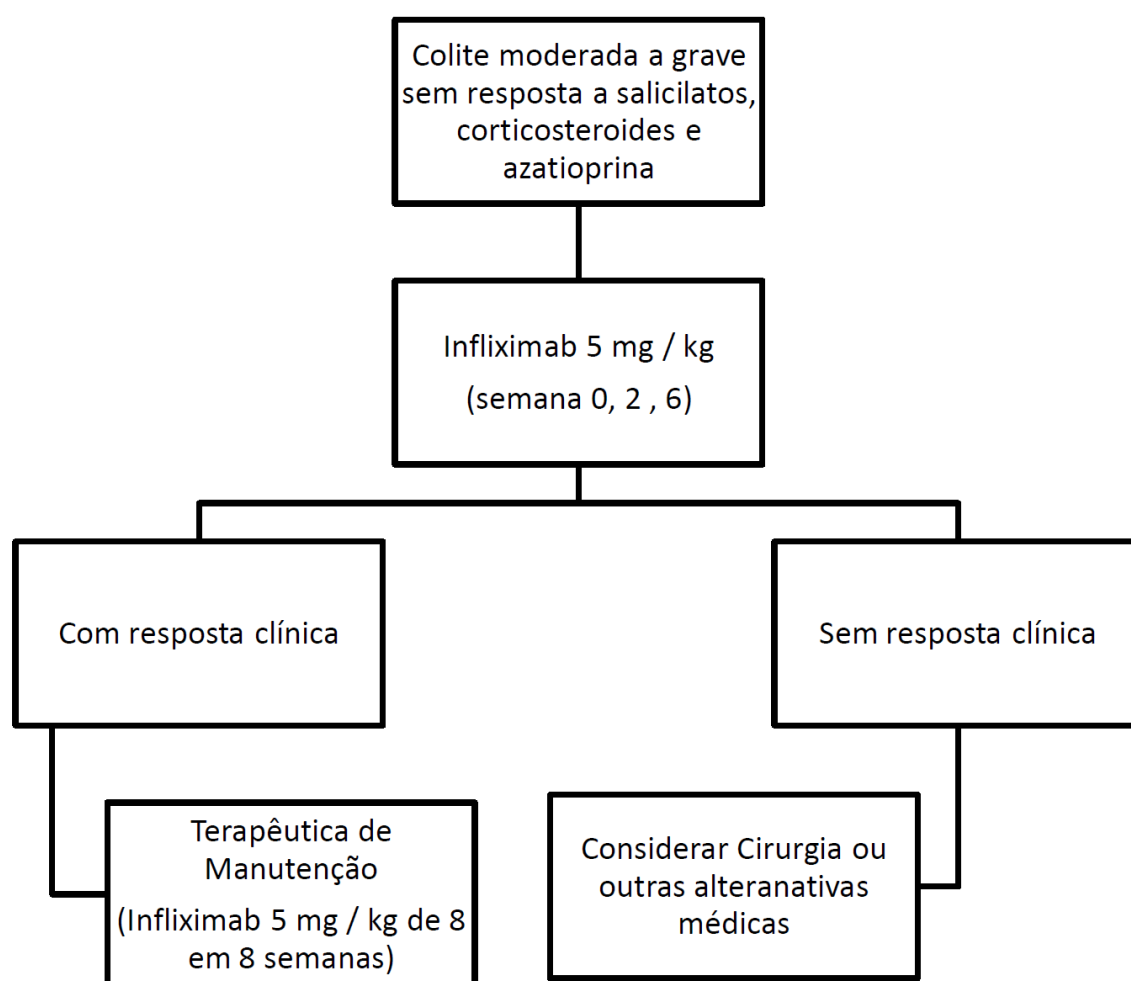
34. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin and infliximab for acute severe colitis failing intravenous steroids: a randomized controlled trial. *J Crohns Colitis* 2011;5:S8.
35. Winship DH, Summers RW, Sinmgleton JW et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: study design and conduct of the study. *Gastroenterology* 1979;77:829-842.
36. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-963
37. Sutherland LR, Martin F, GreerS et al. 5- Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 1894-1898
38. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut* 2006; 55: 749-753

Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

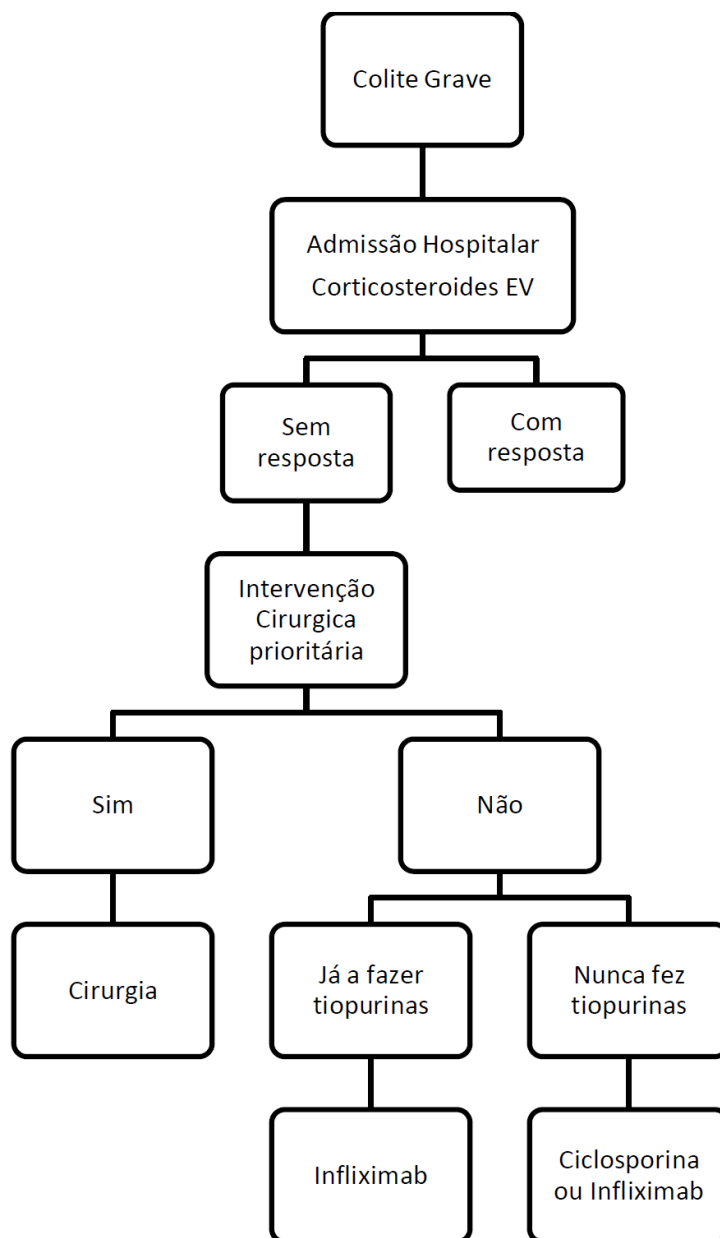
ANEXOS

Anexo I: Algoritmos clínicos/árvores de decisão

Colite Ulcerosa moderada a grave sem toxicidade sistémica



Colite Ulcerosa Grave e toxicidade sistémica



Anexo II: Quadros, tabelas e gráficos

Tabela 1 - Índice de atividade da doença de Crohn (CDAI)^{5,35}

| Variável n.º | Descrição das variáveis | Fator Multiplicador | Subtotal |
|--------------|---|---------------------|----------|
| 1 | Média do número de dejetões líquidos ou pastosos, por dia, nos últimos 7 dias | X 2 | |
| 2 | Dor abdominal (nos últimos 7 dias) Nenhuma = 0 Leve = 1 Moderada = 2 Severa = 3 | X 5 | |
| 3 | Sensação de bem-estar (nos últimos 7 dias) Boa = 0 Desconfortável = 1 Mal = 2 Péssimo = 3 Terrível = 4 | X 7 | |
| 4 | Número de complicações 1-Artrite/artralgia 2-Irite/uveíte 3- Eritema nodoso ou pioderma gangrenoso ou estomatite aftosa 4-Fissura ou fístula ou abscesso anal 5-Febre > 37,8°C | X 20 | |
| 5 | Uso de difenoxilato ou loperamida Não = 0 Sim = 1 | X 30 | |
| 6 | Massa abdominal Não = 0 Duvidosa = 1 Definitiva = 5 | X10 | |
| 7 | Hematócrito Homens: (47-HTC %) Mulheres: (42-HTC%) | X 6 | |
| 8 | Peso (1 – (peso actual / peso habitual) x 100) (o resultado deve ser somado ou diminuído ao restante de acordo com sinal) | X 1 | |
| ..Total: | | | |

Doença em remissão: CDAI < 150; Doença com atividade ligeira: CDAI ≥ 150 < 220; Doença com atividade moderada: CDAI ≥ 220 < 450; Doença com atividade grave: CDAI ≥ 450

| Tabela 2- Índice de <i>Harvey Bradshaw</i> (HBI)-para a DC ⁶ | | |
|---|---|-------|
| Variáveis n.º | Descrição das variáveis | Total |
| 1 | Sensação de bem-estar (nas últimas 24 horas) Muito boa= 0 Ligeiramente abaixo da média= 1 Má = 2 Muito má = 3 Péssima = 4 | |
| 2 | Dor abdominal (nas últimas 24 horas) Ausente = 0 Ligeira= 1 Moderada = 2 Severa = 3 | |
| 3 | Número de dejeções líquidas , (nas últimas 24 horas) | |
| 4 | Massa abdominal Ausente = 0 Duvidosa = 1 Presente= 2 Presente e dolorosa= 3 | |
| 5 | Complicações Artralgia, uveíte, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, estomatite aftosa, fissura anal, nova fístula, abscesso (1 ponto cada) | |

Doença em remissão: HBI < 4;

Doença com atividade ligeira HBI 4-5;

Doença com atividade moderada. HBI >5 ≤ 8;

Doença com atividade grave: HBI ≥ 9

Tabela 3 – Score de *Rutgeerts* (Score endoscópico para avaliação da recorrência pós-cirúrgica da DC: após resseção ileal ou ileo-cólica).³⁶

| Variáveis | score |
|--|-------|
| 1- Sem lesões no íleon distal | 0 |
| 2- Até 5 lesões aftóides | 1 |
| 3- > 5 lesões aftóides com mucosa normal entre as lesões, ou áreas poupadas de lesões maiores ou lesões confinadas à anastomose ileo-cólica (< 1 cm de extensão) | 2 |
| 4- Ileíte aftosa difusa com mucosa difusamente inflamada | 3 |
| 5- Inflamação difusa com úlceras grandes, nódulos e / ou estenoses | 4 |

Tabela 4- Índice de atividade da Doença de Crohn perianal (PDAI).⁷

| Variáveis | Scores | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1-Supuração | ausente | mínima/ mucosa | mucosa moderada ou purulenta | abundante | <i>soiling</i> fecal |
| 2- Dor/restricção da atividade | sem restricção | desconforto mínimo, sem restricção | desconforto moderado, alguma limitação da atividade | desconforto marcado e limitação acentuada da atividade | dor severa, limitação severa |
| 3- Restricção da atividade sexual | sem restricção | restricção ligeira | restricção moderada | restricção marcada | restricção completa |
| 4- Tipo de doença perianal | sem doença perianal / mariscas | fissura anal / úlcera | < 3 fístulas anais | ≥ 3 fístulas anais | úlceras anais profundas ou fístulas associadas a alterações cutâneas significativas |
| 5-Grau de induração | sem induração | induração mínima | induração moderada | induração substancial | flutuação / abcesso |

| Tabela 5 – Classificação de Truelove e Witts para a Colite Ulcerosa⁹ | | |
|--|----------|----------|
| Score | | |
| Variáveis | Ligeira | Severa |
| Nº de dejetões /dia | <4 | > 6 |
| Sangue nas fezes | ± | +++ |
| Temperatura | Normal | >37,5°C |
| Frequência cardíaca (batimentos/min) | Normal | >90 |
| Hemoglobina (g/dl) | >10 g/dl | <10 g/dl |
| Velocidade de sedimentação (mm/h) | <30 | >30 |
| Doença moderada: intermédia entre a ligeira e grave | | |

| Tabela 6: Score de Mayo para avaliação da atividade da Colite ulcerosa ^{10,37} | |
|---|--------|
| | Pontos |
| 1.Frequência das dejeções | |
| - Número habitual de dejeções dia, para o doente |0 |
| - Uma a duas dejeções a mais que o habitual |1 |
| - Três a quatro dejeções a mais que o habitual |2 |
| - Cinco ou mais dejeções a mais que o habitual |3 |
| Subscore de 0 a 3 | |
| 2. Hemorragia rectal | |
| - Ausência de hemorragia |0 |
| - Raios de sangue nas fezes em menos do que a metade das dejeções |1 |
| - Sangue vivo com as fezes na maioria das dejeções |2 |
| - Dejeções apenas de sangue |3 |
| Subscore de 0 a 3 | |
| 3- Achados endoscópicos | |
| - Ausência de doença ou doença inativa |0 |
| - Diminuição do padrão vascular, leve friabilidade e eritema |1 |
| - Perda do padrão vascular, marcada friabilidade, erosões |2 |
| - Hemorragia espontânea, ulcerações |3 |
| Subscore de 0 a 3 | |
| 4- Avaliação médica global | |
| - Normal |0 |
| - Doença leve |1 |
| - Doença moderada |2 |
| - Doença grave |3 |
| Subscore de 0 a 3 | |
| O Score de Mayo é a soma dos 4 subscores totalizando um máximo de 12 pontos | |

| Tabela 7- Classificação de Montreal da Doença de Crohn ^{10,38} | | | |
|--|------|---------------------------------|------------------|
| Idade de diagnóstico (A) | A1 | ≤ 16 anos | |
| | A2 | 17-40anos | |
| | A3 | > 40 anos | |
| Localização (L) | L1 | Íleon terminal | L1+L4 |
| | L2 | Cólon | L2+L4 |
| | L3 | Íleo-cólon | L3+L4 |
| | L4* | Trato gastrointestinal superior | ----- |
| Comportamento (B) | B1** | Não estenosante/ não penetrante | B1p [#] |
| | B2 | Estenosante | B2p |
| | B3 | Penetrante | B3p |

*O modificador do trato gastrointestinal superior (L4) permite a co-classificação da localização L4 com L1 a L3
[#] Modificador da doença perianal (p), acrescentado a B1-B3, se doença perianal concomitante
^{**} A categoria B1 deve ser considerada provisória até ter decorrido um período pré-definido de tempo desde o diagnóstico da doença (geralmente 5 anos)

| Tabela 8 – Classificação de Montreal da extensão da Colite Ulcerosa | |
|--|--|
| Extensão | Anatomia |
| E1 – proctite ulcerosa | envolvimento limitado ao recto (a extensão proximal da inflamação é distal à junção rectosigmoideia) |
| E2 – colite ulcerosa distal | envolvimento limitado à mucosa colo-rectal distal ao ângulo esplénico |
| E3 – colite extensa/ pancolite | envolvimento estendendo-se á mucosa colo-rectal proximalmente ao ângulo esplénico |

| Tabela 9 – Classificação de Montreal da severidade da Colite Ulcerosa | |
|--|---|
| Severidade | Definição |
| S0 – remissão clínica | Assintomático |
| S1 – colite ulcerosa ligeira | ≤ 4 dejetções dia (com ou sem sangue), ausência de sintomas gerais e marcadores inflamatórios normais |
| S2 – colite ulcerosa moderada | > 4 dejetções dia mas com sinais mínimos de toxicidade sistémica |
| S3 – colite ulcerosa grave | ≥ 6 dejetções dia, com sangue, frequência cardíaca ≥ 90 pp/min, temperatura ≥ 37,5°C, hemoglobina ≤ 10,5 g/dl, e VS ≥ 30 mm/h |