

BMJ Best Practice

Doença de Crohn

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Prevenção	7
Prevenção secundária	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	17
Critérios de diagnóstico	20
Tratamento	22
Abordagem passo a passo do tratamento	22
Visão geral do tratamento	35
Opções de tratamento	40
Novidades	83
Acompanhamento	85
Recomendações	85
Complicações	87
Prognóstico	92
Diretrizes	93
Diretrizes de diagnóstico	93
Diretrizes de tratamento	94
Recursos online	96
Referências	97
Imagens	112
Aviso legal	120

Resumo

- ◇ Os sintomas geralmente presentes incluem diarreia crônica, perda de peso e dor abdominal no quadrante inferior direito simulando apendicite aguda.
- ◇ O diagnóstico é confirmado por colonoscopia com ileoscopia e biópsia do tecido.
- ◇ O apoio de um especialista é necessário desde o momento do diagnóstico, pois os esquemas de tratamento requerem monitoramento frequente da resposta clínica, conhecimento dos efeitos colaterais comuns e experiência no manejo de possíveis eventos adversos graves.
- ◇ Os objetivos gerais do tratamento são induzir e manter a remissão, além de prevenir recidiva ou recorrência.
- ◇ Complicações incluem envolvimento extraintestinal, obstrução intestinal, formação de abscesso, seios e fístulas.

Definição

A doença de Crohn (DC) é um distúrbio de etiologia desconhecida caracterizado por inflamação transmural do trato gastrointestinal. A DC pode envolver alguma ou todas as partes do trato gastrointestinal como um todo, desde a boca até a área perianal, embora geralmente seja observada nas regiões perianal e íleo terminal. Diferentemente da colite ulcerativa, a DC é caracterizada por lesões descontínuas e segmentares (skip lesions, onde a mucosa normal do intestino é encontrada entre áreas doentes). A inflamação transmural muitas vezes causa fibrose, resultando em obstrução intestinal. A inflamação também pode resultar em perfuração dos tratos sinusais e posterior penetração na serosa, causando perfurações e fístulas.[1] [2]

Epidemiologia

A incidência de DC na América do Norte é superior a 0.3%.[8] Estima-se que existam cerca de 3 milhões de adultos afetados por doença inflamatória intestinal (CD ou colite ulcerativa) nos EUA.[9]

Um estudo de 20 centros europeus, financiado pela European Commission, mostrou que a incidência geral por 100,000 em idades de 15 a 64 anos (padronizado para idade e sexo) da DC era de 5.6. As taxas de DC em centros no norte foram 80% maiores que no sul (proporção da taxa [RR] = 1.8). Para DC, a incidência mais alta relatada foi em Maastricht (na Holanda; 9.2) e em Amiens (noroeste da França; 9.2). A incidência mais baixa de DC foi em Ioannina (noroeste da Grécia; 0.9).[10]

A incidência mais alta de DC ocorre em climas do norte e em países desenvolvidos, e a mais baixa, em climas do sul e áreas menos desenvolvidas. A incidência e a prevalência parecem ser menores na Ásia, Japão e América do Sul. Um aumento da incidência de DC foi consistentemente observado durante os últimos 60 anos, embora esteja agora se estabilizando nos países ocidentais.[8] [11] A incidência agora é aproximadamente equivalente à incidência de colite ulcerativa na América do Norte e Europa.[1] [12]

A idade pico de início ocorre entre 15 e 40 anos, e há um segundo pico, menor, entre 60 e 80 anos. A DC é igualmente prevalente entre homens e mulheres. Ela é mais comum em pessoas brancas e em judeus asquenazes. Alguns estudos mostraram maior prevalência entre fumantes.[1] [13]

Etiologia

A etiologia da doença de Crohn (DC) permanece indefinida, com vários estudos sugerindo que fatores genéticos e ambientais estejam envolvidos.

1. Fatores genéticos[14]

- Estudos de associação genômica ampla identificaram mais de 71 diferentes loci de susceptibilidade genética, com as associações mais fortes sendo entre o CARD15 (família de domínio de recrutamento de caspase, membro 15), que codifica a proteína de reconhecimento de patógenos NOD2 (domínio de oligomerização de ligação de nucleotídeos contendo 2) e outros loci, como o locus IBD5, o gene da autofagia ATG16L1 (ATG16 autophagy 16-like 1) e o receptor da interleucina 23.[15] [16] [17] O genótipo também pode influenciar a distribuição da DC.[18]
- No entanto, pesquisas sugerem que indicativos genéticos vitais foram descartados, sendo que todos os genes identificados até o momento são responsáveis por <20% do risco hereditário total de DC.

Isso é corroborado pelo fato de que os loci associados à doença parecem ter baixa penetrância e uma frequência relativamente alta na população geral.[19]

2. Fatores ambientais

- Inclui: tabagismo, pílula contraceptiva oral, dieta com alto teor de açúcar refinado, deficiências nutricionais (especialmente zinco) e agentes infecciosos (vírus do sarampo e uma possível associação ao *Mycobacterium avium paratuberculosis*).[20] [21] [22]
- Alguns estudos indicaram uma possível função de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) no desenvolvimento da DC.[23] [24]
- Também foi sugerida uma correlação entre gastroenterite aguda e o risco subsequente de DC.[25]

Fisiopatologia

Teorias atuais sobre a fisiopatologia da doença de Crohn (DC) indicam que fatores infecciosos, imunológicos, ambientais, alimentares e psicossociais desempenham um papel em uma pessoa suscetível genética e imunologicamente.[14] [20] [21] [25] [26] [27]

A lesão inicial começa como um infiltrado inflamatório ao redor das criptas intestinais que, subsequentemente, evolui para ulceração da mucosa superficial. A inflamação evolui comprometendo camadas mais profundas e forma granulomas não caseosos. Esses granulomas afetam todas as camadas da parede intestinal e os linfonodos mesentéricos e regionais. O achado desses granulomas é altamente sugestivo da DC, embora sua ausência não descarte o diagnóstico.[28] [29]

Dentre os achados endoscópicos iniciais estão hiperemia e edema da mucosa inflamada. Evolui para úlceras profundas distintas localizadas em direção transversal e longitudinal, criando um aspecto pavimentoso. Essas lesões são separadas por áreas saudáveis conhecidas como lesões descontínuas e segmentares (skip lesions).[4]

[Fig-1]

[Fig-2]

A inflamação transmural aguda resulta em obstrução intestinal devido a edema de mucosa associado a espasmo. A inflamação transmural crônica torna a parede do intestino espessa e causa cicatrização, estreitamento luminal e formação de estenose. Isso pode causar fistulização, formação de tratos sinusais, perfuração e/ou formação de abscesso. A inflamação crônica também danifica a mucosa intestinal, resultando em baixa capacidade absorptiva. Isso pode causar desnutrição, desidratação e deficiências de vitaminas e nutrientes. O envolvimento do íleo terminal interfere na absorção do ácido biliar, que causa esteatorreia, deficiência de vitamina lipossolúvel e formação de cálculos biliares.[30] O excesso de gordura nas fezes liga-se ao cálcio, aumentando a absorção de oxalato e predispondo à formação de nefrolitíase de oxalato.[1] [4] [26] [31] [32] [33]

Além das manifestações relacionadas ao trato gastrointestinal, a DC pode envolver vários órgãos e sistemas extraintestinais, inclusive pele, articulações, boca, olhos, fígado e ductos biliares. Alguns desses distúrbios têm mecanismos autoimunes.[4] [5]

Classificação

Classificação de Viena da doença de Crohn (DC)[3]

Classifica pacientes com DC em 24 subgrupos. Utilizada principalmente para fins de pesquisa.

1. Idade no diagnóstico - primeira vez em que o diagnóstico é estabelecido definitivamente por radiologia, endoscopia, patologia ou cirurgia.
 - A1 <40 anos de idade.
 - A2 40 anos de idade ou mais.
2. Localização - extensão máxima do envolvimento da doença em qualquer momento antes da primeira ressecção. Com envolvimento mínimo de um local, trata-se de lesão aftosa ou ulceração. É necessário um exame do intestino delgado e do intestino grosso para classificação.
 - L1 - íleo terminal - limitado ao íleo terminal, com ou sem acometimento de ceco.
 - L2 - cólon - qualquer localização no cólon entre o ceco e o reto, sem envolvimento do intestino delgado ou do trato gastrointestinal superior.
 - L3 - ileocolônica - doença do íleo e de qualquer localização entre o cólon ascendente e o reto.
 - L4 - trato gastrointestinal superior - qualquer doença proximal ao íleo terminal (excluindo a boca), independentemente de envolvimento adicional do íleo terminal ou do cólon.
3. Comportamento
 - B1 - sem estenose, não penetrante.
 - B2 - estenose - estreitamento luminal constante demonstrado por métodos radiológicos, endoscópicos ou cirúrgico-patológicos, com dilatação pré-estenótica ou sinais/sintomas obstrutivos, sem presença de doença penetrante, em qualquer momento na evolução da doença.
 - B3 - penetrante - ocorrência de fístulas intra-abdominais ou perianais, massas inflamatórias e/ou abscessos em qualquer momento na evolução da doença. Úlceras perianais estão incluídas. Complicações intra-abdominais pós-operatórias e acrocórdons estão descartadas.

Prevenção secundária

O abandono do hábito de fumar é a única modificação do estilo de vida que mostrou ter um efeito na prevenção da recorrência na DC.

Embora não haja consenso sobre as diretrizes para rastreamento de câncer colorretal em pacientes com DC, é amplamente aceito realizar colonoscopia de vigilância a cada 1 a 2 anos, começando 8 anos depois do estabelecimento do diagnóstico de pancolite e após 15 anos no caso de colite no lado esquerdo.^[198]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem branco de 25 anos de idade consulta o clínico geral com dor abdominal do tipo cólica por 2 dias. Ele relata evacuação diarreica e perda de 6.8 kg ao longo de um período de 3 meses. Ele também relata aumento da fadiga. Ao exame físico, sua temperatura é de 37.6 °C (99.6 °F). Outros sinais vitais estão nos limites normais. O abdome está flácido com ruídos hidroaéreos normais e sensibilidade moderada no quadrante inferior direito, sem defesa ou rigidez. O exame retal está normal e o exame de fezes é positivo para guáico. O restante do exame físico não apresenta nada digno de nota.

Caso clínico #2

Uma menina de 16 anos apresenta-se ao atendimento de emergência com dor perianal e secreção. Ela relata uma história de 2 anos de diarreia hemorrágica intermitente com sintomas noturnos. No exame físico, ela está apirética, com sinais vitais normais. O abdome está flácido e levemente sensível à palpação no quadrante inferior esquerdo. É difícil realizar o exame retal em razão da dor, mas uma área de edema eritematoso é visível perto da margem anal, excretando secreção purulenta do ápice. Vários acrocórdons anais também estão presentes.

Outras apresentações

As apresentações atípicas dependem dos locais de inflamação e de manifestações extraintestinais: musculoesquelética (artrite, polimiosite); cutânea (fissuras, fístulas, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, "doença de Crohn [DC] metastática"); hepatobiliar (colangite esclerosante primária, carcinoma do ducto biliar, hepatite autoimune, pericolangite, cálculos biliares); pancreática (pancreatite aguda); ocular (uveíte, episclerite, escleromalácia, úlceras de córnea, doença vascular da retina); sanguínea (anemia, trombocitopenia secundária à inflamação, púrpura trombocitopênica); renal (cálculos urinários, amiloidose); neurológica (neuropatia periférica, mielopatia, miastenia gravis); broncopulmonar (fibrose pulmonar, bronquite, laringotraqueíte); cardíaca (pericardite, miocardite); hipercoagulabilidade (tromboflebite, tromboembolismo, vasculite); tireoidiana (tireoidite de Hashimoto).^{[4] [5] [6] [7]}

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O quadro clínico da DC e a ordem das investigações realizadas variam com base na parte envolvida do trato gastrointestinal, grau de inflamação e presença de complicações. A DC pode envolver qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca até a área perianal. O diagnóstico de DC é sugerido por uma história típica apoiada por achados físicos, especialmente envolvimento perianal.

História

Uma história familiar de doença inflamatória intestinal aumenta a probabilidade de DC. Ela é mais comum em pessoas brancas que em pessoas negras ou asiáticas. Judeus asquenazes apresentam um risco 2 a 4 vezes mais elevado de DC.^{[1] [2]} A idade pico de início ocorre entre 15 e 40 anos, e há um segundo pico, menor, entre 60 e 80 anos.^[2] O quadro clínico da DC inclui diferentes combinações de sintomas, incluindo fadiga, diarreia, dor abdominal, perda de peso, febre e sangramento gastrointestinal.

Muitos pacientes apresentam sintomas inespecíficos e permanecem não diagnosticados por muitos anos.

A anamnese também deve ser direcionada para descartar causas alternativas dos sintomas. Viagem recente, uso recente de antibióticos ou contato com doentes sugerem uma causa infecciosa para diarreia. A tuberculose (TB) intestinal é um importante diagnóstico que não pode passar despercebido, pois tratar incorretamente doença de Crohn com imunossupressão pode causar risco de vida ao paciente.[38] Em casos de suspeita elevada, os pacientes podem exigir tratamento empírico de TB sob orientação especializada.[39] Um modelo bayesiano baseado em resultados metanalíticos pode auxiliar na diferenciação entre DC e TB intestinal em casos de incerteza diagnóstica.[40]

Exame físico

Os pacientes apresentam um conjunto de achados abdominais, incluindo desconforto abdominal no quadrante inferior direito e massa abdominal palpável. Além disso, devem-se realizar inspeção oral quanto a úlceras; inspeção perianal quanto a acrocórdons perianais, fístulas, abscessos e tratos sinusais; e exame de toque retal para sangue oculto e exclusão de uma massa. A pele deve ser inspecionada quanto a sinais de manifestações cutâneas extraintestinais da DC, como eritema nodoso e pioderma gangrenoso. O índice de massa corporal (IMC) deve ser calculado como linha basal para futuras alterações no peso.

[Fig-3]

Investigações laboratoriais iniciais

Todos os pacientes devem realizar hemograma completo, perfil metabólico completo (CMP), teste de proteína C-reativa e exame de velocidade de hemossedimentação (VHS) na apresentação inicial. Eles também devem ter o perfil de ferro avaliado e os níveis de vitamina B12 e folato verificados.

As fezes devem ser enviadas para microscopia (incluindo para ovos, cistos e parasitas) e cultura. O teste para a toxina do *Clostridium difficile* é indicado especialmente se houver história de uso recente de antibióticos. A sorologia para *Yersinia enterocolitica* deve ser solicitada em pacientes com suspeita clínica de ileíte.

Exames por imagem

Radiografias abdominais simples devem fazer parte dos exames iniciais solicitados. Elas não são diagnósticas de DC, mas podem ser sugestivas e ajudar na avaliação da gravidade. Dilatação das alças intestinais e pneumoperitônio podem ser visíveis.

Estudos radiológicos com contraste (trato gastrointestinal superior e radiografias do intestino delgado com meio de contraste oral) geralmente são usados para procurar DC do intestino delgado. Achados sugestivos de DC incluem edema de submucosa, rigidez, pseudodivertículos ou fistulização. Ulcerações profundas resultam em um aspecto pavimentoso. A ileíte pode se manifestar como um "sinal do barbante" no estudo de bário secundário a espasmos ou estenose fibrótica.[4] [41] [42] Apesar de sua ampla utilização, os estudos radiológicos com contraste foram, em grande medida, substituídos por tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) como modalidades de diagnóstico por imagem de escolha, as quais oferecem imagens de resolução mais alta e informações adicionais sobre órgãos abdominais e estruturas (por exemplo, linfadenopatia e neoplasias) para auxiliar no diagnóstico.

Se a TC ainda não foi realizada e radiografias do intestino delgado não forem diagnósticas, a TC (com meio de contraste intravenoso e oral) do intestino delgado é indicada. A RNM também tem alta precisão diagnóstica para doença do intestino delgado e pode ser usada como uma forma alternativa de imagem. Tem a vantagem de não haver exposição à radiação, mas é de alto custo e pode ter disponibilidade limitada.[43]

[Fig-4]

[Fig-5]

A ultrassonografia do intestino delgado e da pelve é uma alternativa à TC e à RNM.[44] A ultrassonografia é particularmente útil se houver suspeita de patologia pélvica, como abscesso.

A varredura de leucócitos marcados com tecnécio-99 é usada para diagnóstico em pacientes incapazes de se submeterem à colonoscopia. Essa varredura destaca áreas de inflamação. Em DC, pode mostrar inflamação gastrointestinal e lesões descontínuas e segmentares (skip lesions). Inflamação extraintestinal também será detectada.

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) usa fluoro-2-deoxi-D-glicose (FDG) para identificar áreas de metabolismo anormal. Foi demonstrado que ela é eficaz na avaliação de doenças com altas taxas glicolíticas, incluindo inflamação ativa, além de malignidade e infecção. Pode ter uma função como exame não invasivo na avaliação precoce de DC em pacientes incapazes de tolerar avaliação endoscópica (por exemplo, crianças). Estudos evidenciaram excelente sensibilidade para detectar inflamação intestinal, mas baixa especificidade.[45]

Endoscopia

A colonoscopia com intubação do íleo é o teste definitivo para diagnóstico da DC.[39] Úlceras aftosas observadas em lesões iniciais progridem aprofundando-se para envolver toda a parede do cólon. As áreas normais e inflamadas entre essas ulcerações dão o aspecto pavimentoso típico da DC. A DC envolve o intestino de maneira descontínua, resultando em lesões descontínuas e segmentares (skip lesions). Outras características que apoiam o diagnóstico da DC incluem reto normal (descarta colite ulcerativa, que geralmente envolve o reto) e envolvimento isolado do íleo terminal. Achados endoscópicos da colite e da ileíte incluem eritema, edema, friabilidade da mucosa e a identificação de aberturas de tratos fistulosos.

[Fig-1]

Biópsias da mucosa intestinal devem ser obtidas do íleo terminal e de cada segmento colônico para buscar evidência microscópica de DC. Envolvimento transmural com granulomas não caseosos é encontrado em 30% a 50% dos casos de DC.[28] [29] As características microscópicas que ajudam a distinguir colite ulcerativa e doença de Crohn incluem granulomas, alterações arquiteturais e distribuição da doença.[46] Se tuberculose estiver sendo cogitada, o tecido das biópsias ileocecais poderá ser testado quanto à presença de *Mycobacterium tuberculosis*. [39]

Endoscopia digestiva alta (EDA) deve ser realizada para avaliar pacientes com sintomas predominantemente no trato gastrointestinal superior.

Enteroscopia por cápsula deve ser considerada quando diagnóstico por imagem, colonoscopia e EDA não conseguem estabelecer um diagnóstico.[39] É também uma investigação segura e útil em crianças.[47]

Investigações imunológicas

Em pacientes com doença inflamatória intestinal histologicamente indeterminada, autoanticorpos, anticorpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares (p-ANCA) e anticorpos manana anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) podem ajudar a distinguir a DC da colite ulcerativa. ASCA positivo e p-ANCA negativo sugere DC, enquanto o contrário sugere colite ulcerativa. No entanto, em situações clínicas, o papel diagnóstico é limitado, pois a sensibilidade e a especificidade são baixas.[39]

Calprotectina fecal e lactoferrina fecal

Calprotectina fecal e lactoferrina fecal são proteínas estáveis liberadas nas fezes quando os neutrófilos se acumulam no local de alguma inflamação do trato gastrointestinal. Elas foram estudadas como marcadores não invasivos da inflamação intestinal.[48] [49] [50] [51] Elas podem ter uma função na distinção entre distúrbios intestinais não inflamatórios, como síndrome do intestino irritável, e doenças inflamatórias intestinais (DII), como DC. Eles também podem ter uma função na predição de recidiva em pacientes com DII em fase quiescente e para detecção de atividade da doença em pacientes sintomáticos, potencialmente evitando monitoramento endoscópico, que é considerado invasivo e recurso intensivo.[52] [53] A calprotectina e a lactoferrina também podem estar elevadas em alguns casos de neoplasia maligna gastrointestinal (por exemplo, câncer colorretal) e de infecção gastrointestinal. Essa ausência de especificidade limita sua função diagnóstica, embora elas tenham sido propostas como uma ferramenta de rastreamento para uso na atenção primária para ajudar a decidir quais pacientes precisam de avaliação endoscópica.[54] [55]

Fatores de risco

Fortes

ascendência branca

- A doença de Crohn (DC) é mais comum em pessoas brancas que em pessoas negras ou asiáticas. Judeus asquenazes apresentam um risco 2 a 4 vezes mais elevado de DC.[1] [2]

idade de 15-40 ou 60-80 anos

- A maioria dos pacientes desenvolve sintomas da DC antes dos 40 anos de idade. Distribuição etária bimodal para início: primeiro pico entre 15 e 40 anos e segundo pico entre 60 e 80 anos.[2]

história familiar de DC

- Cerca de 10% a 25% dos pacientes afetados têm um parente de primeiro grau com DC.[14] [20]

Fracos

tabagismo

- Fumantes têm probabilidade duas vezes maior de desenvolver a doença que não fumantes.[13] [34] Isso contrasta com a colite ulcerativa, na qual o tabagismo reduz em até 40% o risco de desenvolver a doença.[35] [36]

dieta com alto teor de açúcar refinado

- Associada com o aumento da incidência em alguns estudos.[1] [20]

pílula contraceptiva oral

- Mulheres tomando pílula contraceptiva oral têm 1.7 vez mais probabilidade de desenvolver DC que mulheres que não a tomavam.[25]

não amamentados

- Crianças com DC tiveram probabilidade 3 a 4 vezes menor de terem sido amamentadas.[37]

anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

- Mostraram aumentar o risco de DC em alguns estudos.[23] [24]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem etnia branca, história familiar de doença de Crohn (DC) e idade entre 15 e 40 anos ou entre 60 e 80 anos.

dor abdominal (comum)

- Pode ser dor em cólica ou constante.
- As regiões do quadrante inferior direito e periumbilical são localizações comuns se há presença de ileíte. Pode ser parcialmente aliviada com defecação.
- A colite de Crohn produz dor abdominal difusa, que pode ser acompanhada por muco, sangue e pus nas fezes.

diarreia prolongada (comum)

- Diarreia intermitente com ou sem presença de sangue é uma queixa comum em DC.
- Pode ocorrer diarreia noturna.

lesões perianais (comum)

- Até 20% a 30% dos pacientes com DC podem ter lesões perianais, incluindo acrocórdons, fístulas, abscessos, cicatrização ou seios.[56] [57]

Outros fatores de diagnóstico

obstrução intestinal (comum)

- Causada por edema inflamatório agudo e espasmo do intestino ou cicatrização crônica e estenose.
- Manifesta-se como distensão abdominal, dilatação, dores abdominais do tipo cólica, borborigmo alto, vômitos, constipação e obstipação.

sangue nas fezes (comum)

- Exame de fezes positivo para guáico é comum em DC.
- Sangramento macroscópico é mais comum em colite de Crohn.

febre (comum)

- Induzida pela inflamação da DC ou por uma complicação como perfuração, abscesso ou fístula.

fadiga (comum)

- Causada por desnutrição, perda de peso e inflamação.

desconforto abdominal (comum)

- O desconforto abdominal é uma manifestação comum da DC. Ela pode ser secundária a inflamação, coleções localizadas ou estenoses, que causam obstrução do intestino delgado ou, mais raramente, obstrução cólica ou constipação proximal. Inflamação do íleo terminal pode se apresentar com dor localizada no quadrante inferior direito e sensibilidade.

perda de peso (incomum)

- Retardo do crescimento pômbero-estatural é comum em crianças, e pode ser uma manifestação muito precoce da doença. Ele resulta da evitação intencional de alimentos para aliviar a dor nos segmentos obstrutivos do intestino inflamado.
- Má absorção é uma causa tardia do estado de desnutrição.

lesões orais (incomum)

- Pacientes com DC podem ter envolvimento oral com úlceras aftosas recorrentes e dor na boca e gengiva.

massa abdominal (incomum)

- Inflamação do íleo terminal pode se apresentar como uma massa sensível no quadrante inferior direito.
- Constipação proximal também pode ser palpável como massa de fezes irregulares no exame abdominal.

manifestações extraintestinais (por exemplo, eritema nodoso ou pioderma gangrenoso) (incomum)

- Manifestações extraintestinais ocorrem em 20% a 40% dos pacientes com DC.^[58]
- As manifestações podem incluir sintomas e sinais de artropatia, lesões cutâneas (por exemplo, eritema nodoso, pioderma gangrenoso) e sintomas e sinais oculares (por exemplo, uveíte ou episclerite).

[Fig-3]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> • Anemia pode ocorrer em decorrência da inflamação crônica, sangramento crônico, má absorção de ferro e/ou má absorção de vitamina B12 ou ácido fólico. • A leucocitose está associada à inflamação aguda ou crônica, abscesso ou tratamento com corticosteroides. • Trombocitose é um marcador útil de inflamação ativa. 	anemia; leucocitose; possibilidade de trombocitose

Exame	Resultado
perfil de ferro (ferro sérico, ferritina sérica, capacidade total de ligação do ferro [TIBC], saturação da transferrina) <ul style="list-style-type: none"> A deficiência de ferro pode estar associada a sangramento gastrointestinal ou má absorção de ferro. 	normal ou pode apresentar alterações compatíveis com a deficiência de ferro
vitamina B12 sérica <ul style="list-style-type: none"> A deficiência pode ser secundária à má absorção. Deficiência é mais comum em doença de Crohn (DC) ileocecal e após ressecção ileocecal. 	pode estar normal ou baixo
folato sérico <ul style="list-style-type: none"> A deficiência pode ser secundária à má absorção. 	pode estar normal ou baixo
perfil metabólico completo (CMP) <ul style="list-style-type: none"> Estes achados estão associados à doença grave ou crônica. Além disso, hipomagnesemia e hipofosfatemia podem ser causadas por diarreia, e hipoprotrombinemia pode refletir deficiência de vitamina K. 	hipoalbuminemia, hipocolesterolemia, hipocalcemia
Proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação (VHS) <ul style="list-style-type: none"> Marcadores inflamatórios estão intimamente relacionados à atividade da DC.[59] 	elevado
exame de fezes <ul style="list-style-type: none"> O teste para a toxina do Clostridium difficile é indicado especialmente se houver história de uso recente de antibióticos. 	ausência de elementos infecciosos observada na microscopia ou cultura
sorologia para Yersinia enterocolitica <ul style="list-style-type: none"> É importante para descartar a Y enterocolitica, um agente patogênico intestinal causador de ileíte aguda. 	negativo
filmes abdominais simples <ul style="list-style-type: none"> Sugestivas do diagnóstico de DC e útil para avaliar a gravidade. 	dilatação do intestino delgado ou cólon; calcificação; sacroileíte; abscessos intra-abdominais
tomografia computadorizada (TC) abdominal <ul style="list-style-type: none"> Ajuda na localização da doença e diagnóstico de fístulas, abscessos e outras complicações extramurais.[41] [42] [Fig-4] [Fig-5] 	lesões descontínuas e segmentares (skip lesion), espessamento da parede intestinal, inflamação adjacente, abscesso, fístulas
RNM de abdome/pelve <ul style="list-style-type: none"> Superior à TC na demonstração de lesões pélvicas. A RNM tem alta precisão diagnóstica para doença do intestino delgado.[43] Usada quando TC com contraste intravenoso é contraindicada. Também tem uma função emergente no estadiamento da atividade da doença.[60] 	lesões descontínuas e segmentares (skip lesion), espessamento da parede intestinal, inflamação adjacente, abscesso, fístulas

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
séries do trato gastrointestinal superior e do intestino delgado <ul style="list-style-type: none"> Demonstra características da DC e ajuda a definir sua distribuição e gravidade. Ainda é amplamente usada, mas suplantada pela TC e RNM como modalidades de diagnóstico por imagem de escolha, que oferecem imagens de resolução mais alta e informações adicionais sobre órgãos abdominais e estruturas (por exemplo, linfadenopatia, neoplasias malignas) para auxiliar no diagnóstico. 	edema e ulceração da mucosa com estreitamento e estenose luminal
ultrassonografia abdominal e pélvica <ul style="list-style-type: none"> Sensibilidade muito alta na detecção de patologia tubo-ovariana. 	espessamento da parede intestinal, inflamação adjacente, abscesso; abscesso tubo-ovariano
colonoscopia <ul style="list-style-type: none"> Colonoscopia com intubação do íleo é o teste definitivo para diagnóstico de DC.[39] Os achados incluem inflamação da mucosa e úlceras profundas distintas localizadas transversal e longitudinalmente, criando um aspecto pavimentoso. As lesões são descontínuas, com áreas intermitentes de intestino de aspecto normal (lesões descontínuas e segmentares [skip lesions]). [Fig-1] 	úlceras aftosas, hiperemia, edema, nodularidade mucosa, lesões descontínuas e segmentares (skip lesion)
biópsia tecidual <ul style="list-style-type: none"> A biópsia intestinal geralmente é confirmatória em vez de diagnóstica. Achados histológicos incluem: Inflamação significativa na parede do cólon, alargamento da submucosa e agregados linfoides densos na submucosa Criptite com distorção morfológica das criptas acompanhadas de inflamação e plasmócitos e linfócitos abundantes Inflamação de camadas mais profundas e presença de granulomas não caseosos. [Fig-6] [Fig-7] [Fig-8] [Fig-9] Se tuberculose estiver sendo cogitada, o tecido das biópsias ileocecais poderá ser testado quanto à presença de Mycobacterium tuberculosis.[39] 	biópsias da mucosa do intestino demonstram o envolvimento transmural com granulomas não caseosos
varredura com leucócitos marcados com tecnécio-99 <ul style="list-style-type: none"> Uso em pacientes que não podem ser submetidos à colonoscopia. Destaca áreas de inflamação. Em DC, pode mostrar inflamação gastrointestinal e lesões descontínuas e segmentares (skip lesions). Inflamação extraintestinal também será detectada. 	aumento da captação nos segmentos inflamados

Exame	Resultado
endoscopia digestiva alta <ul style="list-style-type: none"> A endoscopia digestiva alta com biópsia é útil para diferenciar DC de úlcera péptica em pacientes com sintomas no trato gastrointestinal superior. 	úlceras aftosas; inflamação da mucosa
endoscopia por cápsula sem fio <ul style="list-style-type: none"> Visualiza o intestino delgado e pode detectar lesões sugestivas não visíveis por outros estudos do intestino delgado. Um exame útil em pacientes com suspeita de DC, quando a colonoscopia com biópsias do íleo terminal não é diagnóstica. Em pacientes com DC estabelecida, a endoscopia por cápsula sem fio só deve ser usada após outros exames radiológicos do intestino delgado, ou quando uma cápsula de patência foi usada primeiro. Contraindicada em pacientes com estreitamento ou estenose do intestino delgado.[61] 	úlceras aftosas; hiperemia; edema; aspecto pavimentoso; lesões descontínuas e segmentares (skip lesion)
autoanticorpos <ul style="list-style-type: none"> Este padrão de autoanticorpos é sugestivo de DC, enquanto o ASCA negativo com p-ANCA positivo sugere colite ulcerativa.[62] [63] [64] No entanto, em situações clínicas, o papel diagnóstico é limitado, pois a sensibilidade e a especificidade são baixas.[39] 	anticorpos manana anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) positivos e anticorpos anticitoplasma de neutrófilos perinucleares (p-ANCA) negativos
tomografia por emissão de pósitrons (PET) com fluoro-2-deoxi-D-glicose (FDG) <ul style="list-style-type: none"> Mostrou-se eficaz na avaliação de doenças com altas taxas glicolíticas, incluindo inflamação ativa, além de neoplasias malignas e infecção. Pode ter uma função como exame não invasivo na avaliação precoce de DC em pacientes incapazes de tolerar avaliação endoscópica (por exemplo, crianças). Estudos evidenciaram excelente sensibilidade para detectar inflamação intestinal, mas baixa especificidade.[45] 	identificação de áreas de metabolismo anormal

Novos exames

Exame	Resultado
calprotectina fecal ou lactoferrina fecal <ul style="list-style-type: none"> • Proteínas estáveis liberadas nas fezes quando neutrófilos se acumulam no local de alguma inflamação do trato gastrointestinal. • Foram estudadas como marcadores não invasivos de inflamação intestinal.[48] [49] [50] [51] • Podem ter uma função na distinção entre distúrbios intestinais não inflamatórios, como síndrome do intestino irritável, e doenças inflamatórias intestinais (DII), como DC. Eles também podem ter uma função na predição de recidiva em pacientes com DII em fase quiescente e para detecção de atividade da doença em pacientes sintomáticos, potencialmente evitando monitoramento endoscópico, que é considerado invasivo e recurso intensivo.[52] [53] • Podem estar elevadas em alguns casos de neoplasia maligna gastrointestinal (por exemplo, câncer colorretal) e de infecção gastrointestinal. Essa ausência de especificidade limita sua função diagnóstica, embora elas tenham sido propostas como uma ferramenta de rastreamento para uso na atenção primária para ajudar a decidir quais pacientes precisam de avaliação endoscópica.[54] [65] 	pode estar elevada

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Colite ulcerativa	<ul style="list-style-type: none"> • A colite ulcerativa manifesta-se com características de colite, incluindo dor abdominal no lado esquerdo e diarreia hemorrágica. • Não envolve o intestino delgado nem apresenta doença oral ou perianal. 	<ul style="list-style-type: none"> • A colonoscopia diferencia a maioria dos casos de DC da colite ulcerativa. A colite ulcerativa sempre envolve o reto e é contínua versus intermitente. Iléite terminal pode estar presente na colite ulcerativa com pancolite devido a refluxo. O anticorpo anticitoplasma de neutrófilo perinuclear (p-ANCA) é positivo em 60% a 80% dos casos de colite ulcerativa, enquanto o anticorpo manana anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) é positivo em 40% a 50% dos casos de DC.[62] [63]
Colite infecciosa	<ul style="list-style-type: none"> • História de contato com doentes e viagens a áreas endêmicas. 	<ul style="list-style-type: none"> • O exame de fezes revela o agente infeccioso. • A biópsia não mostra as características histológicas típicas de DC.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Colite pseudomembranosa	<ul style="list-style-type: none"> História de uso recente de antibióticos. Deve-se ter cautela ao diferenciar as 2 condições, pois a infecção por <i>Clostridium difficile</i> pode causar recrudescimento da DC. 	<ul style="list-style-type: none"> No contexto clínico adequado, um exame positivo para a toxina de <i>C difficile</i> é diagnóstico de colite pseudomembranosa. A colonoscopia mostra pseudomembranas na parte superior da mucosa, sem nenhuma ulceração do tecido subjacente.
Colite isquêmica	<ul style="list-style-type: none"> Os achados físicos na colite isquêmica geralmente não se correlacionam com a intensidade da dor. A maioria dos pacientes apresenta fatores de risco, como doenças ateroscleróticas ou estados de hipoperfusão (como insuficiência cardíaca congestiva e hipotensão). 	<ul style="list-style-type: none"> A colonoscopia mostra friabilidade da mucosa nas áreas limítrofes do cólon esquerdo.
Colite por radiação	<ul style="list-style-type: none"> História de exposição à radioterapia por feixe externo. Os sintomas incluem dor abdominal, tenesmo e sangramento crônico. 	<ul style="list-style-type: none"> A colonoscopia revela uma inflamação da mucosa que se assemelha à colite ulcerativa, com lesões ulcerativas e lesões fibróticas friáveis do lado esquerdo que são contínuas. Muitos pacientes apresentam sangramento de vasos angiectásicos.
Yersinia enterocolitica	<ul style="list-style-type: none"> A <i>Y enterocolitica</i> pode causar ileíte aguda com um quadro clínico que se assemelha ao do recrudescimento agudo da DC. 	<ul style="list-style-type: none"> Os achados colonoscópicos na enterocolite por <i>Y enterocolitica</i> incluem envolvimento do íleo terminal em quase todos os pacientes e, menos comumente, da válvula ileocecal, do ceco e do cólon ascendente. Elevações pequenas, arredondadas ou ovais com ou sem pequenas úlceras no íleo terminal são sugestivas de enterocolite por <i>Y enterocolitica</i>. Coproculturas e testes sorológicos confirmam o diagnóstico.^[66]

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Tuberculose intestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Pode estar presente com perda de peso, dor abdominal e febre, e pode causar ileíte terminal em exames de imagem. • Considere em pacientes de áreas endêmicas que apresentem sintomas sugestivos, como perda de peso e sudorese noturna. • Pode haver características de infecção por tuberculose (TB) em outros lugares do corpo (por exemplo, tosse, hemoptise). 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode haver linfadenopatia nas investigações por imagem. • A biópsia ileocecal mostra granulomas caseosos. • A infecção por TB pode ser encontrada na coloração de tecidos para bacilos álcool-ácido resistentes, cultura de TB ou reação em cadeia da polimerase, isoladamente ou em combinação, embora a detecção seja baixa.[39] Um modelo bayesiano baseado em resultados metanalíticos pode auxiliar na diferenciação entre DC e TB intestinal em casos de incerteza diagnóstica.[40]
Amebíase	<ul style="list-style-type: none"> • Amebíase pode mimetizar DC do íleo e do ceco. • Viagem recente a áreas endêmicas é altamente sugestivo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Exame de fezes para detecção de parasitas.
Colite por citomegalovírus	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes imunocomprometidos, incluindo aqueles que receberam transplante de órgão sólido, pacientes em esquemas imunossupressores de longo prazo ou pacientes com infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV)/síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). 	<ul style="list-style-type: none"> • A biópsia deve ser enviada para exame histológico, detecção do antígeno e cultura viral. Achados histológicos clássicos incluem células gigantes com citomegalia e núcleos ovoides ou pleomórficos grandes contendo inclusões basofílicas.
Câncer colorretal	<ul style="list-style-type: none"> • Risco elevado associado ao avanço da idade e a uma história familiar positiva. 	<ul style="list-style-type: none"> • Uma tomografia computadorizada (TC) pode mostrar doença primária ou secundária. • A colonoscopia fornece tecido para o diagnóstico histológico.
Doença diverticular	<ul style="list-style-type: none"> • Comumente apresenta-se com dor abdominal do lado esquerdo em pacientes com 50 anos ou mais. 	<ul style="list-style-type: none"> • Uma TC mostra evidência de doença diverticular com inflamação circundante.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Apendicite aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes mais jovens. • A dor pode começar na área periumbilical, com localização subsequente no quadrante inferior direito. 	<ul style="list-style-type: none"> • TC mostrando inflamação somente do apêndice.
Gravidez ectópica	<ul style="list-style-type: none"> • Todas as apresentações agudas com dor abdominal em mulheres em idade fértil devem ser consideradas como decorrentes de uma gravidez ectópica até prova contrária. • Pode haver uma história de amenorreia, teste de gravidez positivo, sangramento vaginal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Resultado positivo para o teste de beta-hCG, soro e/ou urina. • Uma ultrassonografia pélvica pode identificar uma gestação tubária. • Se houver suspeita de ruptura, e a paciente estiver hemodinamicamente instável, fluidoterapia urgente e cirurgia são necessárias.
Doença inflamatória pélvica (DIP)	<ul style="list-style-type: none"> • Corrimento vaginal, dispareunia e dor pélvica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Uma ultrassonografia pélvica mostra alterações inflamatórias nos anexos. Raramente avaliação laparoscópica é necessária.
Endometriose	<ul style="list-style-type: none"> • As pacientes geralmente apresentam sintomas cíclicos que começam com a menstruação. 	<ul style="list-style-type: none"> • Uma laparoscopia demonstra a presença de tecido endometrial na cavidade peritoneal.
Síndrome do intestino irritável	<ul style="list-style-type: none"> • Alteração crônica na frequência, forma ou aparência das fezes. Comumente associada à distensão abdominal e passagem de muco pelo reto. • A dor abdominal espasmódica geralmente é aliviada com a defecação. • Deve-se suspeitar de DC se os sintomas forem progressivos ou incluírem diarreia hemorrágica ou noturna. 	<ul style="list-style-type: none"> • O rastreamento com exames de sangue não mostra nenhuma evidência de inflamação. • A biópsia não mostra as características típicas de DC. • A calprotectina fecal pode ter uma futura função como ferramenta de rastreamento; quando elevada, pode ajudar a distinguir um grupo de pacientes com risco mais elevado, que deve ser encaminhado para avaliação endoscópica.^[54]

Critérios de diagnóstico

Achados endoscópicos^[1] ^[4]

Três achados endoscópicos importantes são específicos para o diagnóstico da doença de Crohn (DC).

1. Úlceras aftosas - úlceras aftosas pequenas e distintas podem ser observadas em lesões iniciais. Elas progridem envolvendo toda a parede do intestino e podem evoluir para vários centímetros.
2. Aspecto pavimentoso - tecidos normais entre as úlceras dão o aspecto pavimentoso típico.
3. Lesões descontínuas - áreas de inflamação entremeadas por áreas de intestino normal (skip lesions).

Índice de atividade de DC[67]

Oito fatores, cada um somado após um escore de ponderação:

- Número de fezes líquidas ou pastosas por dia por 7 dias x2
- Dor abdominal (classificada de 0-3 em intensidade) por dia por 7 dias x5
- Bem-estar geral, subjetivamente avaliado de 0 (bem) a 4 (terrível) por dia por 7 dias x7
- Presença de complicações, 1 ponto para cada x20:
 - Artralgia ou artrite
 - Irite ou uveíte
 - Presença de eritema nodoso, pioderma gangrenoso ou úlceras aftosas
 - Fissuras anais, fístulas ou abscessos
 - Outras fístulas
 - Febre durante os últimos 7 dias
- Tomando medicamentos antidiarreicos x30
- Presença de massa abdominal (0 sendo nenhum, 2 sendo questionável, 5 sendo definitivo) x10
- Hematócritos <0.47 em homens e <0.42 em mulheres x6
- Porcentagem de desvio do peso padrão x1.

Valores do índice de 150 e abaixo estão associados à doença em fase quiescente; valores acima indicam doença ativa e valores acima de 450 são observados com doença extremamente grave.

Classificação de gravidade clínica da European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) e o American College of Gastroenterology[68] [69]

- Doença leve: ambulatorial e capaz de tolerar alimentação oral sem manifestações de desidratação, toxicidade sistêmica (febres altas, calafrios e prostração), desconforto abdominal, massa dolorosa, obstrução intestinal ou perda de peso >10%. É equivalente ao Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC) entre 150 e 220.
- Doença moderada: falha terapêutica para doença leve, ou com sintomas mais proeminentes, como febre, perda de peso significativa >10%, dor abdominal ou sensibilidade, náuseas ou vômitos intermitentes (sem achados obstrutivos) ou anemia significativa. É equivalente ao IADC entre 220 e 450.
- Doença grave: sintomas persistentes apesar da introdução de tratamento intensivo (como uso de corticosteroides ou agentes biológicos) ou evidência de obstrução intestinal, ou formação de abscesso (com sinais peritoneais significativos, como defesa involuntária ou dor à descompressão brusca) ou caquexia (índice de massa corporal [IMC] <18 kg/m²). A proteína C-reativa está elevada. É equivalente ao IADC de >450.

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento da doença de Crohn (DC) é altamente complexo, e todas as terapias descritas devem ser controladas por especialistas experientes na doença. O início de esquemas de tratamento requer monitoramento frequente da resposta clínica, conhecimento dos efeitos colaterais comuns e experiência no manejo de possíveis eventos adversos sérios. Por esses motivos, o apoio de especialista é necessário desde o momento do diagnóstico. Tratamentos específicos, como imunomoduladores, devem ser iniciados somente por um médico especialista experiente em seu uso. Em algumas áreas, evidências para tratamento e experiência com terapias são limitadas. A escolha apropriada da terapia é a que melhor se adapta ao paciente individual, e as decisões sobre o tratamento são tomadas em discussão com o paciente. O manejo específico da DC em crianças extrapola o escopo deste tópico. As opções de tratamento são influenciadas por:[68] [69]

- Idade do paciente
- Localização e atividade da doença (a DC é uma doença altamente heterogênea com muitos fenótipos diferentes, como doença ileocecal, colônica, do trato gastrointestinal superior, perianal)
- Comportamento da doença
- Tolerância a medicamentos e resposta a tratamentos prévios
- Recidivas prévias sob tratamento
- Presença de manifestações extraintestinais.

O tratamento cirúrgico é adequado para:[69]

- Lesões neoplásicas ou pré-neoplásicas
- Estenoses obstrutivas
- Complicações supurativas
- Doença fistulizante
- Doença clinicamente intratável.

Objetivo do tratamento

O objetivo principal de todas as modalidades de tratamento é induzir a remissão clínica, geralmente usando o Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC) de <150 como critério para definir a remissão.[70] Na prática clínica, porém, a aplicação do IADC geralmente é impraticável, e seu uso fica quase sempre restrito ao de ferramenta de pesquisa. As diretrizes de 2016 da European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) definem a atividade da doença como leve, moderada e grave com base em critérios. Os objetivos gerais do tratamento são induzir e manter a remissão, além de prevenir recidiva ou recorrência. Assim que a remissão é alcançada, a escolha do medicamento para a prevenção da recidiva e manutenção da remissão deve ser considerada cuidadosamente.

A recidiva é definida como recrudescimento dos sintomas em um paciente com DC que está clinicamente em remissão. Isso pode ocorrer espontaneamente, ou durante ou após o tratamento clínico. Ensaios clínicos usam uma definição de IADC >150 com um aumento de 70 pontos, embora as diretrizes de 2016 da ECCO sugiram que deve haver um aumento >100 pontos.[68] Recorrência é um melhor termo para definir o reaparecimento de lesões após ressecção cirúrgica (ao contrário da recidiva, que se refere ao reaparecimento dos sintomas).

Geralmente, pacientes com DC apresentam exacerbações intermitentes, seguidas por períodos de remissão, com 10% a 20% dos pacientes apresentando uma remissão prolongada após a apresentação inicial.[71] Para garantir que sempre haja escopo disponível para intensificar o tratamento durante recidivas, é importante ter uma estratégia de longo prazo que possibilite que o tratamento seja diminuído durante a remissão. Alguns pacientes podem requerer terapia com corticosteroides convencionais para alcançar bem-estar clínico. Esses pacientes são descritos como corticosteroide-dependentes e não são considerados em remissão.[69]

Gravidade da doença

Antes de iniciar o tratamento, é importante definir a atividade da doença. A abordagem ao tratamento varia de acordo com a gravidade da doença. As diretrizes de 2016 da European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) e as diretrizes de 2018 do American College of Gastroenterology definem a gravidade da doença da seguinte forma.[68] [69]

- Doença leve: ambulatorial e capaz de tolerar alimentação oral sem manifestações de desidratação, toxicidade sistêmica (febres altas, calafrios e prostração), desconforto abdominal, massa dolorosa, obstrução intestinal ou perda de peso >10%. É equivalente ao IADC entre 150 e 220.
- Doença moderada: falha terapêutica para doença leve, ou com sintomas mais proeminentes, como febre, perda de peso significativa >10%, dor abdominal ou sensibilidade, náuseas ou vômitos intermitentes (sem achados obstrutivos) ou anemia significativa. É equivalente ao IADC entre 220 e 450.
- Doença grave: sintomas persistentes apesar da introdução de tratamento intensivo (como o uso de corticosteroides ou agentes biológicos [por exemplo, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol]) ou evidência de obstrução intestinal, ou formação de abscesso (com sinais peritoneais significativos, como defesa involuntária ou dor à descompressão brusca) ou caquexia (índice de massa corporal [IMC] <18 kg/m²). A proteína C-reativa está elevada. É equivalente ao IADC de >450.

Recidiva e recorrência: considerações clínicas iniciais

Os médicos devem estar alertas para o fato de que pode haver explicações alternativas para sintomas em pacientes que inicialmente parecem apresentar uma recidiva ou recorrência da DC. Eles podem incluir:

- Má absorção de sais biliares
- Infecções entéricas
- Distúrbios de motilidade.

Portanto, a confirmação clínica é necessária se houver suspeita de doença ativa. Também é importante saber se o paciente respondeu a um tratamento planejado no passado. Por exemplo, é inútil dar a um paciente ciclos repetidos de corticosteroides se ele não respondeu a eles anteriormente. Além disso, alguns fenótipos estão associados a um prognóstico pior e devem ser tratados com terapias mais agressivas.

Terapia sintomática

O tratamento sintomático inclui o manejo da diarreia, da dor abdominal e da má absorção. Agentes antidiarreicos devem ser evitados em pacientes com colite ativa, dado o risco de desenvolver megacólon tóxico. Cólicas abdominais podem ser tratadas eficazmente com antiespasmódicos orais.

Pacientes com doença do íleo terminal desenvolvem diarreia secretora devido à incapacidade de absorver ácidos biliares. Sequestrantes de ácido biliar são úteis nesta situação.

Precauções relativas à terapia medicamentosa

Para minimizar o risco de complicações iatrogênicas, as diretrizes recomendam rastreamento inicial com exames de sangue antes de iniciar qualquer tratamento não nutricional e monitoramento regular, para descartar sepse e comprometimento hepático ou renal preexistente.[68] Os medicamentos podem causar nefrotoxicidade ou hepatotoxicidade. Menção especial deve ser feita aos imunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato e agentes antifator de necrose tumoral [anti-TNF]), que podem produzir consequências com risco de vida se iniciados sem o devido cuidado.

Imunomoduladores nunca devem ser iniciados se houver qualquer indício de sepse. Antes do início do tratamento com azatioprina ou mercaptopurina, é importante medir o nível de tiopurina S-metiltransferase (TPMT) no sangue do paciente para avaliar a susceptibilidade à toxicidade. O paciente deve também ser informado especificamente sobre o risco de eventos adversos graves (incluindo sepse generalizada) e deve ser avisado sobre a importância do monitoramento rigoroso das contagens sanguíneas e dos testes da função hepática durante o tratamento. É aconselhável fornecer informações quanto a possíveis efeitos colaterais e instruções específicas, tais como evitar vacina de vírus vivo (por exemplo, rubéola, bacilo de Calmette e Guérin [BCG] e febre amarela). Alguns vírus podem ser fatais em pacientes que tomam azatioprina, devido aos efeitos imunossupressores do medicamento. A exposição prévia a vírus comuns, como varicela-zóster (catapora), pode ser verificada pelo teste de anticorpo antes de iniciar o tratamento com azatioprina.

Complicações como resultado do metotrexato podem ser graves, pois ele causa mielossupressão profunda, hepatotoxicidade de longo prazo e fibrose pulmonar. Mulheres em idade fértil não devem iniciar tratamento com metotrexato, devido a seus efeitos teratogênicos.

Agentes anti-TNF estão associados a um risco elevado de desenvolver tuberculose.[72] Os pacientes devem ser examinados com uma combinação de anamnese, radiografias torácicas, exame de sangue para testes de liberação de gamainterferona e/ou teste tuberculínico se considerados de alto risco. Reativação da hepatite B também foi relatada, com um risco teórico sobre a evolução da hepatite C, por isso ambas devem ser testadas antes do início do tratamento.[73]

Um estudo revelou um aumento pequeno, mas significativo, do risco de linfoma em pacientes em uso de monoterapia com agente anti-TNF para doença inflamatória intestinal.[74] Este risco aumentou mediante o uso de agentes anti-TNF em combinação com a terapia com tiopurinas.

Pacientes com uma história de neurite óptica e distúrbios desmielinizantes também devem evitar o uso de agentes anti-TNF. Reações anafiláticas podem ocorrer em resposta a medicamentos anti-TNF; portanto, a infusão inicial deve sempre ser lenta e clinicamente supervisionada. Complicações sépticas, incluindo infecções oportunistas, aumentam em até 15 vezes se medicamentos anti-TNF forem usados em combinação com outros imunossupressores.

Dados de novos agentes biológicos mostram que o vedolizumabe e o ustekinumabe têm perfis de segurança favoráveis, com baixa incidência de eventos adversos.[68] [75] No entanto, atualmente são tomadas as mesmas precauções que com anti-TNFs, até serem conhecidos os resultados de dados em mais longo prazo.

Agentes biossimilares

Um agente biossimilar é uma cópia do agente biológico original, que é semelhante, mas não idêntico, ao agente original. Agentes biossimilares também são semelhantes em termos de qualidade, segurança e eficácia. Vários biossimilares de inibidores do TNF-alfa têm sido comercializados; no entanto, a disponibilidade e o uso variam dependendo da localização. Os agentes biossimilares ao infliximabe estão sendo usados em muitas partes do Reino Unido como rotina. O Comentário de Evidência de Medicamentos de 2017 do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomenda que pessoas com DC em resposta clínica estável ou remissão recebendo terapia com infliximabe possam ser transferidas para um agente biossimilar na mesma dose e intervalo de dose.[76] Isto é baseado em evidências para uso na artrite reumatoide[77] e espondilite anquilosante,[78] bem como na doença inflamatória intestinal.[79] A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA também aprovou o uso de biossimilares ao infliximabe para adultos ou crianças (com 6 anos de idade ou mais) com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada à terapia convencional.

Manejo do quadro agudo: doença ileocecal

O termo "ileocecal" refere-se a doença localizada nessas áreas. Na prática, se houver doença colônica mais difusa (ileocolônica), o médico deve encaminhar separadamente para tratamento incluído na seção colônica.

Doença levemente ativa

- A ausência de tratamento ativo é uma opção para determinados pacientes com sintomas leves isolados, desde que eles sejam monitorados rigorosamente quanto a complicações e progressão da doença.
- A budesonida oral (um corticosteroide de liberação modificada, que é ativo principalmente no íleo terminal) é o tratamento preferido para indução de remissão na doença de Crohn (DC) ileocecal localizada levemente ativa. A dose de budesonida pode ser reduzida assim que a resposta clínica for alcançada. Ela mostrou-se superior ao placebo e a medicamentos com 5-aminossalicilato (5-ASA), como a mesalazina.[68] [80] A eficácia de curto prazo da budesonida é menor que de corticosteroides convencionais e, portanto, tem função limitada para aqueles com doença grave ou comprometimento colônico mais extensivo. A budesonida oferece menor probabilidade de eventos adversos e supressão adrenal em comparação com outros corticosteroides.[81] [82]
- Medicamentos com 5-ASA frequentemente são usados para doença leve, particularmente para terapia de manutenção, e incluem mesalazina, sulfassalazina, balsalazida e olsalazina. Há evidências de que os medicamentos com 5-ASA são capazes de reduzir a intensidade da DC em pacientes com doença leve a moderada. [83] No entanto, os dados são conflitantes; portanto, o consenso é que os 5-ASAs não são eficazes na indução da remissão na DC.[84]
- Antibióticos não são recomendados na DC levemente ativa em adultos em razão dos efeitos adversos.[85]
- Foi demonstrado que terapias nutricionais, em alguns ensaios clínicos pequenos, têm benefícios na indução da remissão em adultos com doença de Crohn (DC). No entanto, revisões sistemáticas demonstraram repetidamente que a corticoterapia é mais eficaz que a nutrição enteral para indução de remissão de DC ativa.[86]

Doença moderadamente ativa

- Demonstrou-se que a budesonida oral tem maior probabilidade de induzir a remissão que medicamentos com 5-ASA ou placebo, e deve ser usada preferencialmente em relação a corticosteroides sistêmicos (por exemplo, prednisolona).[\[68\]](#) [\[87\]](#)
- Foi comprovada a eficácia dos corticosteroides orais em induzir a remissão, mas eles apresentam um perfil de efeitos adversos significativo[\[88\]](#) [\[89\]](#) e podem predispor a infecção grave, particularmente em pacientes idosos hospitalizados.[\[90\]](#)
- Imunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato) são usados com frequência em combinação com corticosteroides para ajudar a induzir a remissão na DC ativa, apesar das evidências clínicas sobre sua eficácia serem conflitantes e controversas.[\[91\]](#) Uma metanálise sugeriu que imunomoduladores não oferecem vantagem sobre placebo para indução ou remissão de melhora clínica na DC ativa.[\[92\]](#)
- O médico deve consultar as precauções específicas quanto ao uso de imunomoduladores.
- Quando iniciada, a resposta terapêutica dos imunossuppressores é lenta, com melhora geralmente observada em 3 a 6 meses, período em que os corticosteroides devem ser reduzidos lentamente.[\[1\]](#) [\[92\]](#) [\[93\]](#) [\[94\]](#) [\[95\]](#) [\[96\]](#)
- Esforços devem ser feitos para minimizar a exposição de pacientes com DC a corticosteroides. Uma abordagem eficaz é a introdução precoce de medicamentos biológicos, como terapias anti-TNF (por exemplo, infliximabe), principalmente em pacientes corticosteroide-dependentes, refratários a corticosteroides ou intolerantes a corticosteroides.[\[68\]](#) Os anticorpos monoclonais anti-TNF infliximabe e adalimumabe demonstraram bons resultados no tratamento da DC.[\[97\]](#) [\[98\]](#) Uma metanálise demonstrou que o infliximabe é superior à azatioprina para induzir a remissão sem corticosteroide, mas é importante que a combinação de azatioprina e infliximabe seja superior ao infliximabe isolado.[\[92\]](#) Uma metanálise em rede comparando diretamente esses tratamentos concluiu que o adalimumabe e a combinação de infliximabe e azatioprina são as terapias mais eficazes para indução e manutenção de remissão da DC.[\[99\]](#) No entanto, o perfil de segurança em longo prazo de terapias anti-TNF não está claro. Eles podem causar imunodeficiência grave resultando em superinfecções, reativação da tuberculose (TB) e desenvolvimento de linfoma.[\[100\]](#) Além disso, anticorpos para essas terapias são potencialmente preocupantes, pois eles podem causar perda de resposta clínica e redução de níveis séricos.[\[101\]](#) [\[102\]](#) O efeito desse tratamento pode durar até 54 semanas, e reduz a necessidade de corticosteroides.[\[1\]](#) [\[103\]](#) [\[104\]](#)
- Novas terapias biológicas, como vedolizumabe (antagonista do receptor de integrina)[\[105\]](#) [\[106\]](#) e ustekinumabe (antagonista de IL-12 e IL-23), podem ser usados no lugar de terapias anti-TNF para indução da remissão da DC[\[107\]](#) em determinados pacientes ou quando a terapia anti-TNF fracassar. O vedolizumabe foi aprovado pelo NICE do Reino Unido, e é recomendado nas diretrizes de 2015 do NICE para pacientes com DC moderada a grave que não tolerem ou que tenham previamente apresentado fracasso na terapia anti-TNF.[\[106\]](#) Foi aprovado pela FDA nos EUA para DC em 2014. Demonstrou ter um bom perfil de segurança, embora haja estudos em andamento.[\[108\]](#) O ustekinumabe foi aprovado na Europa para tratamento de pacientes com DC moderada a gravemente ativa que apresentaram resposta inadequada, perderam a resposta ou tiveram intolerância à terapia convencional ou à terapia anti-TNF ou apresentaram contraindicações médicas a tais terapias. A FDA aprovou o ustekinumabe para tratamento de DC moderada a gravemente ativa em adultos que apresentaram falha ou intolerância ao tratamento com imunomoduladores ou corticosteroides, mas nunca apresentaram falha a uma terapia anti-TNF, ou que apresentaram falha ou intolerância ao tratamento com um ou mais medicamentos anti-TNF. O ustekinumabe foi aprovado no Reino Unido para tratamento de pacientes com DC moderada a gravemente ativa que apresentaram resposta inadequada,

perderam a resposta ou tiveram intolerância à terapia convencional ou à terapia anti-TNF ou apresentaram contraindicações médicas a tais terapias.[109]

- A ausência de resposta à terapia medicamentosa ou o agravamento dos sintomas são indicações para intervenção cirúrgica imediata.[69] Se houver sintomas obstrutivos, a cirurgia pode ser considerada precocemente. Embora os pacientes possam responder a corticosteroides orais, 80% precisarão de cirurgia em até 5 anos após o diagnóstico. A ressecção ileocecal limitada mostrou taxas de recorrência de 35% a 40% em 10 anos, com 50% não apresentando sintomas de gravidade semelhante em 15 anos. Não existem dados semelhantes disponíveis para a terapia medicamentosa.[110] [111] [112] [113]
- Antibióticos podem ser adicionados se houver suspeita de complicações sépticas.[68]

Doença gravemente ativa

- Deve ser tratada inicialmente com administração de corticosteroides orais ou intravenosos.[68] Os pacientes precisarão de internação hospitalar.
- Tratamento biológico, como tratamento medicamentoso com anti-TNF, com ou sem um imunomodulador (como a azatioprina), é uma opção adequada para pacientes com evidência objetiva de doença ativa que apresentou recidiva ou para pessoas que não respondem à terapia inicial.[102] [114] [115] No entanto, essa abordagem de combinação só deve ser usada por especialistas experientes no manejo desses pacientes. Um ensaio demonstrou benefícios com a combinação da terapia com imunomoduladores e terapia anti-TNF.[114] [115] Precaução especial é necessária devido aos riscos associados ao alto grau de imunossupressão com a combinação desses 2 medicamentos. O médico deve consultar as precauções específicas quanto ao uso de imunomoduladores.
- Um opção adequada para pessoas com DC raramente recidivante pode ser reiniciar os corticosteroides com imunomoduladores.
- A cirurgia é uma alternativa razoável aos agentes anti-TNF para alguns pacientes, embora existam opiniões diferentes quanto ao momento ideal para intervenções cirúrgicas. Alguns especialistas recomendam cirurgia após 2 a 6 semanas de terapia medicamentosa ineficaz, enquanto outros defendem a cirurgia imediata. Pacientes com sintomas graves, apesar do uso de corticosteroides ou terapia anti-TNF, requerem tratamento prático individualizado de acordo com a apresentação.
- Internação, fluidoterapia e avaliação cirúrgica urgente são necessárias em pacientes com os seguintes sinais e sintomas, e a possibilidade de um abscesso intra-abdominal deve ser descartada:
 - Febre alta
 - Massa abdominal
 - Sinais de obstrução intestinal
 - Vômitos frequentes.

Manejo do quadro agudo: doença colônica

Doença levemente ativa

- A sulfassalazina 5-ASA é uma terapia modestamente eficaz, mas pouco tolerada.[84] As diretrizes de 2016 da ECCO no geral não recomendam sulfassalazina, mas declaram que ainda há controvérsias sobre o benefício da mesalazina tópica.[68] Enemas ou supositórios de hidrocortisona são frequentemente utilizados.

- Corticosteroides orais também são eficazes e recomendados como tratamento inicial, mas não a budesonida (a menos que a doença esteja afetando principalmente o cólon proximal).[68]
- Imunomoduladores como a azatioprina e o metotrexato podem ser usados como agentes poupadores de corticosteroide.[88] [89] [91] O médico deve consultar as precauções específicas quanto ao uso de imunomoduladores.

Doença moderadamente ativa

- Os corticosteroides orais são uma terapia eficaz com a adição de imunomoduladores, como azatioprina, mercaptopurina ou metotrexato, para pacientes que apresentam recidiva.[91] O médico deve consultar as precauções específicas quanto ao uso de imunomoduladores.
- Não existem dados de ensaios clínicos randomizados e controlados sobre a terapia tópica para DC no lado esquerdo, embora enemas ou supositórios de hidrocortisona sejam frequentemente recomendados.
- Medicamentos anti-TNF, como infliximabe (administração intravenosa) e adalimumabe (injeções subcutâneas), são eficazes na redução da internação hospitalar e da cirurgia de grande porte, e são tratamentos adequados para doença moderada ou gravemente ativa.[97] No entanto, o perfil de segurança dos medicamentos em longo prazo não está claro. Além disso, anticorpos contra esses medicamentos são potencialmente preocupantes, pois eles podem levar à perda de resposta clínica e à redução dos níveis séricos.[101] [102]
- Cada vez mais uma abordagem "top-down" ao tratamento está sendo defendida. Essa estratégia envolve iniciar tratamentos mais potentes (como terapias anti-TNF) no início do processo da doença. O possível mérito dessa abordagem é uma redução na necessidade de ciclos repetidos de corticosteroides, evitando, assim, os efeitos colaterais e riscos da dependência dos corticosteroides. Foi postulado que uma abordagem mais agressiva pode reduzir a necessidade de cirurgia futura. Os benefícios dessa abordagem versus uma abordagem padrão não foram estudados de forma abrangente.

Doença gravemente ativa

- O tratamento é semelhante ao da doença moderadamente ativa, embora a cirurgia deva ser considerada no início por causa do risco de perfuração, obstrução e desenvolvimento de um megacólon tóxico.
- Isso pode ser adequado em alguns pacientes com doença colônica grave e agressiva (geralmente quando combinada com infecção perianal associada a sinais sistêmicos [sepse]) para repouso do intestino com uma ostomia antes de terapias biológicas, como a terapia anti-TNF, poderem ser usadas com segurança.
- Internação, fluidoterapia e avaliação cirúrgica urgente são necessárias em pacientes com os seguintes sinais e sintomas, e a possibilidade de um abscesso intra-abdominal deve ser descartada:
 - Febre alta
 - Massa abdominal
 - Sinais de obstrução intestinal
 - Vômitos frequentes.

Manejo do quadro agudo: doença extensiva do intestino delgado

O tratamento com corticosteroides e a introdução precoce de imunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina e metotrexato) por seu efeito poupador de corticosteroide são considerados adequados como terapias de primeira linha nesse grupo. O médico deve consultar as precauções específicas quanto ao uso de imunomoduladores.

O tratamento biológico com terapia anti-TNF (como infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol) deve ser considerado no início, pois evidências demonstraram que a intervenção precoce é benéfica nesses pacientes, que apresentam prognóstico mais desfavorável em longo prazo em comparação com pessoas com doença mais localizada.[116] [117] No entanto, o perfil de segurança dos medicamentos em longo prazo não está claro. Além disso, anticorpos contra esses medicamentos são potencialmente preocupantes, pois eles podem levar à perda de resposta clínica e à redução dos níveis séricos.[101] [102] O uso de certolizumabe pegol na DC foi aprovado nos EUA e em outros países, mas a EMA ainda não aprovou o uso para essa indicação.

A ressecção cirúrgica deve ser considerada com muita cautela neste grupo de pacientes, pois existe o risco de evoluir para síndrome do intestino curto. A plastia de estenose para segmentos com estenose <10 cm é considerada segura, mas quando há doença extensa, o risco de perfuração e sangramento é maior.[118] [119] Segmentos mais longos foram tratados com sucesso com plastia de estenose não convencional, principalmente quando a síndrome do intestino curto tem probabilidade de se tornar um problema.[120] As taxas de recorrência em longo prazo permanecem indefinidas, e há relatos de carcinomas ocorrendo em locais com plastia de estenose.[121]

Na doença extensa (>100 cm do intestino afetado), existe uma carga inflamatória maior, e os pacientes estão em risco de deficiências nutricionais. Portanto, na doença leve, a terapia nutricional pode ser considerada como adjuvante e como terapia primária.[86] Abordagens nutricionais incluem uma tentativa de alimentação enteral exclusiva com uma dieta elementar ou polimérica. Uma dieta elementar fornece os requisitos nutricionais para indivíduos na menor forma constituinte, como aminoácidos. Uma dieta polimérica fornece os requisitos nutricionais como proteínas inteiras, carboidratos ou gorduras (ou como polímeros). O objetivo disso é suprimir a inflamação intestinal e promover a recuperação da mucosa. Tentativas de alimentação enteral frequentemente são limitadas pela baixa tolerabilidade dos pacientes.

Manejo do quadro agudo: doença do trato gastrointestinal superior (esofágica e/ou gastroduodenal)

Este subtipo da DC em particular está sendo cada vez mais diagnosticado na endoscopia digestiva alta. A evidência para tratamento baseia-se principalmente em série de casos, mas a maioria dos especialistas concorda que um inibidor da bomba de prótons é necessário, associado a doses terapêuticas de corticosteroides sistêmicos, metotrexato, azatioprina e mercaptopurina, conforme descrito em outros fenótipos da doença.[122] Acredita-se que a DC do trato gastrointestinal superior esteja associada a um pior prognóstico. Portanto, a terapia anti-TNF deve ser considerada precocemente.[68] Cirurgia ou dilatação é o tratamento adequado para pessoas com sintomas obstrutivos.

Manejo do quadro agudo: doença perianal e fistulizante

Fístulas são tratos que ligam 2 órgãos revestidos por epitélio. Estas incluem fístulas enteroentéricas (ligando 2 alças do intestino); fístulas enterovesicais (do intestino para a bexiga), apresentando-se com infecções recorrentes do trato urinário e pneumatúria; fístulas enterovaginais, apresentando-se com passagem de gás ou fezes pela vagina; fístulas enterocutâneas, manifestando-se com drenagem do

conteúdo do intestino para a superfície da pele; fístulas cologástricas, manifestando-se como vômitos feculentos; ou fístulas em outros órgãos. Fístulas podem requerer manejo cirúrgico.[57]

A DC fistulizante pode ser dividida em várias áreas de tratamento (geralmente tratada com uma combinação de terapias cirúrgicas e medicamentosas):

- Fístula perianal simples
- Fístula perianal complexa
- Fístula não perianal.

Fístula perianal simples

- O abscesso intra-abdominal ou perianal deve ser descartado clinicamente. Se houver suspeita clínica de abscesso, um diagnóstico por imagem com TC para sepse intra-abdominal ou por RNM para sepse pélvica/perianal será necessário. Todo abscesso deve ser tratado cirurgicamente ou drenado radiologicamente antes do início da terapia com imunossuppressores ou imunomoduladores.
- Se o paciente estiver sintomático, um sedenho frouxo deve ser inserido ou uma fistulotomia deve ser realizada. Um sedenho é um cordão cirúrgico (geralmente de borracha silástica) que é passado através de um trato fistuloso para mantê-lo aberto. Isso permite drenagem contínua e evita infecção recorrente. Os sedenhos podem ser frouxos, permitindo a drenagem, ou cortantes quando são muito apertados. Sedenhos cortantes causam isquemia e necrose do tecido e cortam através do tecido, sendo apertados lenta e periodicamente até que eles cortem. Sedenhos cortantes não são mais usados rotineiramente para fístulas anais, pois eles causam alta taxa de incontinência.
- Plugs biológicos de colágeno de origem suína para fístulas anais foram testados para agilizar a recuperação da fístula. No entanto, faltam dados sobre a eficácia na DC.[123]
- Antibióticos (metronidazol e ciprofloxacino) devem ser adicionados como terapia medicamentosa inicial se houver evidência de infecção perianal.[124] Os protocolos para a administração de antibiótico variam localmente.
- A azatioprina e a mercaptopurina podem ser usadas para o manejo dessas fístulas.[125] O médico deve consultar as precauções específicas quanto ao uso de imunomoduladores.
- Foi comprovado que o infliximabe induz o fechamento das fístulas perianais. Também foi demonstrado que o adalimumabe e o certolizumabe pegol ajudam na resolução das fístulas, embora os tratamentos com ciclosporina e tacrolimo não sejam recomendados.[126] O perfil de segurança em longo prazo de medicamentos anti-TNF não está claro. Além disso, anticorpos contra esses medicamentos são potencialmente preocupantes, pois eles podem levar à perda de resposta clínica e à redução dos níveis séricos.[101] [102] O uso de certolizumabe pegol na DC foi aprovado nos EUA e em outros países, mas a EMA ainda não aprovou o uso para essa indicação.

Fístula perianal complexa

- O abscesso intra-abdominal ou perianal deve ser descartado clinicamente. Se houver suspeita clínica de abscesso, um diagnóstico por imagem com TC para sepse intra-abdominal ou por RNM para sepse pélvica/perianal será necessário. Todo abscesso deve ser tratado cirurgicamente ou drenado radiologicamente antes do início da terapia com imunossuppressores ou imunomoduladores.

- A colocação de sedenho é recomendada, juntamente com antibióticos e azatioprina ou mercaptopurina, como tratamento inicial. No entanto, a azatioprina ou a mercaptopurina não devem ser iniciadas se houver evidência de sepse.
- Infliximabe ou adalimumabe podem ser usados. Um ensaio clínico randomizado e controlado descobriu, na fase de extensão aberta com adalimumabe, que a recuperação da fístula foi sustentada por até 2 anos.[127] Um estudo sugeriu que a terapia combinada de adalimumabe e ciprofloxacino pode ser mais eficaz que o adalimumabe isoladamente, para alcançar o fechamento da fístula na DC, muito embora o benefício inicial não se mantivesse após descontinuação da antibioticoterapia.[128]
- Tratamentos clínicos e cirúrgicos devem ser usados em colaboração.[126]

Fístula não perianal

- O manejo de fístulas enterocutâneas e fístulas em outros órgãos é complexo e requer uma abordagem multidisciplinar.
- Ao tratar fístulas enterocutâneas, o estado nutricional deve ser otimizado e a sepse controlada com antibióticos. A decisão de operar deve ser tomada por uma equipe multidisciplinar de cirurgiões colorretais e gastroenterologistas.[126]
- As fístulas em outros órgãos podem requerer derivação cirúrgica do intestino com uma ostomia, e qualquer inflamação intestinal ativa deve ser tratada antes da cirurgia.
- A função do infliximabe no tratamento de fístulas não perianais não está bem estabelecida. Alguns estudos sugeriram que o fechamento das fístulas ou a cessação completa da drenagem da fístula após o uso de infliximabe é menos provável entre pacientes com fístulas não perianais (fístulas retovaginais ou mistas) em comparação com fístulas perianais.[129] [130] Estudos adicionais são necessários para avaliar a eficácia da terapia medicamentosa e cirúrgica combinadas para melhor obtenção da resposta completa neste grupo de pacientes desafiador.

Tratamento com base no comportamento da doença

Há diversos fatores associados a um prognóstico mais desfavorável, como:

- Apresentação com pouca idade
- Doença extensa, que exige tratamento inicial com corticosteroides
- Doença perianal no diagnóstico.

Pacientes com DC refratária a corticosteroides que permanece clinicamente ativa devem ser considerados um grupo distinto que deve ser tratado de modo diferente (mais intensivamente e mais cedo) que os grupos responsivos a corticosteroides. Esses pacientes devem receber tratamento anti-TNF, com ou sem outros imunomoduladores (por exemplo, azatioprina, mercaptopurina e metotrexato), em vez de ciclos repetidos de medicamentos ineficazes. A introdução precoce de medicamentos biológicos, como terapias anti-TNF, também deve ser considerada em pacientes corticosteroide-dependentes ou intolerantes a corticosteroides.[68]

Manutenção da remissão

Assim que a remissão for alcançada, o fundamental para os médicos é como mantê-la. Considerações sobre a escolha do tratamento de longo prazo correto para manter a remissão incluem:

- A evolução da doença (apresentação inicial, frequência e gravidade das recrudescimentos súbitas)
- A extensão da doença (localizada ou extensa)

- A eficácia e a tolerância de tratamentos que foram usados previamente para induzir ou manter a remissão
- A presença de sinais biológicos ou endoscópicos de inflamação e o potencial para complicações.

Restrições financeiras, sociais e logísticas também podem influenciar as opções de tratamento. O abandono do hábito de fumar é a única modificação do estilo de vida que mostrou ter um efeito na prevenção da recorrência na DC. Há vários estudos pequenos avaliando a função de probióticos para a manutenção da remissão clinicamente induzida na DC. Atualmente, não há evidências suficientes para sugerir que os probióticos sejam benéficos nessa função.[\[131\]](#) [\[132\]](#)

Manutenção da remissão clinicamente induzida: doença localizada ileocecal ou colônica

- Há evidências limitadas quanto ao uso da mesalazina na manutenção da remissão clinicamente induzida. Uma série de metanálises produziu resultados inconsistentes, e uma revisão Cochrane adicional não encontrou evidências de que as preparações orais de 5-ASA sejam superiores ao placebo para manutenção da remissão.[\[133\]](#)
- A azatioprina é o imunomodulador preferido para pessoas que tiveram remissão induzida por corticosteroides. A mercaptopurina pode ser testada em pacientes intolerantes à azatioprina (exceto em casos de pancreatite ou citopenia). Os corticosteroides podem ser reduzidos e, em seguida, descontinuados quando estabelecidos nessas terapias. O médico deve consultar as precauções específicas quanto ao uso de imunomoduladores.
- Metotrexato, administrado por via intramuscular, pode ser usado para manutenção de remissão na DC e parece ser seguro. Administrado por via oral, o metotrexato em baixas doses não parece ser eficaz para manutenção de remissão, e estudos de escalas maiores adicionais são necessários para oferecer suporte ao uso de metotrexato administrado por via oral em doses mais altas.[\[134\]](#) No entanto, na prática, a dosagem por via oral é mais conveniente e muitas vezes preferida pelos pacientes, visto que o esquema oral monitorado às vezes é administrado a quem considera a via parenteral inviável.[\[68\]](#)
- Corticosteroides sistêmicos não são eficazes na manutenção de remissão e podem causar efeitos adversos indesejados como acne, face redonda, crescimento de pelos, insônia, ganho de peso e osteoporose. A budesonida não é eficaz para a manutenção de remissão por mais de 3 meses após indução de remissão.[\[80\]](#)

Manutenção da remissão: outros quadros clínicos

Doença extensiva

- A instigação precoce e a manutenção com azatioprina são recomendadas.[\[68\]](#)

Doença dependente de corticosteroides

- Pacientes corticosteroide-dependentes devem ser tratados com tiopurinas ou metotrexato, mas, se eles tiverem doença ileocecal limitada, a ressecção ileal pode ser útil. Assim que estabelecidos nesses tratamentos, os corticosteroides podem ser reduzidos ou descontinuados.
- O uso precoce de terapias biológicas, como medicamento anti-TNF, em pacientes com dependência de corticosteroides pode ser útil na manutenção da remissão, dependendo da exposição prévia a outros medicamentos, como imunomoduladores.
- Foi estabelecido que um tratamento com a combinação de infliximabe e azatioprina pode ser mais eficaz que o infliximabe isolado para a manutenção da remissão sem corticosteroides.[\[114\]](#) [\[115\]](#)

No entanto, essa abordagem de combinação só deve ser usada por especialistas experientes no manejo desses pacientes. Precaução especial é necessária devido aos riscos associados ao alto grau de imunossupressão com a combinação desses 2 medicamentos.

Recidiva com tiopurinas

- Pacientes que recebem azatioprina ou mercaptopurina que apresentam recidiva com doses padrão podem ter suas doses aumentadas com supervisão do especialista até o desenvolvimento de leucopenia.[68] Se esse procedimento não mantiver a remissão, o metotrexato é uma opção.
- Evidências de um único ensaio clínico randomizado grande sugerem que o metotrexato intramuscular fornece um benefício para indução de remissão e supressão completa de corticosteroides em pacientes com DC refratária.[91]
- O medicamento anti-TNF também deve ser considerado neste contexto, ou cirurgia se a doença for localizada.

Após indução com medicamento anti-TNF

- Se a remissão for alcançada com medicamento anti-TNF, a manutenção com um anti-TNF deve ser considerada, com ou sem tratamento de combinação com outro imunomodulador.
- Foi demonstrado que infliximabe e adalimumabe são eficazes na indução e manutenção da remissão, embora estudos maiores e períodos de acompanhamento mais longos sejam necessários para avaliar o perfil de segurança em longo prazo.[98] [114] [135] [136] Anticorpos contra terapias anti-TNF são potencialmente preocupantes, pois eles podem levar à perda de resposta clínica e redução dos níveis séricos.[101] [102]
- O monitoramento terapêutico dos inibidores de TNF-alfa pode ser feito por teste do nível sérico do medicamento em circulação (nível de vale, tomado antes da administração da próxima dose). Pode-se, assim, ajustar a dose se os níveis estiverem muito elevados. Se o nível estiver muito baixo, podem ser realizados outros testes para os níveis de anticorpos anti-TNF, em que a presença deles pode tornar fútil e desaconselhável qualquer aumento de dose e encorajar troca por um agente alternativo. Isso pode ser feito em dois grupos de paciente, aqueles que perdem a resposta ao tratamento com inibidores de TNF-alfa e aqueles que são mantidos em tratamento e podem beneficiar-se do tratamento contínuo. No entanto, antes da inclusão nas atuais diretrizes de tratamento, são necessárias mais pesquisas em relação ao melhor método para medir o nível de inibidores de TNF-alfa, os padrões de referência, a precisão para prever o estado clínico e limiares clinicamente significativos.[137] No Reino Unido, o NICE avaliou um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) comercialmente disponível como tecnologia para este fim para centros onde são realizados testes dos níveis de TNF e de anticorpos.[138]
- Uma metanálise mostrou que a terapia combinada de infliximabe e imunossupressores é mais eficaz que a monoterapia na indução e manutenção da remissão da DC. No entanto, ensaios clínicos maiores com acompanhamento mais longo são necessários para avaliação adicional da eficácia e o perfil de segurança da terapia combinada.[139]

Ressecção intestinal subsequente[140]

- As taxas de recorrência pós-operatória são significativas, e a profilaxia medicamentosa é recomendada.[141] [142] [143]
- Foi demonstrado que a mesalazina apresenta um benefício em comparação com placebo na redução da recorrência pós-operatória, principalmente na doença do intestino delgado isolado. Uma revisão das evidências sugere que preparações com 5-ASA podem ser modestamente benéficas para a manutenção da remissão cirurgicamente induzida em pacientes com DC, mas

as evidências devem ser consideradas com cautela devido a problemas com a metodologia e as estatísticas dos estudos incluídos.[144] Como a evidência é de baixa qualidade no cenário pós-operatório, a American Gastroenterology Association não recomenda mesalazina para prevenir a recorrência da DC.[145] A azatioprina mostrou-se mais eficaz que a mesalazina na prevenção da recorrência pós-operatória.[145] Contudo, ela é pouco tolerada e tem um perfil de efeitos colaterais maior.

- O metronidazol mostrou-se mais eficaz que placebo na prevenção da recorrência pós-operatória de DC,[145] mas raramente é usado devido aos efeitos colaterais do uso em longo prazo, como a neuropatia periférica.[145]
- Há algumas evidências que mostram que o infliximabe e o adalimumabe são mais eficazes que a azatioprina e a mesalazina na prevenção da recidiva endoscópica e clínica da DC.[146] No entanto, essas evidências são insuficientes para tirar conclusões firmes; portanto, a escolha entre anti-TNF e tiopurinas deve ser uma decisão de risco versus benefício baseada no paciente de forma individual e seu risco de recorrência da doença.[145]
- A vigilância endoscópica é recomendada 6 a 12 meses de pós-operatório, naqueles com remissão induzida cirurgicamente em terapia medicamentosa, a fim de avaliar a atividade da doença.[145]

Duração dos tratamentos de manutenção

- A cessação do tratamento para pacientes mantidos em remissão com azatioprina foi estudada e pode ser considerada após 4 anos de remissão.[147]
- Os riscos e benefícios do uso da azatioprina em longo prazo devem ser considerados, incluindo o risco de desenvolvimento de linfoma.
- O tratamento de longo prazo com metotrexato não aumenta o risco de hepatotoxicidade grave. Portanto, os pacientes podem ser mantidos com o uso desse medicamento, desde que o risco de suprimir o medicamento seja maior que o de permanecer no tratamento de longo prazo.[148]
- Não há recomendações atuais sobre a duração de agentes anti-TNF.

Complicações: manejo de manifestações extraintestinais

Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.[58]

Artropatia

- O tratamento da artropatia associada à DC dá suporte ao uso em curto prazo de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), injeções locais de corticosteroide e fisioterapia para artrite periférica, embora a ênfase deva estar no tratamento da DC subjacente.[126]
- Pacientes com artropatia associada à DC devem ser considerados para tratamento com metotrexato. O tratamento é iniciado por via intramuscular, com um esquema de retirada gradual dos corticosteroides sobrepostos. Assim que a resposta clínica é alcançada, o metotrexato pode ser administrado por via oral, com uma tentativa de diminuir a dose gradualmente ao longo de vários meses. Além disso, todos os pacientes devem tomar 1 mg de folato por dia para minimizar os efeitos adversos do metotrexato.[92] [96] [103]
- Com artropatia axial associada à DC, foi demonstrado que o infliximabe é eficaz nos pacientes com espondilite anquilosante refratária ou intolerantes a AINEs.[149]

Manifestações cutâneas

- O tratamento do eritema nodoso se baseia no tratamento da DC subjacente.
- O pioderma gangrenoso geralmente é tratado com corticosteroides, embora tenha sido demonstrado que a ciclosporina e o tacrolimo intravenosos apresentem benefício comprovado.^[150] Outros estudos demonstraram uma resposta induzida com infliximabe em 69% dos pacientes e remissão em 31% dos pacientes na semana 6. Portanto, o infliximabe é recomendado para uso em pacientes que não respondem rapidamente a corticosteroides.^[151]

Manifestações oculares

- A opinião de um especialista em oftalmologia é necessária quando há suspeita de um diagnóstico de uveíte. Pode ser necessário tratar com corticosteroides sistêmicos e tópicos.
- A episclerite pode ser autolimitada, mas geralmente responde aos corticosteroides tópicos.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo		(resumo)
doença ileocecal não fistulizante com <100 cm do intestino afetado: apresentação inicial ou recidiva		
<ul style="list-style-type: none"> ■ levemente ativa ■ moderadamente ativa: apresentação inicial ou recidiva não corticosteroide-dependente/não refratária 	1a	observação com monitoramento ou budesonida ou terapia com 5-aminossalicilato (5-ASA)
	adjunto	manejo de manifestações extraintestinais
	1a	budesonida e/ou terapia com 5-aminossalicilato (5-ASA), ou corticosteroides orais convencionais (usar tratamento previamente eficaz para recidiva)
	adjunto	manejo de manifestações extraintestinais
	adjunto	antibióticos
	2a	terapia de imunomodulação + corticosteroide oral com esquema de retirada gradual
	adjunto	manejo de manifestações extraintestinais
	adjunto	antibióticos
	3a	terapia biológica ± azatioprina + corticosteroide oral com esquema de retirada gradual
	adjunto	manejo de manifestações extraintestinais
	adjunto	antibióticos

Agudo			(resumo)
<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></</div></div>			

Agudo		(resumo)
■ moderada ou gravemente ativa: apresentação inicial ou recidiva não corticosteroide-dependente/não refratária	adjunto	terapia de imunomodulação
	adjunto	manejo de manifestações extraintestinais
	adjunto	antibióticos
	2a	cirurgia
	adjunto	manejo de manifestações extraintestinais
	adjunto	antibióticos
	1a	corticosteroides orais ou intravenosos + terapia de imunomodulação + consideração de cirurgia
	adjunto	hidrocortisona retal tópica
	adjunto	manejo de manifestações extraintestinais
	adjunto	antibióticos
■ moderada ou gravemente ativa: recidiva corticosteroide-dependente/refratária	2a	terapia biológica + consideração de cirurgia
	adjunto	hidrocortisona retal tópica
	adjunto	manejo de manifestações extraintestinais
	adjunto	antibióticos
	3a	cirurgia
	adjunto	manejo de manifestações extraintestinais
	adjunto	antibióticos
	1a	início precoce de terapia biológica ou consideração de cirurgia
	adjunto	corticosteroides orais ou intravenosos
	adjunto	hidrocortisona retal tópica
doença do intestino delgado extensa (>100 cm do intestino afetado) não fistulizante: apresentação inicial ou recidiva		

Agudo		(resumo)
	1a	corticosteroides orais + introdução precoce de imunomoduladores
	adjunto	terapia nutricional
	adjunto	consideração precoce de terapia biológica
	adjunto	consideração de ressecção cirúrgica
	adjunto	manejo de manifestações extraintestinais
doença do trato gastrointestinal superior (doença esofágica e/ou gastroduodenal) não fistulizante: apresentação inicial ou recidiva		
	1a	inibidor da bomba de prótons
	adjunto	corticosteroides orais
	adjunto	terapia de imunomodulação
	adjunto	consideração precoce de terapia antifator de necrose tumoral (anti-TNF)
	adjunto	cirurgia ou dilatação
	adjunto	manejo de manifestações extraintestinais
doença perianal ou fistulizante: apresentação inicial ou recidiva		
■ fístula perianal simples: sintomática	1a	sedenho frouxo + drenagem de abscesso perianal, se presente
	adjunto	antibióticos
	adjunto	azatioprina/mercaptopurina ou terapia antifator de necrose tumoral (anti-TNF)
	adjunto	manejo de manifestações extraintestinais
■ fístula perianal complexa	1a	colocação de sedenho frouxo + drenagem de abscesso perianal, se presente
	adjunto	antibióticos
	adjunto	azatioprina/mercaptopurina ou terapia antifator de necrose tumoral (anti-TNF)
	adjunto	manejo de manifestações extraintestinais
■ fístula não perianal	1a	abordagem multidisciplinar + cuidados de suporte
	adjunto	cirurgia
	adjunto	manejo de manifestações extraintestinais

Em curso			(resumo)
em remissão			
		1a	terapia de manutenção
		mais	orientação sobre abandono do hábito de fumar
■ com espasmos abdominais; nenhuma evidência de obstrução		adjunto	agentes antiespasmódicos
■ com diarreia sintomática		adjunto	agentes antidiarreicos

Opções de tratamento

Agudo

doença ileocecal não fistulizante
com <100 cm do intestino afetado:
apresentação inicial ou recidiva

■ levemente ativa

1a

**observação com monitoramento
ou budesonida ou terapia com 5-
aminossalicilato (5-ASA)**

Opções primárias

» **budesonida**: 9 mg por via oral (com revestimento entérico) uma vez ao dia pela manhã por até 8 semanas; pode diminuir para 6 mg uma vez por dia durante 2 semanas antes da cessação do tratamento

Opções secundárias

» **mesalazina**: a dose depende da marca usada; consulte a bula do produto para obter orientação quanto à dose

OU

» **balsalazida**: 2250 mg por via oral três vezes ao dia

OU

» **olsalazina**: 500-1000 mg por via oral duas vezes ao dia

» A ausência de tratamento ativo é uma opção para determinados pacientes com sintomas leves isolados, desde que eles sejam monitorados rigorosamente quanto a complicações e progressão da doença.

» A budesonida oral (um corticosteroide de liberação modificada, que é ativo principalmente no íleo terminal) é o tratamento de escolha para indução de remissão na doença de Crohn (DC) ileocecal localizada levemente ativa. A dose de budesonida pode ser reduzida assim que a resposta clínica for alcançada. Ela mostrou-se superior ao placebo e a medicamentos com 5-ASA.[68] [80]

» Medicamentos com 5-ASA frequentemente são usados para doença leve. Há evidências de que os medicamentos com 5-ASA são capazes de reduzir a intensidade da DC em pacientes com doença leve a moderada.[83] No entanto,

Agudo

- moderadamente ativa: apresentação inicial ou recidiva não corticosteroide-dependente/não refratária

adjunto

1a

os dados são conflitantes; portanto, o consenso é que os 5-ASAs não são eficazes na indução da remissão.[84]

» Os 5-ASAs são contraindicados se houver hipersensibilidade à aspirina, ou obstrução gastrointestinal ou geniturinária. Os efeitos adversos incluem erupção cutânea, febre e síndrome semelhante à gripe (influenza). Raramente causam nefrite intersticial, pancreatite e pericardite.

manejo de manifestações extraintestinais

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico.[58]

budesonida e/ou terapia com 5-aminossalicilato (5-ASA), ou corticosteroides orais convencionais (usar tratamento previamente eficaz para recidiva)

Opções primárias

» **budesonida**: 9 mg por via oral (com revestimento entérico) uma vez ao dia pela manhã por até 8 semanas; pode diminuir para 6 mg uma vez por dia durante 2 semanas antes da cessação do tratamento

--E/OU--

» **mesalazina**: a dose depende da marca usada; consulte a bula do produto para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **balsalazida**: 2250 mg por via oral três vezes ao dia

-ou-

» **olsalazina**: 500-1000 mg por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **prednisolona**: 0.5 a 0.75 mg/kg/dia por via oral, reduzir a dose gradualmente de acordo com a resposta

» Demonstrou-se que a budesonida oral tem maior probabilidade de induzir a remissão que medicamentos com 5-ASA ou placebo, e deve ser usada preferencialmente em relação a corticosteroides sistêmicos (por exemplo, prednisolona).[68] [87]

» Foi comprovada a eficácia dos corticosteroides orais em induzir a remissão, mas eles apresentam um perfil de efeitos adversos

Agudo

significativo[88] [89] e podem predispor a infecção grave, particularmente em pacientes idosos hospitalizados.[90]

» Os corticosteroides orais podem causar efeitos metabólicos profundos e variados, incluindo retenção de água e sal, osteoporose e hiperglicemia. Além disso, o uso prolongado causa imunossupressão.

» Há evidências de que os medicamentos com 5-ASA são capazes de reduzir a intensidade da DC em pacientes com doença leve a moderada.[83] No entanto, os dados são conflitantes; portanto, o consenso é que os 5-ASAs não são eficazes na indução da remissão.[84]

» Os 5-ASAs são contraindicados se houver hipersensibilidade à aspirina, ou obstrução gastrointestinal ou geniturinária. Os efeitos adversos incluem erupção cutânea, febre e síndrome semelhante à gripe (influenza). Raramente causam nefrite intersticial, pancreatite e pericardite.

adjunto **manejo de manifestações extraintestinais**

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.[58]

adjunto **antibióticos**

» Antibióticos podem ser adicionados se houver suspeita de complicações sépticas.[68]

» O uso rotineiro de antibióticos na ausência de suspeita de sepse não é apoiado por evidência consistente de ensaios clínicos controlados.[68] [69]

2a **terapia de imunomodulação + corticosteroide oral com esquema de retirada gradual**

Opções primárias

» **azatioprina**: 1 a 2.5 mg/kg/dose por via oral uma vez ao dia

OU

» **mercaptopurina**: 0.75 a 1.5 mg/kg/dia por via oral

Opções secundárias

Agudo

» **metotrexato**: 25 mg por via oral/subcutânea/intramuscular uma vez por semana

-e-

» **ácido fólico**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

» Imunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato) são usados com frequência em combinação com corticosteroides para ajudar a induzir a remissão na DC ativa, apesar das evidências clínicas sobre sua eficácia serem conflitantes e controversas.[68] [91] A dose de corticosteroides pode ser reduzida gradualmente.

» Os imunomoduladores inibem a síntese de DNA e RNA, fazendo com que a proliferação das células seja interrompida. Isso resulta em supressão do sistema imunológico.

» O metotrexato é um agente imunossupressor de primeira linha em pacientes com artropatia associada à DC. Assim que a resposta clínica é alcançada com metotrexato intramuscular, uma troca para metotrexato oral pode ser feita.

» O médico deve consultar as precauções específicas quanto ao uso de imunomoduladores.

adjunto **manejo de manifestações extraintestinais**

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.[58]

adjunto **antibióticos**

» Antibióticos podem ser adicionados se houver suspeita de complicações sépticas.[68]

» O uso rotineiro de antibióticos na ausência de suspeita de sepse não é apoiado por evidência consistente de ensaios clínicos controlados.[68] [69]

3a **terapia biológica ± azatioprina + corticosteroide oral com esquema de retirada gradual**

Opções primárias

» **infliximabe**: 5 mg/kg/dose por via intravenosa administrados nas semanas 0, 2 e 6 inicialmente, seguidos por 5 mg/kg/dose a cada 8 semanas

-e-

Agudo

» **azatioprina**: 1 a 2.5 mg/kg/dose por via oral uma vez ao dia

OU

» **adalimumabe**: 160 mg por via subcutânea na semana 0, 80 mg na semana 2, seguidos por 40 mg em semanas alternadas começando na semana 4

OU

» **infliximabe**: 5 mg/kg/dose por via intravenosa administrados nas semanas 0, 2 e 6 inicialmente, seguidos por 5 mg/kg/dose a cada 8 semanas

Opções secundárias

» **vedolizumabe**: 300 mg em infusão intravenosa nas semanas 0, 2 e 6 inicialmente, em seguida a cada 8 semanas daí em diante

OU

» **ustequinumabe**: esquema de indução: peso corporal ≤ 55 kg: 260 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; peso corporal 56-85 kg: 390 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; peso corporal >85 kg: 520 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; esquema de manutenção: 90 mg por via subcutânea a cada 8 semanas (começando 8 semanas após o esquema de indução)

» Os anticorpos monoclonais anti-TNF infliximabe e adalimumabe apresentaram bons resultados no tratamento da DC.[97] [98] No entanto, o perfil de segurança dos medicamentos em longo prazo não está claro. Eles podem causar imunodeficiência grave resultando em superinfecções, reativação da tuberculose (TB) e desenvolvimento de linfoma.[100] Além disso, anticorpos para essas terapias são potencialmente preocupantes, pois eles podem causar perda de resposta clínica e redução de níveis séricos.[101] [102]

» Durante a administração e até 30 minutos depois, os pacientes podem desenvolver febre, calafrios, prurido, urticária, dor torácica, hipotensão, hipertensão e dispneia.

Agudo

» O efeito desse tratamento pode durar por até 54 semanas, e reduz a necessidade de corticosteroides.[1] [103] [104] A dose de corticosteroides pode ser reduzida gradualmente.

» Ensaios demonstraram benefícios com a terapia de combinação de imunomoduladores.[98] [114] [115] Uma metanálise demonstrou que o infliximabe é superior à azatioprina imunomoduladora para induzir a remissão sem corticosteroide, mas é importante que a combinação de azatioprina e infliximabe seja superior ao infliximabe isolado.[92] No entanto, essa abordagem de combinação só deve ser usada por especialistas experientes no manejo desses pacientes. Precaução especial é necessária devido aos riscos associados ao alto grau de imunossupressão com a combinação desses 2 medicamentos. Uma metanálise em rede comparando diretamente esses tratamentos concluiu que o adalimumabe e a combinação de infliximabe e azatioprina são as terapias mais eficazes para indução e manutenção de remissão da DC.[99]

» Os agentes biossimilares ao infliximabe estão sendo usados em muitas partes do Reino Unido como rotina. O Comentário de Evidência de Medicamentos de 2017 do National Institute for Health and Care Excellence recomenda que pessoas com DC em resposta clínica estável ou remissão recebendo terapia com infliximabe possam ser transferidas para um agente biossimilar na mesma dose e intervalo de dose.[76] A Food and Drug Administration dos EUA também aprovou o uso de biossimilares ao infliximabe para adultos ou crianças (com 6 anos de idade ou mais) com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada à terapia convencional.

» Novas terapias biológicas, como vedolizumabe (antagonista do receptor de integrina)[105] [106] e ustequinumabe (antagonista de IL-12 e IL-23), podem ser usados no lugar de terapias anti-TNF para indução da remissão da DC[107] em determinados pacientes ou quando a terapia anti-TNF fracassar. Dados de novos agentes biológicos mostram que o vedolizumabe e o ustequinumabe têm perfis de segurança favoráveis, com baixa incidência de eventos adversos.[68] [75] No entanto, atualmente são tomadas as mesmas precauções que com anti-TNFs, até serem conhecidos os resultados de dados em mais longo prazo.

Agudo

■ moderadamente ativa:
recidiva corticosteroide-
dependente/refratária

adjunto manejo de manifestações extraintestinais

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.[58]

adjunto antibióticos

» Antibióticos podem ser adicionados se houver suspeita de complicações sépticas.[68]

» O uso rotineiro de antibióticos na ausência de suspeita de sepse não é apoiado por evidência consistente de ensaios clínicos controlados.[68] [69]

1a consideração de início precoce de terapias biológicas + corticosteroide oral com esquema de retirada gradual

Opções primárias

» **infliximabe**: 5 mg/kg/dose por via intravenosa administrados nas semanas 0, 2 e 6 inicialmente, seguidos por 5 mg/kg/dose a cada 8 semanas

OU

» **adalimumabe**: 160 mg por via subcutânea na semana 0, 80 mg na semana 2, seguidos por 40 mg em semanas alternadas começando na semana 4

Opções secundárias

» **vedolizumabe**: 300 mg em infusão intravenosa nas semanas 0, 2 e 6 inicialmente, em seguida a cada 8 semanas daí em diante

OU

» **ustequinumabe**: esquema de indução: peso corporal ≤55 kg: 260 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; peso corporal 56-85 kg: 390 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; peso corporal >85 kg: 520 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; esquema de manutenção: 90 mg por via subcutânea a cada 8 semanas (começando 8 semanas após o esquema de indução)

Agudo

» Cada vez mais uma abordagem "top-down" ao tratamento está sendo defendida. Essa estratégia envolve iniciar tratamentos mais potentes (como terapias anti-TNF ou outros agentes biológicos) no início do processo da doença. Os possíveis méritos dessa abordagem são uma redução na necessidade de ciclos repetidos de corticosteroides, evitando, assim, os efeitos colaterais e riscos da dependência dos corticosteroides. Foi postulado que uma abordagem mais agressiva pode reduzir a necessidade de cirurgia futura. Critérios clínicos e fatores do paciente são usados com base de paciente para paciente para determinar o limite em que o anti-TNF ou a terapia com imunomoduladores é iniciada, dependendo da evolução prevista da doença.[68]

» Esforços devem ser feitos para minimizar a exposição de pacientes com DC a corticosteroides. Uma abordagem eficaz é a introdução precoce de medicamentos biológicos, como terapias anti-TNF (por exemplo, infliximabe), principalmente em pacientes corticosteroide-dependentes, refratários a corticosteroides ou intolerantes a corticosteroides.[68]

» Os anticorpos monoclonais TNF infliximabe e adalimumabe apresentaram bons resultados no tratamento da DC.[97] [98] No entanto, o perfil de segurança dos medicamentos em longo prazo não está claro. Além disso, anticorpos para essas terapias são potencialmente preocupantes, pois eles podem causar perda de resposta clínica e redução de níveis séricos.[101] [102] O efeito desse tratamento pode durar por até 54 semanas e reduz a necessidade de corticosteroides.[1] [103] [104]

» Os agentes bioequivalentes ao infliximabe estão sendo usados em muitas partes do Reino Unido como rotina. O Comentário de Evidência de Medicamentos de 2017 do National Institute for Health and Care Excellence recomenda que pessoas com DC em resposta clínica estável ou remissão recebendo terapia com infliximabe possam ser transferidas para um agente bioequivalente na mesma dose e intervalo de dose.[76] A Food and Drug Administration dos EUA também aprovou o uso de bioequivalentes ao infliximabe para adultos ou crianças (com 6 anos de idade ou mais) com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada à terapia convencional.

» Novas terapias biológicas, como vedolizumabe (antagonista do receptor de integrina)[105]

Agudo

[106] e ustekinumabe (antagonista de IL-12 e IL-23), podem ser usados no lugar de terapias anti-TNF [107] em determinados pacientes ou quando a terapia anti-TNF fracassar. Dados de novos agentes biológicos mostram que o vedolizumabe e o ustekinumabe têm perfis de segurança favoráveis, com baixa incidência de eventos adversos. [68] [75] No entanto, atualmente são tomadas as mesmas precauções que com anti-TNFs, até serem conhecidos os resultados de dados em mais longo prazo.

» A dose de corticosteroides pode ser reduzida gradualmente.

adjunto **manejo de manifestações extraintestinais**

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar. [58]

adjunto **antibióticos**

» Antibióticos podem ser adicionados se houver suspeita de complicações sépticas. [68]

» O uso rotineiro de antibióticos na ausência de suspeita de sepse não é apoiado por evidência consistente de ensaios clínicos controlados. [68] [69]

2a **cirurgia**

» A ausência de resposta à terapia medicamentosa ou o agravamento dos sintomas são indicações para intervenção cirúrgica imediata. [69] Se houver sintomas obstrutivos, a cirurgia pode ser considerada precocemente.

» Embora os pacientes possam responder a corticosteroides orais, 80% precisarão de cirurgia em até 5 anos após o diagnóstico.

» A ressecção ileocecal limitada mostrou taxas de recorrência de 35% a 40% em 10 anos, com 50% não apresentando sintomas de gravidade semelhante em 15 anos. Não existem dados semelhantes disponíveis para a terapia medicamentosa. [110] [111] [112] [113]

adjunto **manejo de manifestações extraintestinais**

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar. [58]

Agudo

- gravemente ativa: apresentação inicial ou recidiva não corticosteroide-dependente/não refratária

adjunto

antibióticos

» Antibióticos podem ser adicionados se houver suspeita de complicações sépticas.[68]

» O uso rotineiro de antibióticos na ausência de suspeita de sepse não é apoiado por evidência consistente de ensaios clínicos controlados.[68] [69]

1a

internação + corticosteroides orais ou intravenosos convencionais + consideração de cirurgia

Opções primárias

» **prednisolona**: 0.5 a 0.75 mg/kg/dia por via oral, reduzir a dose gradualmente de acordo com a resposta

OU

» **succinato sódico de hidrocortisona**: 100 mg por via intravenosa a cada 8 horas

OU

» **metilprednisolona**: 12-15 mg por via intravenosa a cada 6 horas

» Deve ser tratada inicialmente com administração de corticosteroides orais ou intravenosos.[68] Os pacientes precisarão de internação hospitalar.

» Internação, fluidoterapia e avaliação cirúrgica urgente são necessárias em pacientes com os seguintes sinais e sintomas: febre alta, massa abdominal, sinais de obstrução intestinal, vômitos frequentes. A possibilidade de um abscesso intra-abdominal deve ser descartada.

adjunto

manejo de manifestações extraintestinais

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.[58]

adjunto

antibióticos

» Antibióticos podem ser adicionados se houver suspeita de complicações sépticas.[68]

» O uso rotineiro de antibióticos na ausência de suspeita de sepse não é apoiado por evidência consistente de ensaios clínicos controlados.[68] [69]

Agudo

adjunto **terapia de imunomodulação + corticosteroide oral com esquema de retirada gradual**

Opções primárias

» **azatioprina**: 1 a 2.5 mg/kg/dose por via oral uma vez ao dia

OU

» **mercaptopurina**: 0.75 a 1.5 mg/kg/dia por via oral

Opções secundárias

» **metotrexato**: 25 mg por via oral/subcutânea/intramuscular uma vez por semana

-e-

» **ácido fólico**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

» Os corticosteroides orais são uma terapia eficaz com a adição de imunomoduladores, como azatioprina, mercaptopurina ou metotrexato, para pacientes que apresentam recidiva.[91] [102]

» Os imunomoduladores inibem a síntese de DNA e RNA, fazendo com que a proliferação das células seja interrompida. Isso resulta em supressão do sistema imunológico.

» O metotrexato é um agente imunossupressor de primeira linha em pacientes com artropatia associada à DC. Assim que a resposta clínica é alcançada com metotrexato intramuscular, uma troca para metotrexato oral pode ser feita.

» O médico deve consultar as precauções específicas quanto ao uso de imunomoduladores.

» A dose de corticosteroides pode ser reduzida gradualmente.

2a **terapia biológica ou cirurgia**

Opções primárias

» **infliximabe**: 5 mg/kg/dose por via intravenosa administrados nas semanas 0, 2 e 6 inicialmente, seguidos por 5 mg/kg/dose a cada 8 semanas

OU

Agudo

» **adalimumabe**: 160 mg por via subcutânea na semana 0, 80 mg na semana 2, seguidos por 40 mg em semanas alternadas começando na semana 4

Opções secundárias

» **vedolizumabe**: 300 mg em infusão intravenosa nas semanas 0, 2 e 6 inicialmente, em seguida a cada 8 semanas daí em diante

OU

» **ustequinumabe**: esquema de indução: peso corporal ≤ 55 kg: 260 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; peso corporal 56-85 kg: 390 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; peso corporal > 85 kg: 520 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; esquema de manutenção: 90 mg por via subcutânea a cada 8 semanas (começando 8 semanas após o esquema de indução)

» O tratamento medicamentoso com anti-TNF, com ou sem um imunomodulador, é uma opção adequada para pacientes com evidência objetiva de doença ativa que apresentou recidiva, ou para pessoas que não respondem à terapia inicial.^{[102] [114]} Um ensaio demonstrou benefícios com a combinação da terapia com imunomoduladores e terapia anti-TNF.^[114] No entanto, essa abordagem de combinação só deve ser usada por especialistas experientes no manejo desses pacientes. Precaução especial é necessária devido aos riscos associados ao alto grau de imunossupressão com a combinação desses 2 medicamentos.

» Os agentes biossimilares ao infliximabe estão sendo usados em muitas partes do Reino Unido como rotina. O Comentário de Evidência de Medicamentos de 2017 do National Institute for Health and Care Excellence recomenda que pessoas com DC em resposta clínica estável ou remissão recebendo terapia com infliximabe possam ser transferidas para um agente biossimilar na mesma dose e intervalo de dose.^[76] A Food and Drug Administration dos EUA também aprovou o uso de biossimilares ao infliximabe para adultos ou crianças (com 6 anos de idade ou mais) com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada à terapia convencional.

Agudo

» Novas terapias biológicas, como vedolizumabe (antagonista do receptor de integrina)[105] [106] e ustequinumabe (antagonista de IL-12 e IL-23),[107] podem ser usadas em quem apresentou recidiva em outras terapias, o que pode incluir terapia anti-TNF. Dados de novos agentes biológicos mostram que o vedolizumabe e o ustequinumabe têm perfis de segurança favoráveis, com baixa incidência de eventos adversos.[68] [75] No entanto, atualmente são tomadas as mesmas precauções que com anti-TNFs, até serem conhecidos os resultados de dados em mais longo prazo.

» A cirurgia é uma alternativa razoável aos agentes biológicos para alguns pacientes, embora existam opiniões diferentes quanto ao momento ideal para intervenções cirúrgicas. Alguns especialistas recomendam cirurgia após 2 a 6 semanas de terapia medicamentosa ineficaz, enquanto outros defendem a cirurgia imediata. Pacientes com sintomas graves, apesar do uso de corticosteroides ou terapia biológica, requerem tratamento prático individualizado de acordo com a apresentação.

» Internação, fluidoterapia e avaliação cirúrgica urgente são necessárias em pacientes com os seguintes sinais e sintomas: febre alta, massa abdominal, sinais de obstrução intestinal, vômitos frequentes. A possibilidade de um abscesso intra-abdominal deve ser descartada.

adjunto **redução gradual da dose de corticosteroides**

» Os corticosteroides podem ser reduzidos gradualmente.

adjunto **manejo de manifestações extraintestinais**

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.[58]

adjunto **antibióticos**

» Antibióticos podem ser adicionados se houver suspeita de complicações sépticas.[68]

» O uso rotineiro de antibióticos na ausência de suspeita de sepse não é apoiado por evidência consistente de ensaios clínicos controlados.[68] [69]

■ **gravemente ativa: recidiva corticosteroide-dependente/refratária**

1a **internação + consideração de início precoce de terapia biológica ou cirurgia**

Agudo**Opções primárias**

» **infliximabe**: 5 mg/kg/dose por via intravenosa administrados nas semanas 0, 2 e 6 inicialmente, seguidos por 5 mg/kg/dose a cada 8 semanas

OU

» **adalimumabe**: 160 mg por via subcutânea na semana 0, 80 mg na semana 2, seguidos por 40 mg em semanas alternadas começando na semana 4

Opções secundárias

» **vedolizumabe**: 300 mg em infusão intravenosa nas semanas 0, 2 e 6 inicialmente, em seguida a cada 8 semanas daí em diante

OU

» **ustequinumabe**: esquema de indução: peso corporal ≤ 55 kg: 260 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; peso corporal 56-85 kg: 390 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; peso corporal >85 kg: 520 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; esquema de manutenção: 90 mg por via subcutânea a cada 8 semanas (começando 8 semanas após o esquema de indução)

» Os pacientes com sintomas graves necessitam de internação.

» Cada vez mais uma abordagem "top-down" ao tratamento está sendo defendida. Essa estratégia envolve iniciar tratamentos mais potentes (como terapias anti-TNF) no início do processo da doença. Os possíveis méritos dessa abordagem são uma redução na necessidade de ciclos repetidos de corticosteroides, evitando, assim, os efeitos colaterais e riscos da dependência dos corticosteroides. Foi postulado que uma abordagem mais agressiva pode reduzir a necessidade de cirurgia futura. Critérios clínicos e fatores do paciente são usados com base de paciente para paciente para determinar o limite em que o anti-TNF ou a terapia com imunomoduladores é iniciada, dependendo da evolução prevista da doença.^[68]

Agudo

» Esforços devem ser feitos para minimizar a exposição de pacientes com DC a corticosteroides. Uma abordagem eficaz é a introdução precoce de medicamentos biológicos, como terapias anti-TNF (por exemplo, infliximabe), principalmente em pacientes corticosteroide-dependentes, refratários a corticosteroides ou intolerantes a corticosteroides.[68]

» Os anticorpos monoclonais TNF infliximabe e adalimumabe apresentaram bons resultados no tratamento da DC.[97] [98] No entanto, o perfil de segurança dos medicamentos em longo prazo não está claro. Além disso, anticorpos para essas terapias são potencialmente preocupantes, pois eles podem causar perda de resposta clínica e redução de níveis séricos.[101] [102] O efeito desse tratamento pode durar por até 54 semanas e reduz a necessidade de corticosteroides.[1] [103] [104]

» Os agentes biossimilares ao infliximabe estão sendo usados em muitas partes do Reino Unido como rotina. O Comentário de Evidência de Medicamentos de 2017 do National Institute for Health and Care Excellence recomenda que pessoas com DC em resposta clínica estável ou remissão recebendo terapia com infliximabe possam ser transferidas para um agente biossimilar na mesma dose e intervalo de dose.[76] A Food and Drug Administration dos EUA também aprovou o uso de biossimilares ao infliximabe para adultos ou crianças (com 6 anos de idade ou mais) com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada à terapia convencional.

» Novas terapias biológicas, como vedolizumabe (antagonista do receptor de integrina)[105] [106] e ustekinumabe (antagonista de IL-12 e IL-23),[107] podem ser usadas em quem apresentou recidiva em outras terapias, o que pode incluir terapia anti-TNF. Dados de novos agentes biológicos mostram que o vedolizumabe e o ustekinumabe têm perfis de segurança favoráveis, com baixa incidência de eventos adversos.[68] [75] No entanto, atualmente são tomadas as mesmas precauções que com anti-TNFs, até serem conhecidos os resultados de dados em mais longo prazo.

» A cirurgia é uma alternativa razoável à terapia biológica para alguns pacientes, embora existam opiniões diferentes quanto ao momento ideal para intervenções cirúrgicas. Alguns especialistas recomendam cirurgia após 2 a 6 semanas de terapia medicamentosa ineficaz,

Agudo

enquanto outros defendem a cirurgia imediata. Pacientes com sintomas graves, apesar do uso de corticosteroides ou terapia biológica, requerem tratamento prático individualizado de acordo com a apresentação.

» Internação, fluidoterapia e avaliação cirúrgica urgente são necessárias em pacientes com os seguintes sinais e sintomas: febre alta, massa abdominal, sinais de obstrução intestinal, vômitos frequentes. A possibilidade de um abscesso intra-abdominal deve ser descartada.

adjunto **redução gradual da dose de corticosteroides**

» Se o paciente já está em corticoterapia, a dose pode ser reduzida gradualmente dependendo da resposta clínica.

adjunto **manejo de manifestações extraintestinais**

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.^[58]

adjunto **antibióticos**

» Antibióticos podem ser adicionados se houver suspeita de complicações sépticas.^[68]

» O uso rotineiro de antibióticos na ausência de suspeita de sepse não é apoiado por evidência consistente de ensaios clínicos controlados.^[68]
^[69]

doença colônica não fistulizante: apresentação inicial ou recidiva

■ levemente ativa

1a **terapia com 5-aminossalicilato (5-ASA)**

Opções primárias

» **sulfassalazina**: 500-1000 mg por via oral duas a quatro vezes ao dia, máximo de 4 g/dia

OU

» **mesalazina**: a dose oral depende da marca usada; consulte a bula do produto para obter orientação quanto à dose

OU

» **mesalazina retal**: supositório de 500 mg duas vezes ao dia, ou 1000 mg uma vez ao

Agudo

dia ao deitar; enema de 1-2 g ao deitar por 3-6 semanas

OU

» **balsalazida**: 2250 mg por via oral três vezes ao dia

OU

» **olsalazina**: 500-1000 mg por via oral duas vezes ao dia

» A sulfassalazina 5-ASA é uma terapia modestamente eficaz, mas pouco tolerada.^[84] As diretrizes de 2016 da ECCO no geral não recomendam sulfassalazina.^[68] Alguns médicos recomendam suplementação com folato durante a terapia com sulfassalazina, pois esta impede a absorção do folato.

» Os 5-ASAs são contraindicados se houver hipersensibilidade à aspirina, ou obstrução gastrointestinal ou geniturinária. Os efeitos adversos incluem erupção cutânea, febre e síndrome semelhante à gripe (influenza). Raramente causam nefrite intersticial, pancreatite e pericardite.

» Ainda há controvérsia sobre o benefício da mesalazina tópica.

adjunto **hidrocortisona retal tópica**

Opções primárias

» **hidrocortisona retal**: enema de 100 mg/60 mL duas vezes ao dia

OU

» **hidrocortisona retal**: 90 mg (um aplicador cheio) uma ou duas vezes ao dia

OU

» **hidrocortisona retal**: supositório de 25-30 mg duas vezes ao dia

» Não existem dados de ensaios clínicos randomizados e controlados sobre a terapia tópica para DC no lado esquerdo, embora enemas ou supositórios de hidrocortisona sejam frequentemente recomendados.

» Quantidades significativas de corticosteroides (até 75% na colite grave) podem ser absorvidas

Agudo

sistemicamente quando administradas via enema ou supositório.

» Os corticosteroides podem causar efeitos metabólicos profundos e variados, incluindo retenção de água e sal, osteoporose e hiperglicemia. Além disso, o uso prolongado causa imunossupressão.

adjunto **manejo de manifestações extraintestinais**

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.[58]

adjunto **antibióticos**

» Antibióticos podem ser adicionados se houver suspeita de complicações sépticas.[68]

» O uso rotineiro de antibióticos na ausência de suspeita de sepse não é apoiado por evidência consistente de ensaios clínicos controlados.[68] [69]

1a **corticosteroides orais**

Opções primárias

» **prednisolona**: 0.5 a 0.75 mg/kg/dia por via oral, reduzir a dose gradualmente de acordo com a resposta

» Corticosteroides orais também são eficazes e recomendados como tratamento inicial, mas não a budesonida (a menos que a doença esteja afetando principalmente o cólon proximal).[68]

» Os corticosteroides podem causar efeitos metabólicos profundos e variados, incluindo retenção de água e sal, osteoporose e hiperglicemia. Além disso, o uso prolongado causa imunossupressão.

adjunto **terapia de imunomodulação**

Opções primárias

» **azatioprina**: 1 a 2.5 mg/kg/dose por via oral uma vez ao dia

OU

» **metotrexato**: 25 mg por via oral/ subcutânea/intramuscular uma vez por semana

-e-

» **ácido fólico**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

Agudo

» Imunomoduladores como a azatioprina e o metotrexato podem ser usados como agentes poupadores de corticosteroide.

» Os imunomoduladores inibem a síntese de DNA e RNA, fazendo com que a proliferação das células seja interrompida. Isso resulta em supressão do sistema imunológico. Imunomoduladores nunca devem ser iniciados se houver qualquer indício de sepse. O médico deve consultar as precauções específicas quanto ao uso de imunomoduladores.

adjunto **manejo de manifestações extraintestinais**

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.[\[58\]](#)

adjunto **antibióticos**

» Antibióticos podem ser adicionados se houver suspeita de complicações sépticas.[\[68\]](#)

» O uso rotineiro de antibióticos na ausência de suspeita de sepse não é apoiado por evidência consistente de ensaios clínicos controlados.[\[68\]](#)
[\[69\]](#)

2a **cirurgia**

» A cirurgia deve ser considerada precocemente para doença colônica se não houver melhora com as terapias iniciais, e os pacientes devem ser tratados individualmente por uma equipe multidisciplinar.

adjunto **manejo de manifestações extraintestinais**

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.[\[58\]](#)

adjunto **antibióticos**

» Antibióticos podem ser adicionados se houver suspeita de complicações sépticas.[\[68\]](#)

» O uso rotineiro de antibióticos na ausência de suspeita de sepse não é apoiado por evidência consistente de ensaios clínicos controlados.[\[68\]](#)
[\[69\]](#)

■ **moderada ou gravemente
ativa: apresentação
inicial ou recidiva**

1a **corticosteroides orais ou intravenosos + terapia de imunomodulação + consideração de cirurgia**

Agudo

não corticosteroide-
dependente/não refratária

Opções primárias

» prednisolona: 0.5 a 0.75 mg/kg/dia por via oral, reduzir a dose gradualmente de acordo com a resposta

-ou-

» succinato sódico de hidrocortisona: 100 mg por via intravenosa a cada 8 horas

-ou-

» metilprednisolona: 12-15 mg por via intravenosa a cada 6 horas

--E--

» azatioprina: 1 a 2.5 mg/kg/dose por via oral uma vez ao dia

-ou-

» mercaptopurina: 0.75 a 1.5 mg/kg/dia por via oral

Opções secundárias

» prednisolona: 0.5 a 0.75 mg/kg/dia por via oral, reduzir a dose gradualmente de acordo com a resposta

-ou-

» succinato sódico de hidrocortisona: 100 mg por via intravenosa a cada 8 horas

-ou-

» metilprednisolona: 12-15 mg por via intravenosa a cada 6 horas

--E--

» metotrexato: 25 mg por via oral/subcutânea/intramuscular uma vez por semana

--E--

» ácido fólico: 1 mg por via oral uma vez ao dia

» Os corticosteroides orais são uma terapia eficaz com a adição de imunomoduladores, como azatioprina, mercaptopurina ou metotrexato, para pacientes que apresentam recidiva.[91]

» Os imunomoduladores inibem a síntese de DNA e RNA, fazendo com que a proliferação das células seja interrompida. Isso resulta em supressão do sistema imunológico.

» O metotrexato é um agente imunossupressor de primeira linha em pacientes com artropatia associada à DC. Assim que a resposta clínica é alcançada com metotrexato intramuscular, uma troca para metotrexato oral pode ser feita.

Agudo

» O médico deve consultar as precauções específicas quanto ao uso de imunomoduladores.

» A cirurgia deve ser considerada, e os pacientes devem ser tratados individualmente por uma equipe multidisciplinar. Internação, fluidoterapia e avaliação cirúrgica urgente são necessárias em pacientes com os seguintes sinais e sintomas: febre alta, massa abdominal, sinais de obstrução intestinal, vômitos frequentes. A possibilidade de um abscesso intra-abdominal deve ser descartada.

adjunto **hidrocortisona retal tópica**

Opções primárias

» **hidrocortisona retal**: enema de 100 mg/60 mL duas vezes ao dia

OU

» **hidrocortisona retal**: 90 mg (um aplicador cheio) uma ou duas vezes ao dia

OU

» **hidrocortisona retal**: supositório de 25-30 mg duas vezes ao dia

» Não existem dados de ensaios clínicos randomizados e controlados sobre a terapia tópica para DC no lado esquerdo, embora enemas ou supositórios de hidrocortisona sejam frequentemente recomendados.

adjunto **manejo de manifestações extraintestinais**

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.[58]

adjunto **antibióticos**

» Antibióticos podem ser adicionados se houver suspeita de complicações sépticas.[68]

» O uso rotineiro de antibióticos na ausência de suspeita de sepse não é apoiado por evidência consistente de ensaios clínicos controlados.[68] [69]

2a **terapia biológica + consideração de cirurgia**

Opções primárias

Agudo

» **infliximabe**: 5 mg/kg/dose por via intravenosa administrados nas semanas 0, 2 e 6 inicialmente, seguidos por 5 mg/kg/dose a cada 8 semanas

OU

» **adalimumabe**: 160 mg por via subcutânea na semana 0, 80 mg na semana 2, seguidos por 40 mg em semanas alternadas começando na semana 4

Opções secundárias

» **vedolizumabe**: 300 mg em infusão intravenosa nas semanas 0, 2 e 6 inicialmente, em seguida a cada 8 semanas daí em diante

OU

» **ustequinumabe**: esquema de indução: peso corporal ≤55 kg: 260 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; peso corporal 56-85 kg: 390 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; peso corporal >85 kg: 520 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; esquema de manutenção: 90 mg por via subcutânea a cada 8 semanas (começando 8 semanas após o esquema de indução)

» A cirurgia deve ser considerada, e os pacientes devem ser tratados individualmente por uma equipe multidisciplinar. Internação, fluidoterapia e avaliação cirúrgica urgente são necessárias em pacientes com os seguintes sinais e sintomas: febre alta, massa abdominal, sinais de obstrução intestinal, vômitos frequentes. A possibilidade de um abscesso intra-abdominal deve ser descartada.

» Isso pode ser adequado em alguns pacientes com doença colônica grave e agressiva (geralmente quando combinada com infecção perianal associada a sinais sistêmicos [sepse]) para repouso do intestino com uma ostomia antes que a terapia anti-TNF possa ser usada com segurança.

» Os anticorpos monoclonais TNF infliximabe e adalimumabe apresentaram bons resultados no tratamento da DC.^{[97] [98]} No entanto, o perfil de segurança dos medicamentos em longo prazo não está claro. Além disso, anticorpos para essas terapias são potencialmente

Agudo

preocupantes, pois eles podem causar perda de resposta clínica e redução de níveis séricos.[101] [102] O efeito desse tratamento pode durar por até 54 semanas e reduz a necessidade de corticosteroides.[1] [103] [104] Pode ser possível reduzir gradualmente a dose de corticoterapia existente.

» Os agentes biossimilares ao infliximabe estão sendo usados em muitas partes do Reino Unido como rotina. O Comentário de Evidência de Medicamentos de 2017 do National Institute for Health and Care Excellence recomenda que pessoas com DC em resposta clínica estável ou remissão recebendo terapia com infliximabe possam ser transferidas para um agente biossimilar na mesma dose e intervalo de dose.[76] A Food and Drug Administration dos EUA também aprovou o uso de biossimilares ao infliximabe para adultos ou crianças (com 6 anos de idade ou mais) com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada à terapia convencional.

» Novas terapias biológicas, como vedolizumabe (antagonista do receptor de integrina)[105] [106] e ustequinumabe (antagonista de IL-12 e IL-23),[107] podem ser usadas em quem apresentou recidiva em outras terapias, o que pode incluir terapia anti-TNF. Dados de novos agentes biológicos mostram que o vedolizumabe e o ustequinumabe têm perfis de segurança favoráveis, com baixa incidência de eventos adversos.[68] [75] No entanto, atualmente são tomadas as mesmas precauções que com anti-TNFs, até serem conhecidos os resultados de dados em mais longo prazo.

adjunto **hidrocortisona retal tópica**

Opções primárias

» **hidrocortisona retal**: enema de 100 mg/60 mL duas vezes ao dia

OU

» **hidrocortisona retal**: 90 mg (um aplicador cheio) uma ou duas vezes ao dia

OU

» **hidrocortisona retal**: supositório de 25-30 mg duas vezes ao dia

» Não existem dados de ensaios clínicos randomizados e controlados sobre a terapia tópica para DC no lado esquerdo, embora

Agudo

		enemas ou supositórios de hidrocortisona sejam frequentemente recomendados.
	adjunto	manejo de manifestações extraintestinais » Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.[58]
	adjunto	antibióticos » Antibióticos podem ser adicionados se houver suspeita de complicações sépticas.[68] » O uso rotineiro de antibióticos na ausência de suspeita de sepse não é apoiado por evidência consistente de ensaios clínicos controlados.[68] [69]
	3a	cirurgia » A cirurgia pode ser necessária. Existe um risco de perfuração, obstrução e desenvolvimento de um megacólon tóxico. » Internação, fluidoterapia e avaliação cirúrgica urgente são necessárias em pacientes com os seguintes sinais e sintomas: febre alta, massa abdominal, sinais de obstrução intestinal, vômitos frequentes. A possibilidade de um abscesso intra-abdominal deve ser descartada.
	adjunto	manejo de manifestações extraintestinais » Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.[58]
	adjunto	antibióticos » Antibióticos podem ser adicionados se houver suspeita de complicações sépticas.[68] » O uso rotineiro de antibióticos na ausência de suspeita de sepse não é apoiado por evidência consistente de ensaios clínicos controlados.[68] [69]
■ moderada ou gravemente ativa: recidiva corticosteroide-dependente/refratária	1a	início precoce de terapia biológica ou consideração de cirurgia Opções primárias » infliximabe : 5 mg/kg/dose por via intravenosa administrados nas semanas 0, 2 e 6 inicialmente, seguidos por 5 mg/kg/dose a cada 8 semanas

Agudo

OU

» **adalimumabe**: 160 mg por via subcutânea na semana 0, 80 mg na semana 2, seguidos por 40 mg em semanas alternadas começando na semana 4

Opções secundárias

» **vedolizumabe**: 300 mg em infusão intravenosa nas semanas 0, 2 e 6 inicialmente, em seguida a cada 8 semanas daí em diante

OU

» **ustequinumabe**: esquema de indução: peso corporal ≤ 55 kg: 260 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; peso corporal 56-85 kg: 390 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; peso corporal >85 kg: 520 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; esquema de manutenção: 90 mg por via subcutânea a cada 8 semanas (começando 8 semanas após o esquema de indução)

» Cada vez mais uma abordagem "top-down" ao tratamento está sendo defendida. Essa estratégia envolve iniciar tratamentos mais potentes (como terapias anti-TNF) no início do processo da doença. Os possíveis méritos dessa abordagem são uma redução na necessidade de ciclos repetidos de corticosteroides, evitando, assim, os efeitos colaterais e riscos da dependência dos corticosteroides. Foi postulado que uma abordagem mais agressiva pode reduzir a necessidade de cirurgia futura. Os benefícios dessa abordagem versus uma abordagem padrão não foram estudados de forma abrangente.

» Esforços devem ser feitos para minimizar a exposição de pacientes com DC a corticosteroides. Uma abordagem eficaz é a introdução precoce de medicamentos biológicos, como terapias anti-TNF (por exemplo, infliximabe), principalmente em pacientes corticosteroide-dependentes, refratários a corticosteroides ou intolerantes a corticosteroides.[68]

» Os anticorpos monoclonais TNF infliximabe e adalimumabe apresentaram bons resultados no tratamento da DC.[97] [98] No entanto, o

Agudo

perfil de segurança dos medicamentos em longo prazo não está claro. Além disso, anticorpos para essas terapias são potencialmente preocupantes, pois eles podem causar perda de resposta clínica e redução de níveis séricos.[101] [102] O efeito desse tratamento pode durar por até 54 semanas e reduz a necessidade de corticosteroides.[1] [103] [104]

» Os agentes biossimilares ao infliximabe estão sendo usados em muitas partes do Reino Unido como rotina. O Comentário de Evidência de Medicamentos de 2017 do National Institute for Health and Care Excellence recomenda que pessoas com DC em resposta clínica estável ou remissão recebendo terapia com infliximabe possam ser transferidas para um agente biossimilar na mesma dose e intervalo de dose.[76] Isto é baseado em evidências para uso na artrite reumatoide[77] e espondilite anquilosante,[78] bem como na doença inflamatória intestinal.[79] A Food and Drug Administration dos EUA também aprovou o uso de biossimilares ao infliximabe para adultos ou crianças (com 6 anos de idade ou mais) com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada à terapia convencional.

» Novas terapias biológicas, como vedolizumabe (antagonista do receptor de integrina)[105] [106] e ustekinumabe (antagonista de IL-12 e IL-23),[107] podem ser usadas em quem apresentou recidiva em outras terapias, o que pode incluir terapia anti-TNF. Dados de novos agentes biológicos mostram que o vedolizumabe e o ustekinumabe têm perfis de segurança favoráveis, com baixa incidência de eventos adversos.[68] [75] No entanto, atualmente são tomadas as mesmas precauções que com anti-TNFs, até serem conhecidos os resultados de dados em mais longo prazo.

» Ele pode ser adequado em alguns pacientes com doença colônica grave e agressiva (geralmente quando combinada com infecção perianal associada a sinais sistêmicos [sepse]) para repouso do intestino com uma ostomia antes que a terapia anti-TNF possa ser usada com segurança.

» A cirurgia deve ser considerada, e os pacientes devem ser tratados individualmente por uma equipe multidisciplinar. Existe um risco de perfuração, obstrução e desenvolvimento de um megacólon tóxico. Internação, fluidoterapia e avaliação cirúrgica urgente são necessárias em pacientes com os seguintes sinais e sintomas: febre alta, massa abdominal, sinais

Agudo

de obstrução intestinal, vômitos frequentes. A possibilidade de um abscesso intra-abdominal deve ser descartada.

adjunto corticosteroides orais ou intravenosos

Opções primárias

» **prednisolona**: 0.5 a 0.75 mg/kg/dia por via oral, reduzir a dose gradualmente de acordo com a resposta

OU

» **succinato sódico de hidrocortisona**: 100 mg por via intravenosa a cada 8 horas

OU

» **metilprednisolona**: 12-15 mg por via intravenosa a cada 6 horas

» O paciente pode já estar tomando corticosteroides, e estes podem ser continuados ou trocados para terapia intravenosa.

adjunto hidrocortisona retal tópica

Opções primárias

» **hidrocortisona retal**: enema de 100 mg/60 mL duas vezes ao dia

OU

» **hidrocortisona retal**: 90 mg (um aplicador cheio) uma ou duas vezes ao dia

OU

» **hidrocortisona retal**: supositório de 25-30 mg duas vezes ao dia

» Não existem dados de ensaios clínicos randomizados e controlados sobre a terapia tópica para DC no lado esquerdo, embora enemas ou supositórios de hidrocortisona sejam frequentemente recomendados.

adjunto manejo de manifestações extraintestinais

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.^[58]

adjunto antibióticos

Agudo

» Antibióticos podem ser adicionados se houver suspeita de complicações sépticas.[68]

» O uso rotineiro de antibióticos na ausência de suspeita de sepse não é apoiado por evidência consistente de ensaios clínicos controlados.[68] [69]

2a cirurgia

» A cirurgia pode ser necessária. Existe um risco de perfuração, obstrução e desenvolvimento de um megacólon tóxico.

» Internação, fluidoterapia e avaliação cirúrgica urgente são necessárias em pacientes com os seguintes sinais e sintomas: febre alta, massa abdominal, sinais de obstrução intestinal, vômitos frequentes. A possibilidade de um abscesso intra-abdominal deve ser descartada.

adjunto manejo de manifestações extraintestinais

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.[58]

adjunto antibióticos

» Antibióticos podem ser adicionados se houver suspeita de complicações sépticas.[68]

» O uso rotineiro de antibióticos na ausência de suspeita de sepse não é apoiado por evidência consistente de ensaios clínicos controlados.[68] [69]

doença do intestino delgado extensa (>100 cm do intestino afetado) não fistulizante: apresentação inicial ou recidiva

1a corticosteroides orais + introdução precoce de imunomoduladores

Opções primárias

» **azatioprina**: 1 a 2.5 mg/kg/dose por via oral uma vez ao dia

-ou-

» **mercaptopurina**: 0.75 a 1.5 mg/kg/dia por via oral

--E--

» **prednisolona**: 0.5 a 0.75 mg/kg/dia por via oral, reduzir a dose gradualmente de acordo com a resposta

Opções secundárias

Agudo

» **metotrexato**: 25 mg por via oral/subcutânea/intramuscular uma vez por semana

-e-

» **ácido fólico**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **prednisolona**: 0.5 a 0.75 mg/kg/dia por via oral, reduzir a dose gradualmente de acordo com a resposta

» O tratamento com corticosteroides (em pacientes virgens de tratamento com corticosteroide) e a introdução precoce de imunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina e metotrexato) por seu efeito poupador de corticosteroide são considerados adequados como terapia de primeira linha nesse grupo.

» Os imunomoduladores inibem a síntese de DNA e RNA, fazendo com que a proliferação das células seja interrompida. Isso resulta em supressão do sistema imunológico. Imunomoduladores nunca devem ser iniciados se houver qualquer indício de sepse. O médico deve consultar as precauções específicas quanto ao uso de imunomoduladores.

» O metotrexato é um agente imunossupressor de primeira linha em pacientes com artropatia associada à DC. Assim que a resposta clínica é alcançada com metotrexato intramuscular, uma troca para metotrexato oral pode ser feita.

adjunto **terapia nutricional**

» Na doença extensa (>100 cm do intestino afetado), existe uma carga inflamatória maior, e os pacientes estão em risco de deficiências nutricionais. Portanto, na doença leve, a terapia nutricional pode ser considerada como adjuvante e como terapia primária.^[86] Abordagens nutricionais incluem uma tentativa de alimentação enteral exclusiva com uma dieta elementar ou polimérica. O objetivo disso é suprimir a inflamação intestinal e promover a recuperação da mucosa. Tentativas de alimentação enteral frequentemente são limitadas pela baixa tolerabilidade dos pacientes.

adjunto **consideração precoce de terapia biológica**

Opções primárias

» **infliximabe**: 5 mg/kg/dose por via intravenosa administrados nas semanas 0, 2 e 6 inicialmente, seguidos por 5 mg/kg/dose a cada 8 semanas

Agudo

OU

» **adalimumabe**: 160 mg por via subcutânea na semana 0, 80 mg na semana 2, seguidos por 40 mg em semanas alternadas começando na semana 4

OU

» **certolizumabe pegol**: 400 mg por via subcutânea administrados nas semanas 0, 2 e 4, seguidos por 400 mg a cada 4 semanas começando na semana 8

Opções secundárias

» **vedolizumabe**: 300 mg em infusão intravenosa nas semanas 0, 2 e 6 inicialmente, em seguida a cada 8 semanas daí em diante

OU

» **ustequinumabe**: esquema de indução: peso corporal ≤ 55 kg: 260 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; peso corporal 56-85 kg: 390 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; peso corporal >85 kg: 520 mg em infusão intravenosa em dose única ao longo de 1 hora; esquema de manutenção: 90 mg por via subcutânea a cada 8 semanas (começando 8 semanas após o esquema de indução)

» O tratamento biológico com terapia anti-TNF deve ser considerado no início, pois evidências demonstraram que a intervenção precoce é benéfica nesses pacientes, que apresentam um prognóstico mais desfavorável em longo prazo em comparação com as pessoas com doença mais localizada.^{[116] [117]} No entanto, o perfil de segurança em longo prazo de medicamentos anti-TNF não está claro. Além disso, anticorpos para essas terapias são potencialmente preocupantes, pois eles podem causar perda de resposta clínica e redução de níveis séricos.^{[101] [102]}

» O uso de certolizumabe pegol na DC foi aprovado nos EUA e em outros países, mas a EMA ainda não aprovou o uso para essa indicação.

» Os agentes biossimilares ao infliximabe estão sendo usados em muitas partes do Reino Unido

Agudo

como rotina. O Comentário de Evidência de Medicamentos de 2017 do National Institute for Health and Care Excellence recomenda que pessoas com DC em resposta clínica estável ou remissão recebendo terapia com infliximabe possam ser transferidas para um agente biossimilar na mesma dose e intervalo de dose.[76] Isto é baseado em evidências para uso na artrite reumatoide[77] e espondilite anquilosante,[78] bem como na doença inflamatória intestinal.[79] A Food and Drug Administration dos EUA também aprovou o uso de biossimilares ao infliximabe para adultos ou crianças (com 6 anos de idade ou mais) com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada à terapia convencional.

» Novas terapias biológicas, como vedolizumabe (antagonista do receptor de integrina)[105] [106] e ustekinumabe (antagonista de IL-12 e IL-23),[107] podem ser usadas para pacientes nunca expostos a anti-TNF ou para quem apresentou recidiva apesar da terapia anti-TNF. Dados de novos agentes biológicos mostram que o vedolizumabe e o ustekinumabe têm perfis de segurança favoráveis, com baixa incidência de eventos adversos.[68] [75] No entanto, atualmente são tomadas as mesmas precauções que com anti-TNFs, até serem conhecidos os resultados de dados em mais longo prazo.

adjunto consideração de ressecção cirúrgica

» A ressecção cirúrgica deve ser considerada com muita cautela neste grupo de pacientes, pois existe o risco de evoluir para síndrome do intestino curto.

» A plastia de estenose para segmentos com estenose <10 cm é considerada segura, mas quando há doença extensa, o risco de perfuração e sangramento é maior.

» Segmentos mais longos foram tratados com sucesso com plastia de estenose não convencional, principalmente quando a síndrome do intestino curto tem probabilidade de se tornar um problema.[120]

» As taxas de recorrência em longo prazo permanecem indefinidas, e há relatos de carcinomas ocorrendo em locais com plastia de estenose.

adjunto manejo de manifestações extraintestinais

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e

Agudo

oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.[58]

doença do trato gastrointestinal superior (doença esofágica e/ou gastroduodenal) não fistulizante: apresentação inicial ou recidiva

1a inibidor da bomba de prótons

Opções primárias

» **lansoprazol**: 30 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **omeprazol**: 40 mg por via oral uma vez ao dia

» Este subtipo da DC em particular está sendo cada vez mais diagnosticado na endoscopia digestiva alta. A evidência para tratamento baseia-se principalmente em série de casos, mas a maioria dos especialistas concorda que um inibidor da bomba de prótons é necessário.

adjunto corticosteroides orais

Opções primárias

» **prednisolona**: 0.5 a 0.75 mg/kg/dia por via oral, reduzir a dose gradualmente de acordo com a resposta

» A maioria dos especialistas concorda que doses terapêuticas de corticosteroides sistêmicos devem ser combinadas com inibidores da bomba de prótons e metotrexato, azatioprina ou mercaptopurina, conforme descrito em outros fenótipos da doença.[122]

adjunto terapia de imunomodulação

Opções primárias

» **azatioprina**: 1 a 2.5 mg/kg/dose por via oral uma vez ao dia

OU

» **mercaptopurina**: 0.75 a 1.5 mg/kg/dia por via oral

Opções secundárias

» **metotrexato**: 25 mg por via oral/subcutânea/intramuscular uma vez por semana

Agudo

-e-

» **ácido fólico**: 1 mg por via oral uma vez ao dia

» A maioria dos especialistas concorda que doses terapêuticas de corticosteroides sistêmicos devem ser combinadas com inibidores da bomba de prótons e metotrexato, azatioprina ou mercaptopurina, conforme descrito em outros fenótipos da doença.[122]

» Os corticosteroides orais são uma terapia eficaz com a adição de imunomoduladores, como azatioprina, mercaptopurina ou metotrexato, para pacientes que apresentam recidiva.

» Os imunomoduladores inibem a síntese de DNA e RNA, fazendo com que a proliferação das células seja interrompida. Isso resulta em supressão do sistema imunológico.

» O metotrexato é um agente imunossupressor de primeira linha em pacientes com artropatia associada à DC. Assim que a resposta clínica é alcançada com metotrexato intramuscular, uma troca para metotrexato oral pode ser feita.

» O médico deve consultar as precauções específicas quanto ao uso de imunomoduladores.

adjunto

consideração precoce de terapia antifator de necrose tumoral (anti-TNF)

Opções primárias

» **infliximabe**: 5 mg/kg/dose por via intravenosa administrados nas semanas 0, 2 e 6 inicialmente, seguidos por 5 mg/kg/dose a cada 8 semanas

OU

» **adalimumabe**: 160 mg por via subcutânea na semana 0, 80 mg na semana 2, seguidos por 40 mg em semanas alternadas começando na semana 4

» Acredita-se que a DC do trato gastrointestinal superior esteja associada a um pior prognóstico. Portanto, a terapia anti-TNF deve ser considerada no início.[68]

» Evidências demonstraram que a intervenção precoce é benéfica nesses pacientes que apresentam um prognóstico mais desfavorável em longo prazo em comparação com as pessoas com doença mais localizada.[116] [117]

Agudo

No entanto, o perfil de segurança em longo prazo de medicamentos anti-TNF não está claro. Além disso, anticorpos para essas terapias são potencialmente preocupantes, pois eles podem causar perda de resposta clínica e redução de níveis séricos.[101] [102]

» Os agentes biossimilares ao infliximabe estão sendo usados em muitas partes do Reino Unido como rotina. O Comentário de Evidência de Medicamentos de 2017 do National Institute for Health and Care Excellence recomenda que pessoas com DC em resposta clínica estável ou remissão recebendo terapia com infliximabe possam ser transferidas para um agente biossimilar na mesma dose e intervalo de dose.[76] Isto é baseado em evidências para uso na artrite reumatoide[77] e espondilite anquilosante,[78] bem como na doença inflamatória intestinal.[79] A Food and Drug Administration dos EUA também aprovou o uso de biossimilares ao infliximabe para adultos ou crianças (com 6 anos de idade ou mais) com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada à terapia convencional.

adjunto **cirurgia ou dilatação**

» Cirurgia ou dilatação é o tratamento adequado para pessoas com sintomas obstrutivos.

adjunto **manejo de manifestações extraintestinais**

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.[58]

doença perianal ou fistulizante: apresentação inicial ou recidiva

■ **fístula perianal simples: sintomática**

1a

sedinho frouxo + drenagem de abscesso perianal, se presente

» O abscesso intra-abdominal ou perianal deve ser descartado clinicamente. Se houver suspeita clínica de abscesso, um diagnóstico por imagem com TC para sepse intra-abdominal ou por RNM para sepse pélvica/perianal será necessário. Todo abscesso deve ser tratado cirurgicamente ou drenado radiologicamente antes do início da terapia com imunossuppressores ou imunomoduladores.

» Se o paciente estiver sintomático, um sedinho frouxo deve ser inserido ou uma fistulotomia deve ser realizada.

Agudo

» Um sedenho é um cordão cirúrgico (geralmente de borracha silástica) que é passado através de um trato fistuloso para mantê-lo aberto. Isso permite drenagem contínua e evita infecção recorrente. Os sedenhos podem ser frouxos, permitindo a drenagem, ou cortantes quando são muito apertados. Sedenhos cortantes causam isquemia e necrose do tecido e cortam através do tecido, sendo apertados lenta e periodicamente até que eles cortem. Sedenhos cortantes não são mais usados rotineiramente para fístulas anais, pois eles causam alta taxa de incontinência.

adjunto **antibióticos****Opções primárias**

» **metronidazol**: 500 mg por via oral três vezes ao dia

-e-

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

» Antibióticos (metronidazol e ciprofloxacino) devem ser adicionados como terapia medicamentosa inicial se houver evidência de infecção perianal.[124] Os protocolos para a administração de antibiótico variam localmente.

adjunto **azatioprina/mercaptopurina ou terapia antifator de necrose tumoral (anti-TNF)****Opções primárias**

» **azatioprina**: 1 a 2.5 mg/kg/dose por via oral uma vez ao dia

OU

» **mercaptopurina**: 0.75 a 1.5 mg/kg/dia por via oral

OU

» **infliximabe**: 5 mg/kg/dose por via intravenosa administrados nas semanas 0, 2 e 6 inicialmente, seguidos por 5 mg/kg/dose a cada 8 semanas

OU

» **adalimumabe**: 160 mg por via subcutânea na semana 0, 80 mg na semana 2, seguidos por 40 mg em semanas alternadas começando na semana 4

Agudo

OU

» **certolizumabe pegol**: 400 mg por via subcutânea administrados nas semanas 0, 2 e 4, seguidos por 400 mg a cada 4 semanas começando na semana 8

» A azatioprina e a mercaptopurina são imunomoduladores que inibem a síntese de DNA e RNA, fazendo com que a proliferação das células seja interrompida. Isso resulta em supressão do sistema imunológico.

» O médico deve consultar as precauções específicas quanto ao uso de imunomoduladores.

» Foi comprovado que o infliximabe induz o fechamento das fístulas perianais. Os agentes biossimilares ao infliximabe estão sendo usados em muitas partes do Reino Unido como rotina. O Comentário de Evidência de Medicamentos de 2017 do National Institute for Health and Care Excellence recomenda que pessoas com DC em resposta clínica estável ou remissão recebendo terapia com infliximabe possam ser transferidas para um agente biossimilar na mesma dose e intervalo de dose.^[76] Isto é baseado em evidências para uso na artrite reumatoide^[77] e espondilite anquilosante,^[78] bem como na doença inflamatória intestinal.^[79] A Food and Drug Administration dos EUA também aprovou o uso de biossimilares ao infliximabe para adultos ou crianças (com 6 anos de idade ou mais) com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada à terapia convencional.

» Demonstrou-se também que o adalimumabe e certolizumabe pegol ajudam na resolução das fístulas. Tratamentos com ciclosporina e tacrolimo não são recomendados, pois há evidências insuficientes de seu uso.^[126] O perfil de segurança em longo prazo de medicamentos anti-TNF não está claro. Além disso, anticorpos para essas terapias são potencialmente preocupantes, pois eles podem causar perda de resposta clínica e redução de níveis séricos.^{[101] [102]}

» O uso de certolizumabe pegol na DC foi aprovado nos EUA e em outros países, mas a EMA ainda não aprovou o uso para essa indicação.

adjunto

manejo de manifestações extraintestinais

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e

Agudo

■ fístula perianal complexa

1a

oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.[58]

colocação de sedenho frouxo + drenagem de abscesso perianal, se presente

» O abscesso intra-abdominal ou perianal deve ser descartado clinicamente. Se houver suspeita clínica de abscesso, um diagnóstico por imagem com TC para sepse intra-abdominal ou por RNM para sepse pélvica/perianal será necessário. Todo abscesso deve ser tratado cirurgicamente ou drenado radiologicamente antes do início da terapia com imunossupressores ou imunomoduladores.

» A colocação de sedenho é recomendada juntamente com antibióticos e azatioprina ou mercaptopurina como tratamento inicial. Um sedenho é um cordão cirúrgico (geralmente de borracha silástica) que é passado através de um trato fistuloso para mantê-lo aberto. Isso permite drenagem contínua e evita infecção recorrente. Os sedenhos podem ser frouxos, permitindo a drenagem, ou cortantes quando são muito apertados. Sedenhos cortantes causam isquemia e necrose do tecido e cortam através do tecido, sendo apertados lenta e periodicamente até que eles cortem. Sedenhos cortantes não são mais usados rotineiramente para fístulas anais, pois eles causam alta taxa de incontinência.

» Tratamentos clínicos e cirúrgicos devem ser usados em colaboração.[126]

adjunto

antibióticos

Opções primárias

» metronidazol: 500 mg por via oral três vezes ao dia

-e-

» ciprofloxacino: 500 mg por via oral duas vezes ao dia

» Antibióticos (metronidazol e ciprofloxacino) devem ser adicionados como terapia medicamentosa inicial se houver evidência de infecção perianal.[124] Os protocolos para a administração de antibiótico variam localmente.

adjunto

azatioprina/mercaptopurina ou terapia antifator de necrose tumoral (anti-TNF)

Opções primárias

» azatioprina: 1 a 2.5 mg/kg/dose por via oral uma vez ao dia

Agudo

OU

» **mercaptopurina**: 0.75 a 1.5 mg/kg/dia por via oral

OU

» **infliximabe**: 5 mg/kg/dose por via intravenosa administrados nas semanas 0, 2 e 6 inicialmente, seguidos por 5 mg/kg/dose a cada 8 semanas

OU

» **adalimumabe**: 160 mg por via subcutânea na semana 0, 80 mg na semana 2, seguidos por 40 mg em semanas alternadas começando na semana 4

» A azatioprina ou a mercaptopurina é recomendada como tratamento inicial juntamente com antibióticos e manejo cirúrgico. No entanto, a azatioprina ou a mercaptopurina não devem ser iniciadas se houver evidência de sepse.

» A azatioprina e a mercaptopurina são imunomoduladores que inibem a síntese de DNA e RNA, fazendo com que a proliferação das células seja interrompida. Isso resulta em supressão do sistema imunológico.

» O médico deve consultar as precauções específicas quanto ao uso de imunomoduladores.

» Infliximabe ou adalimumabe podem ser usados. Um ensaio clínico randomizado e controlado descobriu, na fase de extensão aberta com adalimumabe, que a recuperação da fístula foi sustentada por até 2 anos.[127] Os agentes biossimilares ao infliximabe estão sendo usados em muitas partes do Reino Unido como rotina. O Comentário de Evidência de Medicamentos de 2017 do National Institute for Health and Care Excellence recomenda que pessoas com DC em resposta clínica estável ou remissão recebendo terapia com infliximabe possam ser transferidas para um agente biossimilar na mesma dose e intervalo de dose.[76] Isto é baseado em evidências para uso na artrite reumatoide[77] e espondilite anquilosante,[78] bem como na doença inflamatória intestinal.[79] A Food and Drug Administration dos EUA também aprovou o uso de biossimilares ao infliximabe para adultos ou

Agudo

■ fístula não perianal

adjunto

crianças (com 6 anos de idade ou mais) com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada à terapia convencional.

manejo de manifestações extraintestinais

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.^[58]

1a

abordagem multidisciplinar + cuidados de suporte

» O manejo de fístulas enterocutâneas e fístulas em outros órgãos é complexo e requer uma abordagem multidisciplinar.^[126]

» Ao tratar fístulas enterocutâneas, o estado nutricional deve ser otimizado e a sepse controlada com antibióticos.

adjunto

cirurgia

» A decisão de operar deve ser tomada por uma equipe multidisciplinar de cirurgias colorretais e gastroenterologistas.

» O manejo das fístulas em outros órgãos pode requerer derivação cirúrgica do intestino com uma ostomia, e qualquer inflamação intestinal ativa deve ser tratada antes da cirurgia.

adjunto

manejo de manifestações extraintestinais

» Complicações extraintestinais incluem artropatias e manifestações cutâneas e oculares. Essas complicações requerem manejo individualizado específico, que pode ser melhor fornecido por uma equipe multidisciplinar.^[58]

Em curso

em remissão

1a

terapia de manutenção

» Considerações sobre a escolha do tratamento de longo prazo para remissão incluem: evolução e extensão da DC; eficácia e tolerância de tratamentos que foram usados previamente; presença de sinais biológicos ou endoscópicos de inflamação; e potencial de complicações.

» Para DC localizada ileocecal ou colônica: a azatioprina é o imunomodulador preferido para pessoas que tiveram remissão induzida por corticosteroides; a mercaptopurina pode

Em curso

ser tentada em pacientes intolerantes à azatioprina (exceto em casos de pancreatite ou citopenia); os corticosteroides podem ser reduzidos e descontinuados quando a manutenção for estabelecida; o metotrexato é uma alternativa para pacientes intolerantes a todas as tiopurinas.[68] O médico deve consultar as precauções específicas quanto ao uso de imunomoduladores.

» Os corticosteroides sistêmicos não são eficazes na manutenção da remissão. A budesonida não é eficaz para a manutenção de remissão por mais de 3 meses após indução de remissão.[80]

» Pacientes corticosteroide-dependentes devem ser tratados com tiopurinas ou metotrexato intramuscular, mas, se eles tiverem doença ileocecal limitada, a ressecção ileal pode ser útil. Metotrexato, administrado por via intramuscular, pode ser usado para manutenção de remissão na DC e parece ser seguro. Administrado por via oral, o metotrexato em baixas doses não parece ser eficaz para manutenção de remissão, e estudos de escalas maiores adicionais são necessários para oferecer suporte ao uso de metotrexato administrado por via oral em doses mais altas.[134] No entanto, na prática, a dosagem por via oral é mais conveniente e muitas vezes preferida pelos pacientes, visto que o esquema oral monitorado às vezes é administrado a quem considera a via parenteral inviável.[68] O uso precoce de antifator de necrose tumoral (anti-TNF) em pacientes pode ser útil na manutenção da remissão, dependendo da exposição prévia a outros medicamentos. Existem evidências de que a combinação de infliximabe e azatioprina pode ser mais eficaz que o infliximabe isolado para a manutenção da remissão sem corticosteroides.[114] [115] [127] [136] [139] No entanto, essa abordagem de combinação só deve ser usada por especialistas experientes no manejo desses pacientes. Precaução especial é necessária devido aos riscos associados ao alto grau de imunossupressão com a combinação desses 2 medicamentos.

» Pacientes que recebem azatioprina ou mercaptopurina que apresentam recidiva com doses padrão podem ter suas doses aumentadas com supervisão do especialista até o desenvolvimento de leucopenia.[68] Metotrexato é outra opção.[91]

Em curso

- » Deve-se também cogitar terapia anti-TNF ou outra terapia biológica nesse caso ou então cirurgia, se a doença for localizada.
- » Se a remissão for alcançada com medicamento anti-TNF, a manutenção com um anti-TNF deve ser considerada, com ou sem tratamento de combinação com outro imunomodulador.
- » Após a ressecção intestinal, as taxas de recorrência pós-operatória são significativas, e a profilaxia medicamentosa é recomendada.[141] [142] [143] Há evidências para o uso de mesalazina no pós-operatório para prevenir a recorrência da DC. No entanto, como a evidência é de baixa qualidade, a American Association of Gastroenterology não recomenda seu uso.[145] A azatioprina mostrou-se mais eficaz que a mesalazina na prevenção da recorrência pós-operatória.[145] Contudo, ela é pouco tolerada e tem um perfil de efeitos colaterais maior.[140] O metronidazol mostrou-se mais eficaz que placebo na prevenção da recorrência pós-operatória. Ele é usado raramente devido aos efeitos colaterais do uso prolongado.[140] [145]
- » Há algumas evidências que mostram que o infliximabe e o adalimumabe são mais eficazes que a azatioprina e a mesalazina na prevenção da recidiva endoscópica e clínica da DC.[146] No entanto, essas evidências são insuficientes para tirar conclusões firmes; portanto, a escolha entre anti-TNF e tiopurinas deve ser uma decisão de risco versus benefício baseada no paciente de forma individual e seu risco de recorrência da doença.[145]
- » Os agentes biossimilares ao infliximabe estão sendo usados em muitas partes do Reino Unido como rotina. O Comentário de Evidência de Medicamentos de 2017 do National Institute for Health and Care Excellence recomenda que pessoas com DC em resposta clínica estável ou remissão recebendo terapia com infliximabe possam ser transferidas para um agente biossimilar na mesma dose e intervalo de dose.[76] Isto é baseado em evidências para uso na artrite reumatoide[77] e espondilite anquilosante,[78] bem como na doença inflamatória intestinal.[79] A Food and Drug Administration dos EUA também aprovou o uso de biossimilares ao infliximabe para adultos ou crianças (com 6 anos de idade ou mais) com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada à terapia convencional.

Em curso

■ com espasmos abdominais; nenhuma evidência de obstrução

mais

orientação sobre abandono do hábito de fumar

» O abandono do hábito de fumar é a única modificação do estilo de vida que mostrou ter um efeito na prevenção da recorrência na DC.

adjunto

agentes antiespasmódicos

Opções primárias

» **diclocloverina**: 20-40 mg por via oral três vezes ao dia quando necessário

OU

» **hiosciamina**: 0.125 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 1.5 mg/dia

» Usados no tratamento da dor causada por espasmos do trato gastrointestinal.

» Esses medicamentos bloqueiam a ação da acetilcolina nas glândulas secretoras, no músculo liso e no sistema nervoso central (SNC).

» É necessário cautela ao administrar para pacientes com insuficiência renal ou hepática, doença cardiovascular, obstrução do trato urinário ou hipertensão.

» Não devem ser administrados a pacientes com possível obstrução gastrointestinal.

■ com diarreia sintomática

adjunto

agentes antidiarreicos

Opções primárias

» **loperamida**: 4 mg por via oral inicialmente, seguidos por 2 mg após cada evacuação de fezes não formadas, máximo de 16 mg/dia

OU

» **difenoxilato/atropina**: 5/0.05 mg por via oral três a quatro vezes ao dia inicialmente, reduzidos para 2.5/0.025 mg duas a três vezes ao dia se necessário, máximo de 20/0.20 mg/dia

OU

» **colestiramina**: 4 g por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar em incrementos de 4 g a cada semana até 12-24 g ao dia em um líquido adequado administrados em 1-4

Em curso

doses fracionadas de acordo com a resposta, máximo de 36 g/dia

- » O tratamento pode ser iniciado a qualquer momento quando os pacientes apresentam diarreia sintomática, exceto quando colite ativa está presente, pois o risco de megacólon tóxico é maior.
- » Reduz a frequência da diarreia inibindo o peristaltismo e diminuindo a motilidade intestinal. Isso aumenta o tempo de trânsito de eletrólitos e fluidos pelo intestino, aumentando, dessa forma, a absorção.
- » A colestiramina forma um complexo não absorvível com ácidos biliares e pode ser útil em pacientes com doença do íleo terminal.

Novidades

Inibidores das citocinas pró-inflamatórias

Anticorpos anti-interleucina-12, anticorpos antigamainterferona, anticorpo monoclonal do receptor da anti-interleucina-6 (tocilizumabe) e anticorpos anti-interleucina-18 estão sendo estudados no tratamento da doença de Crohn (DC). Além disso, a interleucina-10 e interleucina-11 mostraram algum valor no tratamento da DC.[1] [152] [153] [154] O risankizumabe, um anticorpo anti-interleucina-23, recebeu o estatuto de medicamento órfão nos EUA para pacientes pediátricos com DC. A talidomida e a leflunomida estão sendo estudadas quanto à eficácia na DC.[155] Alguns ensaios clínicos mostraram que o alequel, um extrato das proteínas colônicas autólogas de pacientes com DC, oferece um possível benefício no tratamento de pacientes com DC.[1] [103] [153] O tacrolimo é um imunomodulador com mecanismos de ação semelhantes ao da ciclosporina, mas com melhor absorção oral, e foi provado que é útil para o tratamento da doença inflamatória intestinal refratária. Estudos mostraram que ele é eficaz no tratamento da DC fistulizante. Outros ensaios clínicos multicêntricos estão em andamento atualmente.[1] [156]

Medicamentos que inibem a adesão de leucócitos

Estudos em andamento sugerem um possível benefício de oligonucleotídeos antisense, molécula de adesão intercelular 1, anticorpos anti-integrina e novos anticorpos monoclonais. O natalizumabe, um anticorpo monoclonal contra integrina alfa-4, demonstrou resultados promissores no tratamento da DC. Pacientes que receberam o natalizumabe apresentaram taxas significativamente maiores de resposta sustentada (61% versus 28%) e remissão (44% versus 26%) até a semana 36 em comparação com pacientes que receberam placebo. A associação entre o natalizumabe e leucoencefalopatia multifocal resultou na suspensão de sua comercialização.[1] [157] [158] [159]

Fotofereese extracorpórea

Esta técnica mostrou algum sucesso em contextos de pesquisa em pequenas séries de casos de pacientes. Ela envolve a obtenção por venipuntura do sangue do paciente de um acesso periférico e separando as plaquetas e células leucocitárias (da camada leucoplaquetária) dos eritrócitos. As células da camada leucoplaquetária contêm células mononucleares, incluindo células T. As células da camada leucoplaquetária são então tratadas com uma droga fotossensível e um anticoagulante antes de receberem irradiação por ultravioleta (UV), levando, no final, à morte da célula. As células mortas são devolvidas ao paciente para induzir uma resposta imune contra os clones das células T, consideradas relacionadas à patogênese da inflamação da DC.[160]

Imunoestimulação

Ensaio clínico do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) humano e do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) humano mostraram alguns resultados promissores em pacientes com DC.[161]

células-tronco alogênicas

A administração local de células-tronco alogênicas é uma área de pesquisa em andamento para a DC. As taxas de remissão de pacientes com fístulas perianais complexas que não responderam a tratamentos convencionais ou biológicos foram significativamente melhores após a terapia com Cx601 (INN darvadstrocel) em comparação com o placebo em 24 semanas[162] e em 1 ano.[163]

Transplante de células-tronco

O transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas tem sido proposto para pacientes com DC refratária, mas está associado à mortalidade e a eventos adversos.[164]

Terapia contra a tuberculose

Observações clínicas e patológicas sugeriram uma possível ligação entre a DC e micobactérias atípicas. Uma revisão Cochrane revelou que terapia antituberculosa pode ser benéfica para evitar a recidiva de DC em pacientes com doença quiescente. No entanto, o resultado é incerto e são necessários mais estudos para fornecer evidências de melhor qualidade.^[165]

Parasitas

A DC é relativamente mais comum em países industrializados, onde a colonização por helmintos intestinais é rara. Estudos adicionais sugeriram que a ingestão dos ovos do *Trichuris suis* causa melhora na DC.^[166]

Recomendações

Monitoramento

Pacientes com doença de Crohn (DC) devem ser observados por um gastroenterologista rotineiramente para monitorar complicações e exacerbações da doença e ajustar o tratamento adequadamente. Pacientes com casos não complicados de DC precisam de consultas de acompanhamento a cada 6 meses, enquanto aqueles que recebem azatioprina ou mercaptopurina precisam de consultas a cada 3 meses. A telemedicina mostrou também ser um método seguro de acompanhamento, que pode minimizar a necessidade de consultas ambulatoriais e ajudar a reduzir as internações hospitalares.[188]

Para minimizar o risco de complicações iatrogênicas, as diretrizes recomendam rastreamento inicial com exames de sangue antes de iniciar qualquer tratamento não nutricional e monitoramento regular, para descartar sepse e comprometimento hepático ou renal preexistente.[189] Os medicamentos podem causar nefrotoxicidade ou hepatotoxicidade.

Menção especial deve ser feita aos imunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato e agentes antifator de necrose tumoral [anti-TNF]), que podem produzir consequências com risco de vida se iniciados sem o devido cuidado. Imunomoduladores nunca devem ser iniciados se houver qualquer indício de sepse. Antes do início do tratamento com azatioprina ou mercaptopurina, é importante medir o nível de tiopurina S-metiltransferase (TPMT) no sangue do paciente para avaliar a susceptibilidade à toxicidade. Contagens sanguíneas e testes da função hepática requerem monitoramento rigoroso durante o tratamento. A exposição prévia a vírus comuns, como varicela-zóster (catapora), pode ser verificada pelo teste de anticorpo antes de iniciar o tratamento com azatioprina. Antes de começar o tratamento com metotrexato, é importante realizar um hemograma completo e medir as funções renal e hepática, e estas devem ser monitoradas regularmente durante o tratamento.

Agentes anti-TNF estão associados a um risco elevado de desenvolver tuberculose.[72] Os pacientes devem ser examinados com uma combinação de anamnese, radiografias torácicas, exame de sangue para testes de liberação de gamainterferona e/ou teste tuberculínico se considerados de alto risco. Reativação da hepatite B também foi relatada, com um risco teórico sobre a evolução da hepatite C, por isso ambas devem ser testadas antes do início do tratamento.[73] Na prática clínica atual, as mesmas precauções com TB valem tanto para quem inicia agentes biológicos mais novos quanto para aqueles que iniciam terapias anti-TNF. Essa situação se verifica apesar de os perfis de risco poderem ser menores, como sugerem dados recentes mostrando que os agentes biológicos têm perfis de segurança favoráveis com baixo risco de eventos adversos.[68]

Os pacientes devem ser monitorados para detectar evidência de má absorção, com ajustes da dieta e suplementações administradas adequadamente. Os níveis séricos de B12 devem ser monitorados em pacientes com DC ileal e naqueles com ressecção ileal.

Pacientes que tomam imunossupressores e corticosteroides devem receber avaliação de rotina e realizar testes quanto aos níveis de medicamento e às complicações do tratamento. Uma radiografia de densitometria mineral óssea (absorciometria por dupla emissão de raios X [DXA]) deve ser considerada em todos os pacientes com DC, devido ao maior risco de osteoporose. Pacientes em alto risco enquadram-se em dois grupos, como segue:

- Pacientes <65 anos de idade, recebendo ciclos prolongados de corticosteroides (>3 meses por ano)
- Pacientes que continuam apresentando doença ativa, estão abaixo do peso (índice de massa corporal [IMC] <20 kg/m²), têm mais de 75 anos de idade ou apresentam perda de peso >10% da linha basal.

Os pacientes com DC correm um risco 2.59 vezes elevado de evoluir para câncer de cólon. Pacientes que apresentaram a doença por mais de 8 anos, ou que tiveram doença predominantemente colônica, estão em maior risco. O rastreamento com colonoscopia de vigilância é recomendado para pacientes com DC; aqueles com doença colônica têm probabilidade de se beneficiarem mais da vigilância.[181] [190] [191] [192] [193] Pacientes com DC também apresentam maior risco de evoluir para carcinoma de células escamosas do ânus, neoplasia duodenal e linfoma.

Alguns pacientes com DC podem se beneficiar com o suporte adicional do manejo da doença em longo prazo. As intervenções sugeridas na literatura incluem foco na educação do paciente, programas de automanejo orientado (presenciais e à distância), psicoterapia individual e orientação de acordo com um diário de sintomas do indivíduo. Uma metanálise mostrou que as intervenções de automanejo podem ter algum efeito positivo sobre a qualidade de vida nos pacientes com doença inflamatória intestinal, mas o conteúdo mais adequado e a melhor abordagem para a realização dessas intervenções continua a ser determinado.[194]

Instruções ao paciente

- Parar de fumar – a gravidade da DC tende a diminuir em pacientes que param de fumar, e a necessidade de usar corticosteroides e imunossupressores diminui.
- Aconselhamento alimentar - muitos pacientes com DC evitam comer, pois a alimentação agrava a diarreia e as cólicas. Isso pode causar desnutrição, com graves consequências; portanto, os pacientes devem manter uma dieta saudável e balanceada conforme orientado por um nutricionista.[195] Uma suplementação com fibras é possivelmente benéfica para pacientes com doença colônica, enquanto uma dieta de baixo resíduo é indicada para pacientes com doença obstrutiva. A DC do intestino delgado geralmente é complicada por intolerância à lactose; portanto, produtos lácteos devem ser evitados. Pacientes com ressecção extensa do íleo terminal devem seguir uma dieta hipogordurosa e suplementação de triglicerídeos de cadeia média.
- Exercícios regulares ajudam a manter a saúde geral.
- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) devem ser evitados, pois podem agravar a evolução da DC.
- Pacientes do sexo feminino com DC que quiserem contracepção oral deverão considerar as várias opções junto com o médico. Sugeriu-se que a pílula contraceptiva oral (especialmente a pílula contraceptiva oral combinada) pode estar ligada a um aumento do risco de exigência da cirurgia em DC estabelecida. São necessárias mais evidências; portanto, deve-se fazer uma análise de risco/benefício em cada caso.[196]
- Os pacientes devem ser aconselhados quanto à vacinação preventiva de rotina adequada à idade, particularmente se a terapia imunossupressora for planejada no futuro. O American College of Gastroenterology recomenda vacinas de agente não vivo, incluindo vacina trivalente inativada contra influenza (anualmente), vacina pneumocócica (PCV13 e PPSV23), hepatite A, hepatite B, Haemophilus influenzae B, papilomavírus humano, tétano e coqueluche.[197] As vacinas de agente vivo devem geralmente ser evitadas naqueles que administram imunossupressores.[197]
- Os pacientes com DC devem procurar aconselhamento médico se apresentarem os sinais ou sintomas a seguir:
 - Febre ou calafrios
 - Sangue nas fezes
 - Dor abdominal intensa
 - Distensão abdominal e incapacidade de eliminar fezes ou gases
 - Tontura
 - Desidratação
 - Drenagem de pus da área anal ou da parede abdominal
 - Vômitos intratáveis
 - Agravamento dos sintomas usuais da DC
 - Perda de peso.

- Os pacientes devem ser orientados sobre a disponibilidade de grupos de apoio locais e recursos educacionais. [\[Crohn's and Colitis UK\]](#) [\[NHS: Crohn's disease\]](#) [\[Crohn's and Colitis Foundation of America \(CCFA\)\]](#)

Os pacientes devem ser aconselhados quanto aos efeitos adversos específicos e ao monitoramento necessário da terapia medicamentosa particular prescrita. Pessoas que tomam metotrexato devem ser orientadas a relatar imediatamente faringite, hematoma, úlceras orais, náuseas, vômitos, desconforto abdominal, urina escura e dispneia que podem ser indicadores de efeitos adversos graves de medicamentos. Antes de começar a tomar azatioprina ou mercaptopurina, o paciente deve ser informado especificamente sobre o risco de eventos adversos graves (incluindo sepse generalizada) e deve ser avisado sobre a importância do monitoramento rigoroso das contagens sanguíneas e dos testes da função hepática durante o tratamento. É aconselhável fornecer informações quanto a possíveis efeitos colaterais e instruções específicas, tais como evitar vacina de vírus vivo.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
obstrução intestinal	curto prazo	alta
<p>Desenvolve-se em decorrência do espessamento da parede do intestino causado por inflamação aguda. Manifesta-se com dor abdominal, náuseas, vômitos, distensão abdominal, alças intestinais dilatadas e níveis hidroaéreos na radiografia.</p> <p>O tratamento envolve repouso intestinal com sucção nasogástrica e pode exigir corticoterapia. Pacientes que não respondem a essas medidas requerem ressecção cirúrgica, ou, para estenoses de pequenos segmentos ≤ 4 cm, pode-se tentar dilatação endoscópica. A dilatação endoscópica por balão tem eficácia substancial tanto em curto como em longo prazo, e tem uma taxa de complicações aceitável.[174] [175]</p> <p>Estenoses do intestino delgado podem ser tratadas por ressecção ou plastia de estenose. Foi demonstrado que a plastia de estenose é uma alternativa segura à ressecção quando as estenoses têm <10 cm de comprimento.[118] [119] Estenoses mais longas são tratadas com plastia de estenose não convencional em alguns centros.[120] Há uma incidência de carcinoma nos locais de plastia de estenose.[121] Segmentos longos, estenoses múltiplas em segmentos curtos e pacientes com comprimento do intestino suficiente para evitar síndrome do intestino curto podem ser mais bem tratados com a ressecção.</p> <p>Estenoses colônicas são tratadas por ressecção segmentar se a doença for localizada. Estenoses na parte final do cólon podem ser tratadas por ressecções segmentares e 2 anastomoses para evitar um estoma. Estenoses múltiplas podem necessitar de proctocolectomia total ou subtotal. A proctocolectomia apresenta uma taxa de recorrência menor que a ressecção segmentar, mas necessita de um estoma terminal.</p>		
complicações na gestação associadas à terapia imunossupressora	curto prazo	alta

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Em geral, o tratamento clínico com imunossuppressores para DC deve continuar durante a gestação, pois os benefícios superam os riscos do medicamento. A principal exceção para isso é o metotrexato, pois ele é teratogênico, e pode causar anormalidades esqueléticas e até mesmo aborto espontâneo. Se uma gestação estiver sendo considerada, um período de washout de 6 semanas é necessário quando ácido fólico em alta dose deve ser administrado. Isso também se aplica a futuros pais para que a espermatogênese possa voltar ao normal.^[126]</p>		
sepse intra-abdominal	curto prazo	média
<p>Pacientes imunossuprimidos podem correr risco de colite infecciosa sobreposta à colite de Crohn ou infecção por <i>Clostridium difficile</i> associada ao uso de antibióticos.</p> <p>O intestino inflamado ou obstruído torna-se frágil e pode perfurar. Isso pode se apresentar como um abscesso peri ou paracólico com dor abdominal intensa e febre, ou com sinais e sintomas de peritonite se houver uma perfuração livre.</p> <p>Um abscesso localizado pode ser tratado com antibióticos e por drenagem guiada radiologicamente. É provável que ocorra uma fístula enterocutânea, mas a cirurgia pode ser evitada na situação de emergência.</p> <p>A perfuração livre é uma emergência cirúrgica que requer higiene abdominal, antibióticos intravenosos para cobrir patógenos intestinais e derivação ou ressecção.</p>		
tratos sinusais	curto prazo	média
<p>Tratos sinusais desenvolvem-se em consequência da inflamação transmural da parede intestinal. Ao contrário das fístulas, os tratos sinusais não terminam em outros órgãos revestidos por epitélio e podem ser complicados por um flegmão ou abscesso.</p> <p>Os tratos sinusais podem requerer manejo cirúrgico.^[57]</p>		
megacólon tóxico	curto prazo	baixa
<p>Complicação potencialmente letal da colite, caracterizada por uma distensão colônica não obstrutiva total ou segmentar associada à toxicidade sistêmica. É causada por excesso de mediadores inflamatórios e toxinas bacterianas liberadas do cólon doente.</p> <p>O principal objetivo do tratamento do megacólon tóxico é reduzir a intensidade da colite tratando a doença de Crohn (DC) subjacente. Isso envolve o uso de corticosteroides, antibióticos e/ou agentes imunossuppressores (ciclosporina).</p> <p>Todos os pacientes devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica quanto à possível necessidade de colectomia.</p>		
anemia	longo prazo	alta
<p>Desenvolve-se em decorrência de má absorção, deficiência de vitaminas e sangramento.</p>		
síndrome do intestino curto	longo prazo	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Quando há <100 cm do intestino delgado em funcionamento, geralmente após ressecção cirúrgica, mas também com uma fístula intestinal alta, a capacidade absorptiva provavelmente é insuficiente para as necessidades do paciente sem nutrição parenteral. A perda de eletrólitos e de fluidos pode ser drástica. O estômago e o duodeno secretam 7 litros por dia, dos quais 6 são reabsorvidos no intestino delgado em um mecanismo ligado ao transporte de sódio.		
neoplasia maligna	longo prazo	média
<p>Pacientes com DC apresentaram um aumento do risco geral de câncer e também um aumento do risco de adenocarcinoma colônico. Esses pacientes também podem ter maior incidência de carcinoma de células escamosas do ânus, câncer de intestino delgado, câncer pulmonar e linfoma.^{[178] [179] [180] [181] [182] [183] [184] [185]}</p> <p>Há uma incidência de carcinoma nos locais de plastia de estenose.^[121]</p>		
nefrolitíase	longo prazo	média
Desenvolve-se em pacientes com doença grave devido à absorção elevada de oxalato, má digestão de gorduras, acidose e desidratação.		
hepatotoxicidade associada ao metotrexato	longo prazo	média
<p>As complicações da terapia com metotrexato incluem hepatotoxicidade em longo prazo.^[187]</p> <p>Antes de começar o tratamento com metotrexato, é importante realizar um hemograma completo e medir as funções renal e hepática, e estas devem ser monitoradas regularmente durante o tratamento.</p>		
fibrose pulmonar associada ao metotrexato	longo prazo	média
As complicações da terapia com metotrexato incluem o desenvolvimento de fibrose pulmonar.		
complicações relacionadas à má absorção	variável	alta
<p>A absorção reduzida de ácidos biliares causa diarreia secretora. Além disso, a depleção do pool de sais biliares leva à má absorção de gordura, esteatorreia e risco elevado de formação de cálculos biliares. A absorção inadequada de gordura leva à deficiência de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K).</p> <p>A esteatorreia e a diarreia podem promover o desenvolvimento de cálculos de oxalato de cálcio e de ácido úrico.</p> <p>A doença ileal grave ou ressecções ileais podem levar à má absorção e deficiência de vitamina B12 que requer suplementação.^[177]</p>		
doença óssea metabólica	variável	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Pacientes com DC apresentam um risco elevado de osteoporose devido à corticoterapia, má absorção e inflamação relacionadas à doença. Apesar da deficiência de vitamina D decorrente da má absorção e da potencial evitação alimentar de produtos lácteos, a osteomalácia é muito menos comum que a osteoporose em pacientes com DC.</p> <p>O risco de fratura deve ser avaliado em todos os pacientes com prescrição de corticosteroides orais, e uma absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA) deve ser considerada.[176]</p> <p>Pacientes em corticoterapia ou aqueles com densidade óssea reduzida devem receber suplementos de cálcio e vitamina D.</p> <p>Exercícios e abandono do hábito de fumar são recomendados.</p> <p>Pacientes com fraturas estabelecidas devem ser tratados com bifosfonatos.[126]</p>		
sepsse associada a imunomoduladores	variável	média
<p>Eventos adversos graves dos imunomoduladores incluem sepsse generalizada. Imunomoduladores nunca devem ser iniciados se houver qualquer indício de sepsse. Alguns vírus podem ser fatais em pacientes que tomam azatioprina, devido aos efeitos imunossupressores do medicamento. A exposição prévia a vírus comuns, como varicela-zóster (catapora), pode ser verificada pelo teste de anticorpo antes de iniciar o tratamento com azatioprina. O pacientes devem ser instruídos a evitar vacina de vírus vivo (por exemplo, rubéola, bacilo de Calmette e Guérin [BCG] e febre amarela).</p> <p>Anti-TNFs estão associados a aumento do risco de desenvolver tuberculose, e os pacientes devem ser examinados com uma combinação de anamnese, radiografias torácicas, um exame de sangue para testes de liberação de gamainterferona e/ou teste tuberculínico, se considerados de alto risco.[72] Alguns pacientes usando infliximabe mostraram aumento de complicações perioperatórias.[186] Reativação da hepatite B também foi relatada, com um risco teórico sobre a evolução da hepatite C, por isso ambas devem ser testadas antes do início do tratamento.[73]</p> <p>Complicações sépticas incluindo infecções oportunistas aumentam em até 15 vezes se os anti-TNFs forem usados em combinação com outros imunossupressores.</p>		
mielossupressão associada ao metotrexato	variável	média
<p>Complicações como resultado do metotrexato podem ser graves, pois ele causa mielossupressão profunda.</p> <p>Antes de começar o tratamento com metotrexato, é importante realizar um hemograma completo e medir as funções renal e hepática, e estas devem ser monitoradas regularmente durante o tratamento.</p>		
complicação extraintestinal: colelitíase	variável	baixa
<p>A colelitíase afeta até um terço dos pacientes com ileíte ou ressecção ileal. Os mecanismos da formação de cálculos biliares são complexos e incluem má absorção da bile e maior circulação entero-hepática de bilirrubina.[7] [31] [32]</p>		
complicação extraintestinal: colangite esclerosante primária	variável	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>O envolvimento hepático pode se manifestar como colangite esclerosante primária.</p> <p>A colangite esclerosante primária associada à DC geralmente não responde ao tratamento da DC; neste caso, o ursodiol tem um benefício controverso.</p>		
complicação extraintestinal: esteatose hepática	variável	baixa
A esteatose hepática é causada por desnutrição e corticosteroides.		
complicação extraintestinal: abscesso hepático	variável	baixa
<p>O abscesso hepático apresenta-se com febre, dor abdominal e icterícia. O mecanismo da formação de abscessos não está claro. Ele pode ser causado pela extensão direta da infecção intra-abdominal ou piemia portal disseminando-se no fígado.</p>		
complicação extraintestinal: hepatite granulomatosa	variável	baixa
A hepatite granulomatosa é uma complicação incomum.		
complicação extraintestinal: artropatia	variável	baixa
<p>A artrite periférica envolve as grandes articulações. Além disso, os pacientes podem ter artrite central ou axial (sacroileíte ou espondilite anquilosante) ou espondiloartropatia indiferenciada.</p> <p>O tratamento da artropatia associada à DC dá suporte ao uso em curto prazo de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), injeções locais de corticosteroide e fisioterapia para artrite periférica, embora a ênfase deva estar no tratamento da DC subjacente.^[126]</p> <p>Pacientes com artropatia associada à DC devem ser considerados para tratamento com metotrexato. O tratamento é iniciado por via intramuscular, com um esquema de retirada gradual dos corticosteroides sobrepostos. Assim que a resposta clínica é alcançada, o metotrexato pode ser administrado por via oral, com uma tentativa de diminuir a dose gradualmente ao longo de vários meses. Além disso, todos os pacientes devem tomar 1 mg de folato por dia para minimizar os efeitos adversos do metotrexato.^{[92] [94] [96] [103]}</p> <p>Com artropatia axial associada à DC, foi demonstrado que o infliximabe é eficaz nos pacientes com espondilite anquilosante refratária ou intolerantes a AINEs.^[149]</p>		
complicação extraintestinal: manifestações oculares	variável	baixa
<p>O envolvimento ocular inclui uveíte, irite e episclerite.</p> <p>A opinião de um especialista em oftalmologia é necessária quando há suspeita de um diagnóstico de uveíte. Pode ser necessário tratar com corticosteroides sistêmicos e tópicos.</p> <p>A episclerite pode ser autolimitada, mas geralmente responde aos corticosteroides tópicos.</p>		
complicação extraintestinal: manifestações cutâneas	variável	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>As doenças de pele incluem eritema nodoso e pioderma gangrenoso. [Fig-3]</p> <p>O tratamento do eritema nodoso se baseia no tratamento da DC subjacente.</p> <p>Portanto, o infliximabe é recomendado para uso em pacientes que não respondam rapidamente aos corticosteroides.[151]</p>		

Prognóstico

Embora a doença de Crohn (DC) seja uma doença crônica com frequência variável de recidivas e várias complicações possíveis, o tratamento clínico e cirúrgico apropriado pode possibilitar que os pacientes tenham uma qualidade de vida razoável.

História natural

Geralmente, pacientes com DC apresentam exacerbações intermitentes, seguidas por períodos de remissão, com 10% a 20% dos pacientes apresentando uma remissão prolongada após a apresentação inicial.[71]

Muitos pacientes com DC precisam de tratamento cirúrgico para as complicações da doença. Pacientes com doença ileocólica isolada têm probabilidade de serem submetidos à cirurgia, com alguns estudos relatando que até 90% se submetem à cirurgia em 10 anos. Dessas pessoas, 50% nunca precisarão de cirurgia adicional.[167] Até um terço dos pacientes com DC gastroduodenal precisa de bypass com gastrojejunostomia para obstrução.[168]

Os preditores para uma doença relativamente grave incluem idade <40 anos, presença de doença perianal e necessidade inicial de corticosteroides.[169]

Mortalidade

A DC está associada a uma redução na expectativa de vida. A taxa de mortalidade de pacientes com DC aumenta com a duração da doença, maior escore de comorbidades, status socioeconômico mais baixo e nos 30 dias após a cirurgia gastrointestinal. O câncer de cólon é a principal causa de morte relacionada à doença, e outras causas incluem linfoma não Hodgkin, doenças digestivas, embolia pulmonar e sepse.[170] [171] [172] [173]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders

Publicado por: European Society of Gastrointestinal Endoscopy

Última publicação em:
2018

Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: diagnosis and medical management

Publicado por: European Crohn's and Colitis Organisation

Última publicação em:
2016

Guideline for wireless capsule endoscopy in children and adolescents

Publicado por: Spanish Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

Última publicação em:
2015

Inflammatory bowel disease biopsies

Publicado por: British Society of Gastroenterology

Última publicação em:
2013

América do Norte

The role of endoscopy in inflammatory bowel disease

Publicado por: American Society for Gastrointestinal Endoscopy

Última publicação em:
2015

ACR appropriateness criteria: Crohn disease

Publicado por: American College of Radiology

Última publicação em:
2014

Diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease

Publicado por: American Gastroenterological Association

Última publicação em:
2010

Ásia

Asia Pacific consensus statements on Crohn's disease. Part 1: definition, diagnosis, and epidemiology

Publicado por: Asia Pacific Working Group

Última publicação em:
2016

Diretrizes de tratamento

Europa

Guidance on the use of biosimilar infliximab CT-P13 in inflammatory bowel disease

Publicado por: British Society of Gastroenterology

Última publicação em:
2016

Crohn's disease: management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: diagnosis and medical management

Publicado por: European Crohn's and Colitis Organisation

Última publicação em:
2016

3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: surgical management and special situations

Publicado por: European Crohn's and Colitis Organisation

Última publicação em:
2016

Clinical nutrition in inflammatory bowel disease

Publicado por: European Society for Parenteral and Enteral Nutrition

Última publicação em:
2016

Colorectal cancer prevention: colonoscopic surveillance in adults with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2011

Extracorporeal photopheresis for Crohn's disease

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2009

Guidelines for treatment with infliximab for Crohn's disease

Publicado por: Dutch Initiative on Crohn and Colitis

Última publicação em:
2006

América do Norte

Management of Crohn's disease in adults

Publicado por: American College of Gastroenterology

Última publicação em:
2018

América do Norte

Management of Crohn's disease after surgical resection

Publicado por: American Gastroenterological Association Institute

Última publicação em:
2017

Preventive care in inflammatory bowel disease

Publicado por: American College of Gastroenterology

Última publicação em:
2017

Clinical practice guideline for the surgical management of Crohn's disease

Publicado por: American Society of Colon and Rectal Surgeons

Última publicação em:
2015

Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease

Publicado por: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

Última publicação em:
2012

Transitioning the adolescent inflammatory bowel disease patient: guidelines for the adult and pediatric gastroenterologist

Publicado por: Department of Medicine, Division of Gastroenterology, University of Calgary, Canada

Última publicação em:
2011

AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease

Publicado por: American Gastroenterological Association

Última publicação em:
2010

Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases

Publicado por: Crohn's and Colitis Foundation of America

Última publicação em:
2007

American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease

Publicado por: American Gastroenterological Association

Última publicação em:
2006

Asia

Guidelines for the treatment of Crohn's disease in children

Publicado por: Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

Última publicação em:
2006

Recursos online

1. [Crohn's and Colitis UK](#) (*external link*)
2. [NHS: Crohn's disease](#) (*external link*)
3. [Crohn's and Colitis Foundation of America \(CCFA\)](#) (*external link*)

Artigos principais

- Ooi CJ, Makharia GK, Hilmi I, et al. Asia Pacific consensus statements on Crohn's disease. Part 1: Definition, diagnosis, and epidemiology. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;31(1):45-55. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Gomollón F, Dignass A, Annesse V, 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 Jan;11(1):3-25. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2018 Apr;113(4):481-517. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Gionchetti P, Dignass A, Danese S, 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;11(2):135-49. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Nguyen GC, Loftus EV Jr, Hirano I, et al; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology*. 2017 Jan;152(1):271-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, et al. ACG clinical guideline: preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2017 Feb;112(2):241-58. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002 Aug 8;347(6):417-29. [Resumo](#)
2. Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden. *Gastroenterology*. 1991 Feb;100(2):350-8. [Resumo](#)
3. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*. 2000 Feb;6(1):8-15. [Resumo](#)
4. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*. 2007 May 12;369(9573):1641-57. [Resumo](#)
5. Barreiro-de Acosta M, Domínguez-Muñoz JE, Nuñez-Pardo de Vera MC, et al. Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jan;19(1):73-8. [Resumo](#)
6. Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jul;3(7):617-28. [Resumo](#)

7. Fraquelli M, Losco A, Visentin S, et al. Gallstone disease and related risk factors in patients with Crohn disease: analysis of 330 consecutive cases. Arch Intern Med. 2001 Oct 8;161(18):2201-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2769-78. [Resumo](#)
9. Centers for Disease Control and Prevention. Inflammatory bowel disease (IBD). Mar 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
10. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut. 1996 Nov;39(5):690-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Chouraki V, Dauchet L, Vernier-Massouille G, et al. Abstracts of the 4th Congress of ECCO - the European Crohn's and Colitis Organisation. P214 - the changing pattern of Crohn's disease incidence according to age in Northern France: a constant increase in the 0-19 years age group (1988-2005). Hamburg, Germany, 5-7 February 2009. J Crohn's Colitis. 2009 Feb 1;3(1):S95. [Texto completo](#)
12. Jess T, Riis L, Vind I, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. Inflamm Bowel Dis. 2007 Apr;13(4):481-9. [Resumo](#)
13. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, et al. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. Gastroenterology. 2001 Apr;120(5):1093-9. [Resumo](#)
14. Peeters M, Nevens H, Baert F, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. Gastroenterology. 1996 Sep;111(3):597-603. [Resumo](#)
15. Franke A, McGovern D, Barrett JC, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. Nat Genet. 2010 Dec;42(12):1118-25. [Resumo](#)
16. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. Nat Genet. 2008 Aug;40(8):955-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Xu WD, Xie QB, Zhao Y, et al. Association of interleukin-23 receptor gene polymorphisms with susceptibility to Crohn's disease: a meta-analysis. Sci Rep. 2015 Dec 18;5:18584. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Dai YE, Guan R, Song YT. The association of DLG5 polymorphisms with inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 25 studies. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Jun;20(11):2324-37. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Maher B. Personal genomes: the case of the missing heritability. Nature. 2008 Nov 6;456(7218):18-21. [Resumo](#)

20. Joossens M, Simoens M, Vermeire S, et al. Contribution of genetic and environmental factors in the pathogenesis of Crohn's disease in a large family with multiple cases. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 May;13(5):580-4. [Resumo](#)
21. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jan;102(1):122-31. [Resumo](#)
22. Underner M, Perriot J, Cosnes J, et al. Smoking, smoking cessation and Crohn's disease [in French]. *Presse Med*. 2016 Apr;45(4 Pt 1):390-402. [Resumo](#)
23. Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 Nov;10(6):751-7. [Resumo](#)
24. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2000 Aug;95(8):1949-54. [Resumo](#)
25. Halfvarson J, Jess T, Magnuson A, et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a co-twin control study of a Swedish-Danish twin population. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Oct;12(10):925-33. [Resumo](#)
26. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006 Aug 14;12(30):4807-12. [Resumo](#)
27. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jul;3(7):390-407. [Resumo](#)
28. Heresbach D, Alexandre JL, Branger B, et al. Frequency and significance of granulomas in a cohort of incident cases of Crohn's disease. *Gut*. 2005 Feb;54(2):215-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Pierik M, De Hertogh G, Vermeire S, et al. Epithelioid granulomas, pattern recognition receptors, and phenotypes of Crohn's disease. *Gut*. 2005 Feb;54(2):223-7. [Resumo](#)
30. Fabisiak N, Fabisiak A, Watala C, et al. Fat-soluble vitamin deficiencies and inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Nov/Dec;51(10):878-89. [Resumo](#)
31. Lapidus A, Akerlund JE, Einarsson C. Gallbladder bile composition in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2006 Jan 7;12(1):70-4. [Resumo](#)
32. Lapidus A, Einarsson C. Bile composition in patients with ileal resection due to Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1998 May;4(2):89-94. [Resumo](#)
33. Obialo CI, Clayman RV, Matts JP, et al. Pathogenesis of nephrolithiasis post-partial ileal bypass surgery: case-control study. The POSCH Group. *Kidney Int*. 1991 Jun;39(6):1249-54. [Resumo](#)

34. Silverstein MD, Lashner BA, Hanauer SB, et al. Cigarette smoking in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1989 Jan;84(1):31-3. [Resumo](#)
35. Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, et al. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *N Engl J Med*. 1987 Mar 19;316(12):707-10. [Resumo](#)
36. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1989 Dec;34(12):1841-54. [Resumo](#)
37. Koletzko S, Sherman P, Corey M, et al. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *BMJ*. 1989 Jun 17;298(6688):1617-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Gurzu S, Molnar C, Contac AO, et al. Tuberculosis terminal ileitis: a forgotten entity mimicking Crohn's disease. *World J Clin Cases*. 2016 Sep 16;4(9):273-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Ooi CJ, Makharia GK, Hilmi I, et al. Asia Pacific consensus statements on Crohn's disease. Part 1: Definition, diagnosis, and epidemiology. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;31(1):45-55. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Limsrivilai J, Shreiner AB, Pongpaibul A, et al. Meta-analytic Bayesian model for differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2017 Mar;112(3):415-27. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Rispo A, Imbriaco M, Celentano L, et al. Small bowel Crohn's disease: comparison of enteroclysis, bowel sonography and Tc-99m-HMPAO leukocyte scintigraphy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2004 Sep-Oct;8(5):219-24. [Resumo](#)
42. Rubesin SE, Scotiniotis I, Birnbaum BA, et al. Radiologic and endoscopic diagnosis of Crohn's disease. *Surg Clin North Am*. 2001 Feb;81(1):39-70, viii. [Resumo](#)
43. Ahmed O, Rodrigues DM, Nguyen GC. Magnetic resonance imaging of the small bowel in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2016;2016:7857352. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Greenup AJ, Bressler B, Rosenfeld G. Medical imaging in small bowel Crohn's disease - computer tomography enterography, magnetic resonance enterography, and ultrasound: "which one is the best for what?". *Inflamm Bowel Dis*. 2016 May;22(5):1246-61. [Resumo](#)
45. Spier BJ, Perlman SB, Reichelderfer M. FDG-PET in inflammatory bowel disease. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Feb;53(1):64-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
46. Feakins RM; British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol*. 2013 Dec;66(12):1005-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Argüelles-Arias F, Donat E, Fernández-Urien I, et al. Guideline for wireless capsule endoscopy in children and adolescents: a consensus document by the SEGHP (Spanish Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) and the SEPDP (Spanish Society for Digestive Diseases). *Rev Esp Enferm Dig*. 2015 Dec;107(12):714-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)

48. van Rheeën PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jul 15;341:c3369. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2003 Jun;98(6):1309-14. [Resumo](#)
50. Kopylov U, Yung DE, Engel T, et al. Fecal calprotectin for the prediction of small-bowel Crohn's disease by capsule endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;28(10):1137-44. [Resumo](#)
51. Wang Y, Pei F, Wang X, et al. Diagnostic accuracy of fecal lactoferrin for inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Oct 1;8(10):12319-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Mao R, Xiao YL, Gao x, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Oct;18(10):1894-9. [Resumo](#)
53. Mosli MH, Zou G, Garg SK, et al. C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015 Jun;110(6):802-19. [Resumo](#)
54. Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2009 Jan;41(1):56-66. [Resumo](#)
55. National Institute for Health and Care Excellence. Faecal calprotectin diagnostic tests for inflammatory diseases of the bowel. Oct 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
56. Nordgren S, Fasth S, Hultén L. Anal fistulas in Crohn's disease: incidence and outcome of surgical treatment. *Int J Colorectal Dis*. 1992 Dec;7(4):214-8. [Resumo](#)
57. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002 Apr;122(4):875-80. [Resumo](#)
58. Lakatos PL, Lakatos L, Kiss LS, et al. Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2012;86 Suppl 1:28-35. [Resumo](#)
59. Chamouard P, Richert Z, Meyer N, et al. Diagnostic value of C-reactive protein for predicting activity level of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jul;4(7):882-7. [Resumo](#)
60. Horsthuis K, Bipat S, Stokkers PC, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of disease activity in Crohn's disease: a systematic review. *Eur Radiol*. 2009 Jun;19(6):1450-60. [Resumo](#)
61. Varela Lema L, Ruano-Ravina A. Effectiveness and safety of capsule endoscopy in the diagnosis of small bowel diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2008 May-Jun;42(5):466-71. [Resumo](#)
62. Zholudev A, Zurakowski D, Young W, et al. Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2004 Nov;99(11):2235-41. [Resumo](#)

63. Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. Utility of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA), anti-saccharomyces cerevisiae (ASCA), and anti-pancreatic antibodies (APA) as serologic markers in a population based cohort of patients with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Abstract. 101st Annual Meeting of the American Gastroenterological Association, 21-24 May 2000. Gastroenterology. 2000 Apr;118(4):A106. [Texto completo](#)
64. Granito A, Zauli D, Muratori P, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae and perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in coeliac disease before and after gluten-free diet. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Apr 1;21(7):881-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. National Institute for Health and Care Excellence. Point-of-care and home faecal calprotectin tests for monitoring treatment response in inflammatory bowel disease: Medtech innovation briefing [MIB132]. Dec 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
66. Matsumoto T, Iida M, Matsui T, et al. Endoscopic findings in Yersinia enterocolitica enterocolitis. Gastrointest Endosc. 1990 Nov-Dec;36(6):583-7. [Resumo](#)
67. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology. 1976 Mar;70(3):439-44. [Resumo](#)
68. Gomollón F, Dignass A, Annese V, 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 Jan;11(1):3-25. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol. 2018 Apr;113(4):481-517. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, 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. [Resumo](#)
71. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. Gastroenterology. 1985 Jun;88(6):1818-25. [Resumo](#)
72. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med. 2001 Oct 11;345(15):1098-104. [Texto completo](#) [Resumo](#)
73. Esteve M, Saro C, González-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. Gut. 2004 Sep;53(9):1363-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
74. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A et al. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. JAMA. 2017 Nov 7;318(17):1679-86. [Texto completo](#) [Resumo](#)
75. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, et al. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 25;(11):CD007572. [Texto completo](#) [Resumo](#)

76. National Institute for Health and Care Excellence. Medicines evidence commentary: biosimilar infliximab - a successful managed switch programme in people with inflammatory bowel disease. Apr 2017 [internet publication]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
77. ClinicalTrials.gov. Program evaluating the autoimmune disease investigational drug cT-p13 in RA patients (PLANETRA). NCT01217086. Mar 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
78. ClinicalTrials.gov. Program evaluating the autoimmune disease investigational drug cT-p13 in AS patients (PLANETAS). NCT01220518. Mar 2013 [internet publication]. [Texto completo](#)
79. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, et al; NOR-SWITCH Study Group. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2304-16. [Resumo](#)
80. Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH, et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 21;(8):CD002913. [Texto completo](#) [Resumo](#)
81. Bonovas S, Nikolopoulos GK, Lytras T, et al. Comparative safety of systemic and low-bioavailability steroids in inflammatory bowel disease: systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Feb;84(2):239-51. [Resumo](#)
82. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 3;(6):CD000296. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. 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*. 2004 May;2(5):379-88. [Resumo](#)
84. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, et al. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 3;(7):CD008870. [Texto completo](#) [Resumo](#)
85. Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein GR. Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Oct 1;26(7):987-1003. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. Narula N, Dhillon A, Zhang D, et al. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 1;(4):CD000542. [Texto completo](#) [Resumo](#)
87. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ, et al. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Aug;16(8):1509-17. [Resumo](#)
88. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979 Oct;77(4 Pt 2):847-69. [Resumo](#)
89. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984 Feb;86(2):249-66. [Resumo](#)

90. Brassard P, Bitton A, Suissa A, et al. Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2014 Nov;109(11):1795-802. [Resumo](#)
91. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 6;(8):CD003459. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Chande N, Townsend CM, Parker CE, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 26;(10):CD000545. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for Crohn's disease? *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Jul 15;20(2):151-9. [Resumo](#)
94. Sandborn WJ, Faubion WA. Clinical pharmacology of inflammatory bowel disease therapies. *Curr Gastroenterol Rep*. 2000 Dec;2(6):440-5. [Resumo](#)
95. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, et al. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD000301. [Resumo](#)
96. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, et al; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):935-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jun;6(6):644-53. [Resumo](#)
98. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, et al. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 May;45(10):1291-302. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015 Feb;148(2):344-54.e5. [Resumo](#)
100. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2013 Aug;108(8):1268-76. [Resumo](#)
101. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jan;108(1):40-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. Nielsen OH, Bjerrum JT, Seidelin JB, et al. Biological treatment of Crohn's disease. *Dig Dis*. 2012;30 Suppl 3:121-33. [Resumo](#)

103. Regueiro MD. Update in medical treatment of Crohn's disease. J Clin Gastroenterol. 2000 Dec;31(4):282-91. [Resumo](#)
104. MacDonald JK, McDonald JW. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24;(1):CD006097. [Resumo](#)
105. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):711-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. National Institute for Health and Care Excellence. Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy. Aug 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)
107. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al; CERTIFI Study Group. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. N Engl J Med. 2012 Oct 18;367(16):1519-28. [Texto completo](#) [Resumo](#)
108. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. Gut. 2017 May;66(5):839-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
109. National Institute for Health and Care Excellence. Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment. Jul 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
110. Weston LA, Roberts PL, Schoetz DJ Jr, et al. Ileocolic resection for acute presentation of Crohn's disease of the ileum. Dis Colon Rectum. 1996 Aug;39(8):841-6. [Resumo](#)
111. Nordgren SR, Fasth SB, Oresland TO, et al. Long-term follow-up in Crohn's disease: mortality, morbidity, and functional status. Scand J Gastroenterol. 1994 Dec;29(12):1122-8. [Resumo](#)
112. Kim NK, Senagore AJ, Luchtefeld MA, et al. Long-term outcome after ileocecal resection for Crohn's disease. Am Surg. 1997 Jul;63(7):627-33. [Resumo](#)
113. Graadal O, Nygaard K. Crohn disease: long-term effects of surgical treatment [in Norwegian]. Tidsskr Nor Laegeforen. 1994 May 30;114(14):1603-5. [Resumo](#)
114. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. P087: SONIC: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. Abstracts of the 4th Congress of ECCO - the European Crohn's and Colitis Organisation; Hamburg, Germany, 5-7 February 2009. J Crohns Colitis. 2009 Feb 1;3(1):S45-6. [Texto completo](#)
115. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1383-95. [Resumo](#)
116. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):228-38. [Texto completo](#) [Resumo](#)

117. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, 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. [Resumo](#)
118. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2007 Nov;50(11):1968-86. [Resumo](#)
119. Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS, et al. Strictureplasty vs resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal Dis*. 2007 Oct;9(8):686-94. [Resumo](#)
120. Campbell L, Ambe R, Weaver J, et al. Comparison of conventional and nonconventional strictureplasties in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2012 Jun;55(6):714-26. [Resumo](#)
121. Menon AM, Mirza AH, Moolla S, et al. Adenocarcinoma of the small bowel arising from a previous strictureplasty for Crohn's disease: report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2007 Feb;50(2):257-9. [Resumo](#)
122. Tremaine WJ. Gastroduodenal Crohn's disease: medical management. *Inflamm Bowel Dis*. 2003 Mar;9(2):127-8. [Resumo](#)
123. O'Riordan JM, Datta I, Johnston C, et al. A systematic review of the anal fistula plug for patients with Crohn's and non-Crohn's related fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 2012 Mar;55(3):351-8. [Resumo](#)
124. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jan;15(1):17-24. [Resumo](#)
125. Pearson DC, May GR, Fick GH, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995 Jul 15;123(2):132-42. [Resumo](#)
126. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, 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;11(2):135-49. [Texto completo](#) [Resumo](#)
127. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2009 Jul;58(7):940-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
128. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, 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. [Resumo](#)
129. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, et al. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol*. 2001 Mar;96(3):722-9. [Resumo](#)
130. Poritz LS, Rowe WA, Koltun WA. Remicade does not abolish the need for surgery in fistulizing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2002 Jun;45(6):771-5. [Resumo](#)

131. Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, et al. Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD004826. [Resumo](#)
132. Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: a meta analysis and systematic review. *J Cell Physiol.* 2018 Mar;233(3):2091-103. [Resumo](#)
133. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Sep 28;(9):CD003715. [Texto completo](#) [Resumo](#)
134. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug 26;(8):CD006884. [Texto completo](#) [Resumo](#)
135. Huang ML, Ran ZH, Shen J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *J Dig Dis.* 2011 Jun;12(3):165-72. [Resumo](#)
136. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011 Apr;106(4):644-59. [Resumo](#)
137. National Institute for Health and Care Excellence. Therapeutic monitoring of TNF-alpha inhibitors in Crohn's disease (LISA-TRACKER ELISA kits, IDKmonitor ELISA kits, and Promonitor ELISA kits). Feb 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
138. National Institute for Health and Care Excellence. RIDASCREEN tests for monitoring infliximab in inflammatory bowel disease. Jun 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
139. Lin Z, Bai Y, Zheng P. Meta-analysis: efficacy and safety of combination therapy of infliximab and immunosuppressives for Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Nov;23(12):1100-10. [Resumo](#)
140. Doherty G, Bennett G, Patil S, et al. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD006873. [Texto completo](#) [Resumo](#)
141. Van Loo ES, Dijkstra G, Ploeg RJ, et al. Prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2012 Jul;6(6):637-46. [Resumo](#)
142. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, et al. Postoperative recurrent luminal Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Apr;18(4):758-77. [Resumo](#)
143. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, et al. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Mar;35(6):625-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
144. Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jan 19;(1):CD008414. [Texto completo](#) [Resumo](#)
145. Nguyen GC, Loftus EV Jr, Hirano I, et al; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology.* 2017 Jan;152(1):271-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)

146. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, 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. [Resumo](#)
147. Lémann M, Mary JY, Colombel JF, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*. 2005 Jun;128(7):1812-8. [Resumo](#)
148. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, et al. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000 Nov;95(11):3150-6. [Resumo](#)
149. Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002 Apr 6;359(9313):1187-93. [Resumo](#)
150. Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *BMJ*. 2006 Jul 22;333(7560):181-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
151. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2006 Apr;55(4):505-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
152. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004 Nov 11;351(20):2069-79. [Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 Mar 24;352(12):1276.] [Texto completo](#) [Resumo](#)
153. Reinisch W, Hommes DW, Van Assche G, et al. A dose escalating, placebo controlled, double blind, single dose and multidose, safety and tolerability study of fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut*. 2006 Aug;55(8):1138-44. [Resumo](#)
154. van Deventer SJ, Elson CO, Fedorak RN. Multiple doses of intravenous interleukin 10 in steroid-refractory Crohn's disease. Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology*. 1997 Aug;113(2):383-9. [Resumo](#)
155. Wilhelm SM, Taylor JD, Osiecki LL, et al. Novel therapies for Crohn's disease: focus on immunomodulators and antibiotics. *Ann Pharmacother*. 2006 Oct;40(10):1804-13. [Resumo](#)
156. van Dieren JM, Kuipers EJ, Samsom JN, et al. Revisiting the immunomodulators tacrolimus, methotrexate, and mycophenolate mofetil: their mechanisms of action and role in the treatment of IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Apr;12(4):311-27. [Resumo](#)
157. Yacyshyn B, Chey WY, Wedel MK, et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled study of alicaforsen, an antisense inhibitor of intercellular adhesion molecule 1, for the treatment of subjects with active Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Feb;5(2):215-20. [Resumo](#)
158. Schreiber S, Nikolaus S, Malchow H, et al. Absence of efficacy of subcutaneous antisense ICAM-1 treatment of chronic active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2001 May;120(6):1339-46. [Resumo](#)

159. Askari FK, McDonnell WM. Antisense-oligonucleotide therapy. *N Engl J Med*. 1996 Feb 1;334(5):316-8. [Resumo](#)
160. National Institute for Health and Care Excellence. Extracorporeal photopheresis for Crohn's disease. Feb 2009 [internet publication]. [Texto completo](#)
161. Korzenik JR, Dieckgraefe BK. An open-labeled study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Feb 15;21(4):391-400. [Resumo](#)
162. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet*. 2016 Sep 24;388(10051):1281-90. [Resumo](#)
163. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G et al. OP009: Long-term efficacy and safety of Cx601, allogeneic expanded adipose-derived mesenchymal stem cells, for complex perianal fistulas in Crohn's disease: 52-week results of a phase III randomised controlled trial. Abstract: 12th Congress of ECCO, Barcelona, Spain, 15-18 February 2017. *J Crohn's Colitis*. 2017 Feb;11(suppl 1):S5. [Texto completo](#)
164. Qiu X, Feng JR, Chen LP, et al. Efficacy and safety of autologous hematopoietic stem cell therapy for refractory Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(26):e7381. [Texto completo](#) [Resumo](#)
165. Patton PH, Parker CE, MacDonald JK, et al. Anti-tuberculous therapy for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 22;(7):CD000299. [Texto completo](#) [Resumo](#)
166. Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, et al. Trichuris suis therapy in Crohn's disease. *Gut*. 2005 Jan;54(1):87-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
167. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg*. 2000 Dec;87(12):1697-701. [Resumo](#)
168. Murray JJ, Schoetz DJ Jr, Nugent FW, et al. Surgical management of Crohn's disease involving the duodenum. *Am J Surg*. 1984 Jan;147(1):58-65. [Resumo](#)
169. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):650-6. [Resumo](#)
170. Weterman IT, Biemond I, Peña AS. Mortality and causes of death in Crohn's disease. Review of 50 years' experience in Leiden University Hospital. *Gut*. 1990 Dec;31(12):1387-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
171. Card R, Hubbard R, Logan RF. Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2003 Dec;125(6):1583-90. [Resumo](#)
172. Jess T, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940-2004. *Gut*. 2006 Sep;55(9):1248-54. [Resumo](#)

173. Bernstein CN, Nugent Z, Targownik LE, et al. Predictors and risks for death in a population-based study of persons with IBD in Manitoba. *Gut*. 2015 Sep;64(9):1403-11. [Resumo](#)
174. Bettenworth D, Gustavsson A, Atreja A, et al. A pooled analysis of efficacy, safety, and long-term outcome of endoscopic balloon dilation therapy for patients with stricturing Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jan;23(1):133-42. [Resumo](#)
175. Navaneethan U, Lourdasamy V, Njei B, et al. Endoscopic balloon dilation in the management of strictures in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of non-randomized trials. *Surg Endosc*. 2016 Dec;30(12):5434-43. [Resumo](#)
176. Compston J. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2003 Jan;52(1):63-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
177. Fabisiak N, Fabisiak A, Watala C, et al. Fat-soluble vitamin deficiencies and inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Nov/Dec;51(10):878-89. [Resumo](#)
178. Jess T, Gomborg M, Matzen P, et al. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2005 Dec;100(12):2724-9. [Resumo](#)
179. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, et al. Incidence and prognosis of colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Aug;12(8):669-76. [Resumo](#)
180. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliwer E, et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*. 2001 Feb 15;91(4):854-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
181. Connell WR, Sheffield JP, Kamm MA, et al. Lower gastrointestinal malignancy in Crohn's disease. *Gut*. 1994 Mar;35(3):347-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
182. Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Habermann TM, et al. Risk of lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2000 Sep;95(9):2308-12. [Resumo](#)
183. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*. 2005 Aug;54(8):1121-5. [Resumo](#)
184. Jess T, Horváth-Puhó E, Fallingborg J, et al. Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: a Danish population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2013 Dec;108(12):1869-76. [Resumo](#)
185. Wang LH, Yang YJ, Cheng WC, et al. Higher risk for hematological malignancies in inflammatory bowel disease: a nationwide population-based study in Taiwan. *Am J Gastroenterol*. 2016 Sep;111(9):1313-9. [Resumo](#)
186. Ali T, Yun L, Rubin DT. Risk of post-operative complications associated with anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2012 Jan 21;18(3):197-204. [Texto completo](#) [Resumo](#)

187. Khan N, Abbas AM, Whang N, et al. Incidence of liver toxicity in inflammatory bowel disease patients treated with methotrexate: a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Feb;18(2):359-67. [Resumo](#)
188. de Jong MJ, van der Meulen-de Jong AE, Romberg-Camps MJ, et al. Telemedicine for management of inflammatory bowel disease (myIBDcoach): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Sep 2;390(10098):959-68. [Resumo](#)
189. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis*. 2010 Feb;4(1):28-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
190. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):738-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)
191. von Roon AC, Reese G, Teare J, et al. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007 Jun;50(6):839-55. [Resumo](#)
192. Bye WA, Nguyen TM, Parker CE, et al. Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 18;(9):CD000279. [Texto completo](#) [Resumo](#)
193. Maykel JA, Hagerman G, Mellgren AF, et al. Crohn's colitis: the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients. *Dis Colon Rectum*. 2006 Jul;49(7):950-7. [Resumo](#)
194. Tu W, Xu G, Du S. Structure and content components of self-management interventions that improve health-related quality of life in people with inflammatory bowel disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Clin Nurs*. 2015 Oct;24(19-20):2695-709. [Resumo](#)
195. Shah S. Dietary factors in the modulation of inflammatory bowel disease activity. *MedGenMed*. 2007 Mar 27;9(1):60. [Texto completo](#) [Resumo](#)
196. Khalili H, Granath F, Smedby KE, et al. Association between long-term oral contraceptive use and risk of Crohn's disease complications in a nationwide study. *Gastroenterology*. 2016 Jun;150(7):1561-7.e1. [Texto completo](#) [Resumo](#)
197. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, et al. ACG clinical guideline: preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2017 Feb;112(2):241-58. [Texto completo](#) [Resumo](#)
198. Eaden JA, Mayberry JF; British Society for Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2002 Oct;51 Suppl 5:V10-2. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Imagens



Figura 1: Visão endoscópica de ileíte de Crohn

Fornecido pelo Dr. Wissam Bleibel, Dr. Bishal Mainali, Dr. Chandrashekhar Thukral e Dr. Mark A. Peppercorn, os autores anteriores desta monografia

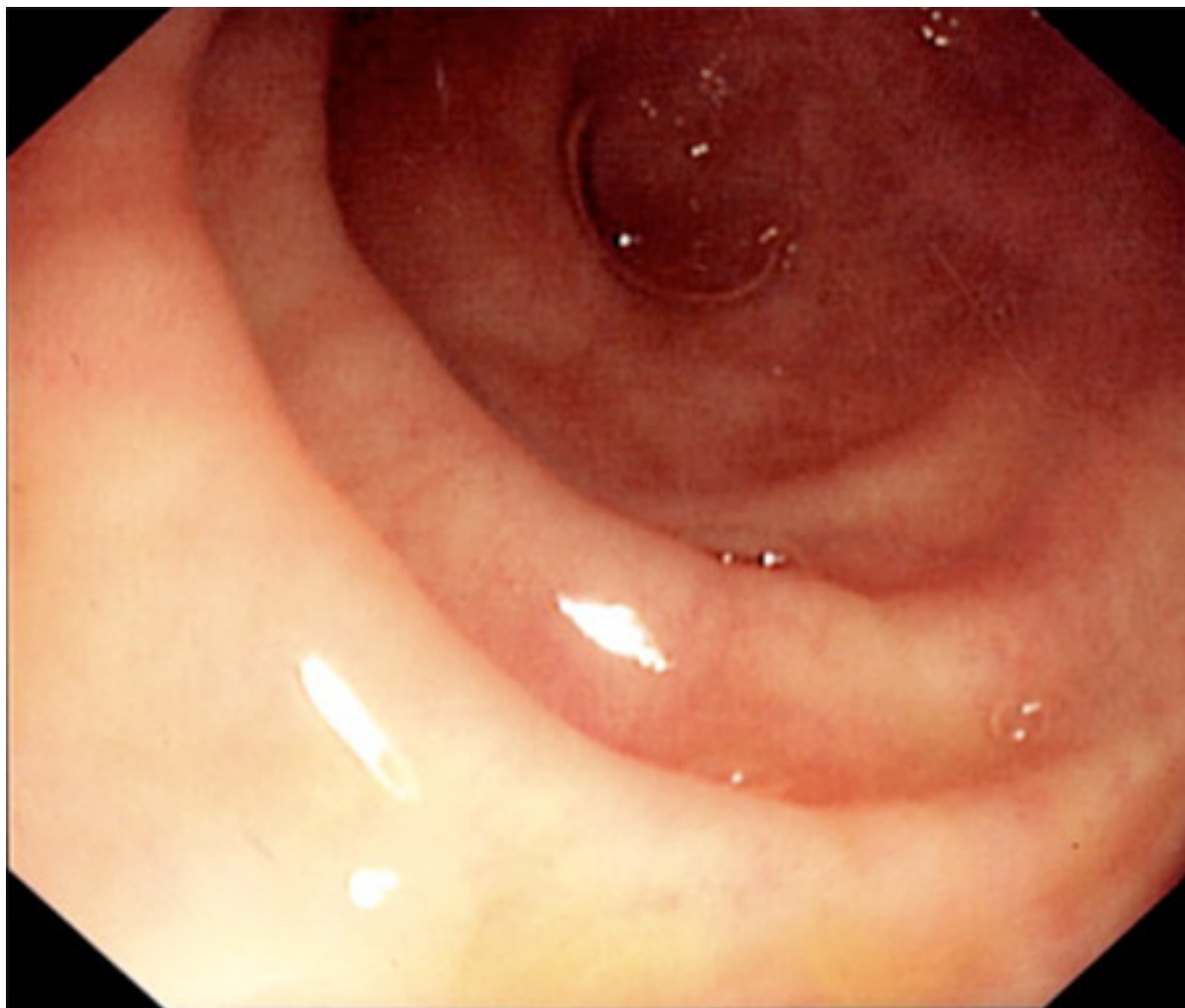


Figura 2: visão endoscópica de íleo terminal normal

Do acervo pessoal de Dr. Charlotte Ford, North Middlesex Hospital Trust, Londres, Reino Unido



Figura 3: Braços e mãos de um paciente mostrando a presença de eritema nodoso

CDC/ Margaret Renz



Figura 4: Tomografia computadorizada (TC) mostrando espessamento do íleo terminal em um paciente com exacerbação da doença de Crohn

Fornecido pelo Dr. Wissam Bleibel, Dr. Bishal Mainali, Dr. Chandrashekhar Thukral e Dr. Mark A. Peppercorn, os autores anteriores desta monografia



Figura 5: Tomografia computadorizada (TC) mostrando espessamento do íleo terminal em um paciente com exacerbção da doença de Crohn

Fornecido pelo Dr. Wissam Bleibel, Dr. Bishal Mainali, Dr. Chandrashekhar Thukral e Dr. Mark A. Peppercorn, os autores anteriores desta monografia

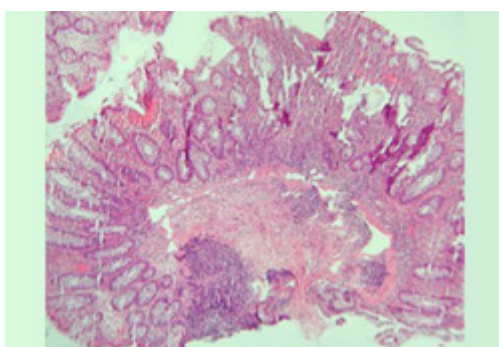


Figura 6: Inflamação significativa na parede do cólon, alargamento da submucosa e agregados linfoides densos na submucosa

Fornecido pelo Dr. Wissam Bleibel, Dr. Bishal Mainali, Dr. Chandrashekhar Thukral e Dr. Mark A. Peppercorn, os autores anteriores desta monografia

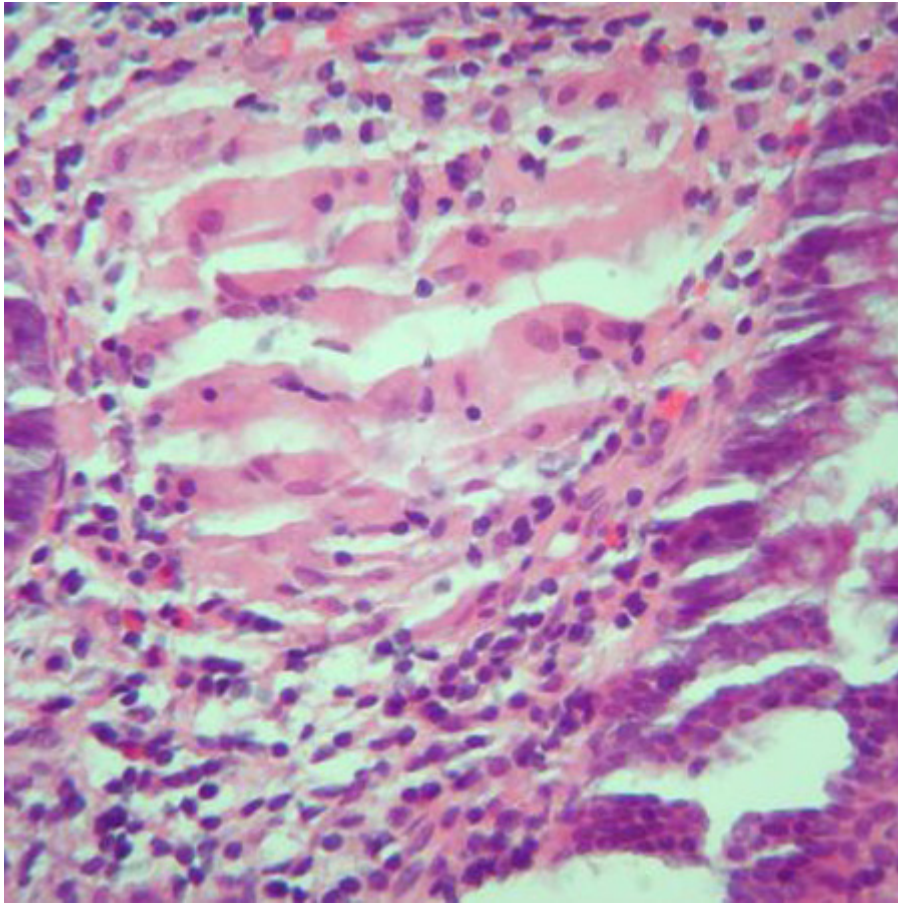


Figura 7: Granulomas em um paciente com doença de Crohn; observe o agregado de histiócitos epitelioides

Fornecido pelo Dr. Wissam Bleibel, Dr. Bishal Mainali, Dr. Chandrashekhar Thukral e Dr. Mark A. Peppercorn, os autores anteriores desta monografia

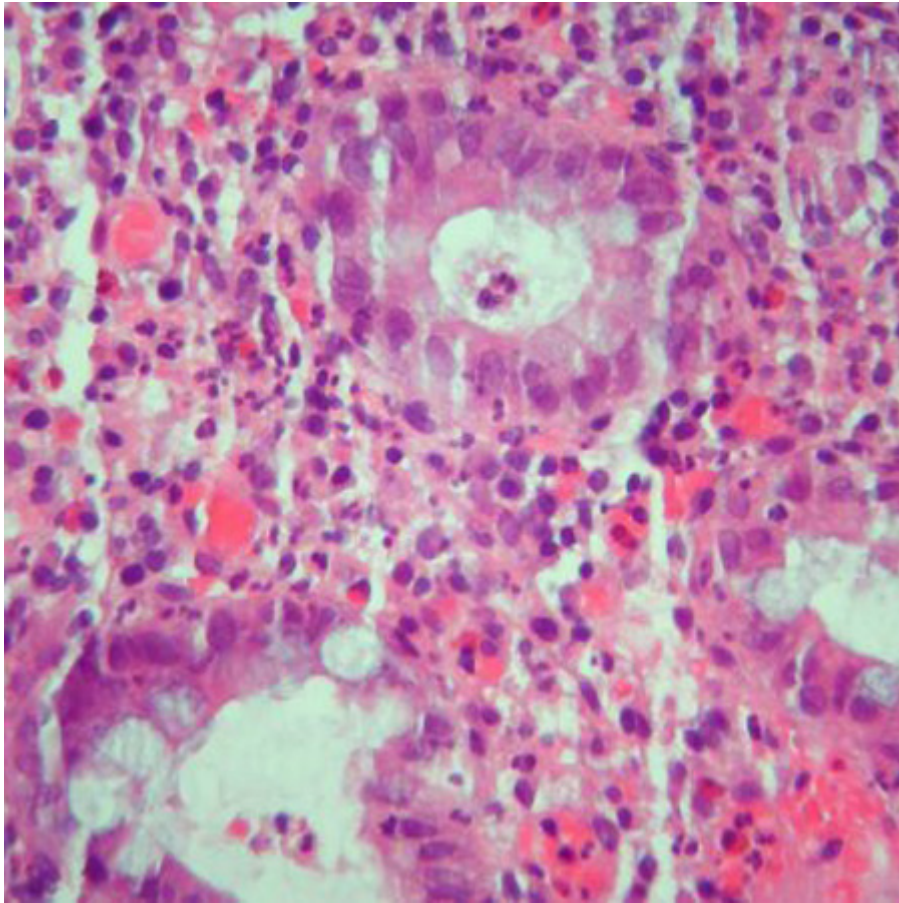


Figura 8: Criptite e abscessos em cripta com distorção morfológica das criptas acompanhadas de inflamação e plasmócitos e linfócitos abundantes

Fornecido pelo Dr. Wissam Bleibel, Dr. Bishal Mainali, Dr. Chandrashekhar Thukral e Dr. Mark A. Peppercorn, os autores anteriores desta monografia

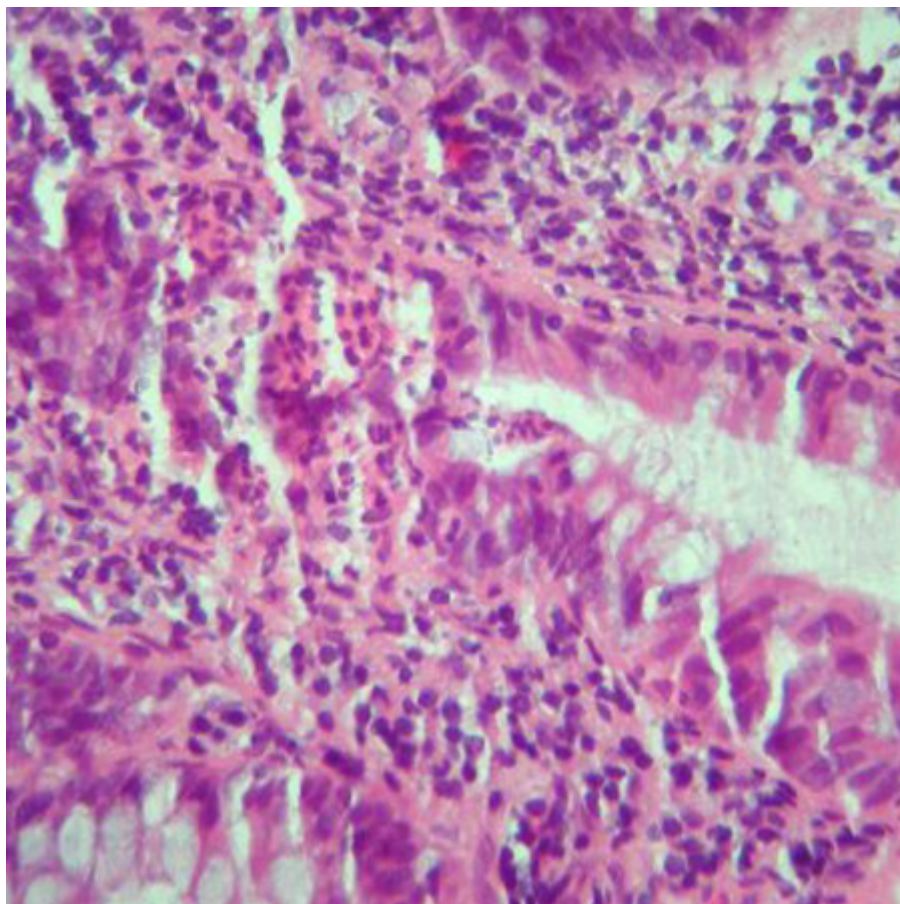


Figura 9: Criptite e abscessos em cripta com distorção morfológica das criptas acompanhadas de inflamação e plasmócitos e linfócitos abundantes

Fornecido pelo Dr. Wissam Bleibel, Dr. Bishal Mainali, Dr. Chandrashekhar Thukral e Dr. Mark A. Peppercorn, os autores anteriores desta monografia

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

George Reese, MBBS, FRCS

Consultant Colorectal Surgeon

Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK

DIVULGAÇÕES: GR is an author of a number of references cited in this topic.

Georgia Woodfield, MD

SpR in Gastroenterology and General Medicine

Imperial College Healthcare NHS Trust, Research Fellow, Imperial College London, London, UK

DIVULGAÇÕES: GW declares that she has no competing interests.

Pranav H. Patel, MD

SpR in General Surgery

Imperial College Healthcare, Research Fellow, Imperial College London, London, UK

DIVULGAÇÕES: PHP declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Mr George Reese, Dr Georgia Woodfield, and Mr Pranav H. Patel would like to gratefully acknowledge Dr Philip J. Smith, Dr Charlotte Ford, Dr Wissam Bleibel, Dr Bishal Mainali, Dr Chandrashekhar Thukral, and Dr Mark A. Peppercorn, the previous contributors to this topic. PJS, CF, WB, BM, CT, and MAP declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Kiron M. Das, MD, PhD, FACP, FRCP

Chief of Gastroenterology & Hepatology

Professor of Medicine, Director of Crohn's & Colitis Center of New Jersey, New Brunswick, NJ

DIVULGAÇÕES: KMD declares that he has no competing interests.

John Mansfield, MA, MD, FRCP

Consultant Gastroenterologist and Senior Lecturer

Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust and Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

DIVULGAÇÕES: JM declares that he has no competing interests.