

**Portaria nº 858 de 12 de Novembro de 2002.**

O Secretário de Assistência à Saúde, no uso de suas atribuições legais,

Considerando a necessidade de estabelecer Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Doença de Crohn, que contenha critérios de diagnóstico e tratamento, observando ética e tecnicamente a prescrição médica, racionalize a dispensação dos medicamentos preconizados para o tratamento da doença, regulamente suas indicações e seus esquemas terapêuticos e estabeleça mecanismos de acompanhamento de uso e de avaliação de resultados, garantindo assim a prescrição segura e eficaz;

Considerando a Portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde nº 354, de 15 de agosto de 1997, que regulamenta o registro, a produção, a fabricação, a comercialização, a exposição à venda, a prescrição e a dispensação dos produtos à base de talidomida;

Considerando a Portaria Conjunta SPS/SAS nº 25, de 30 de janeiro de 2002, que aprova Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de doenças com o uso de talidomida;

Considerando a Consulta Pública a que foi submetido o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Crohn, por meio da Consulta Pública GM/MS nº 01, de 23 de julho de 2002 – Anexo I, que promoveu sua ampla discussão e possibilitou a participação efetiva da comunidade técnico científica, sociedades médicas, profissionais de saúde e gestores do Sistema Único de Saúde na sua formulação, e

Considerando as sugestões apresentadas ao Departamento de Sistemas e Redes Assistenciais no processo de Consulta Pública acima referido, resolve:

Art. 1º - Aprovar o **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – DOENÇA DE CROHN – Sulfassalazina, Mesalazina, Metronidazol, Ciprofloxacina, Infiximab, Talidomida, Hidrocortisona, Prednisona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Metotrexate, Ciclosporina**, na forma do Anexo desta Portaria.

§ 1º - Este Protocolo, que contém o conceito geral da doença, os critérios de inclusão/exclusão de pacientes no tratamento, critérios de diagnóstico, esquema terapêutico preconizado e mecanismos de acompanhamento e avaliação deste tratamento, é de caráter nacional, devendo ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos estados, do Distrito Federal e dos municípios, na regulação da dispensação dos medicamentos nele previstos.

§ 2º - As Secretarias de Saúde que já tenham definido Protocolo próprio com a mesma finalidade, deverão adequá-lo de forma a observar a totalidade dos critérios técnicos estabelecidos no Protocolo aprovado pela presente Portaria;

§ 3º - É obrigatória a observância deste Protocolo para fins de dispensação dos medicamentos nele previstos;

§ 4º - É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados para o tratamento da Doença de Crohn, o que deverá ser formalizado através da assinatura do respectivo Termo de Consentimento Informado, de acordo com o medicamento utilizado, conforme os modelos integrantes do Protocolo.

Art. 2º - Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação, revogadas as disposições em contrário.

RENILSON REHEM DE SOUZA  
Secretário

## ANEXO

### PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - DOENÇA DE CROHN

**Medicamentos: Sulfassalзина, Mesalazina, Metronidazol, Ciprofloxacina, Infliximab, Talidomida, Hidrocortisona, Prednisona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Metotrexate, Ciclosporina**

#### 1. Introdução

A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal de origem não conhecida e caracterizada pelo acometimento focal, assimétrico e transmural de qualquer parte do tubo digestivo, da boca ao ânus (1,2). Apresenta-se sob três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenose. Suas manifestações clínicas mais comuns são dor abdominal e diarreia, formação de fístulas e sintomas obstrutivos intestinais. Os segmentos do tubo digestivo mais frequentemente acometidos são o íleo, o cólon e a região peri-anal (1). Além das manifestações no sistema digestório, a doença de Crohn pode ter manifestações extra-intestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, as dermatológicas e as reumatológicas. A prevalência e a incidência em países desenvolvidos situa-se em torno de 5/100.000 e 50/100.000, respectivamente (2). Sabe-se que no Brasil a incidência da doença vem aumentando (3). A doença inicia-se mais frequentemente na segunda e terceira décadas de vida, mas pode afetar qualquer faixa etária. Não é uma doença clinicamente ou cirurgicamente curável e sua história natural é marcada por agudizações e remissões. A diferenciação entre doença ativa e período de remissão pode ser feita com base no Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC) (4) apresentado na Tabela 1, que, por ter sido rigorosamente desenvolvido e validado, é o padrão áureo para a caracterização dos estágios da doença de Crohn (5).

Devido à multiplicidade de apresentações e semelhança com outras patologias, o diagnóstico da doença de Crohn é difícil. É feito pela análise conjunta de dados endoscópicos, histológicos e radiológicos, mostrando acometimento focal, assimétrico, transmural ou granulomatoso (2). A seqüência dos procedimentos diagnósticos é estabelecida pela apresentação clínica (2). Nos exames radiológicos os achados mais característicos são o acometimento do intestino delgado e a demonstração de fístulas. A endoscopia mostra tipicamente lesões ulceradas, entremeadas de áreas com mucosa normal, acometimento focal, assimétrico e descontínuo, podendo também ser útil para a coleta de material para análise histopatológica (1). A análise histológica pode mostrar acometimento transmural (quando da análise de ressecções cirúrgicas), padrão segmentar e presença de granulomas não caseosos, que apesar de serem considerados patognomônicos estão presente em menos de 50% dos casos em amostras cirúrgicas (1).

Tabela 1- Índice de Atividade da doença de Crohn (5)

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

Variável	Fator Multiplicador	Subtotal
Média do número de evacuações líquidas ou pastosas por dia nos últimos 7 dias.	X 2	
Dor abdominal, em média nos últimos 7 dias (0-sem dor, 1- dor leve, 2- dor moderada, 3- dor acentuada)	X 5	
Sensação de bem-estar , média dos últimos 7 dias (0- bom, 1- um pouco abaixo da média, 3- ruim, 4- muito ruim, 5- terrível)	X 7	
Número de complicações	x 20	
1 - artrite ou artralgia		
2 - irite ou uveíte		
3 - eritema nodoso ou pioderma gangrenoso ou estomatite aftóide		
4 - fissura anal ou fístula ou abscesso peri-retal		
5 - febre acima de 37,8° C		

Massa abdominal (0-não, 2- questionável, 5- definida)	x 10	
Hematócrito (homens: 47 menos Ht; mulheres: 42 menos Ht em %)	x 6	
Percentual acima ou abaixo do peso corporal habitual (1 menos [peso/peso habitual] x 100 (o resultado deve ser somado ou diminuído ao restante de acordo com o sinal))	x 1	
Total do IADC		

O tratamento é feito com aminossalicilatos, corticóides, antibióticos e imunossuppressores, e objetiva diminuir os sintomas da fase aguda e após manter a remissão (2). O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento clínico.

Todos os pacientes tabagistas com doença de Crohn devem receber orientações para parar de fumar (6). Além disso, existem dados na literatura sugerindo que os pacientes devem evitar o uso de antiinflamatórios não esteróides, pois estes podem agravar as manifestações da doença de Crohn (7). Não existem informações clínicas confiáveis de que os antiinflamatórios com inibição seletiva da COX2 possam ser seguros nessa situação.

Os aminossalicilatos disponíveis são a sulfasalazina e a mesalazina. Os seus mecanismos de ação in vivo não estão completamente esclarecidos (8). A sulfasalazina é formada pela ligação de uma sulfapiridina ao ácido 5-aminossalicílico. Ela é pouco absorvida no trato digestivo superior. Essa ligação é desfeita no cólon por azorredutases bacterianas, liberando então o ácido 5-aminossalicílico para agir no cólon. A mesalazina é formada apenas pelo ácido 5-aminossalicílico, não tendo, portanto, os efeitos adversos associados à sulfa. A maioria dos pacientes intolerantes à sulfasalazina toleram a mesalazina sem efeitos adversos (8). A sulfasalazina e a mesalazina são utilizadas no tratamento de agudizações leve a moderadas e na manutenção de remissões cirúrgicas (2).

Os corticóides são utilizados no tratamento das agudizações manifestas em qualquer segmento do trato gastrointestinal (2). Não são eficazes na manutenção das remissões e nem no tratamento de fístulas. Em uma revisão sistemática recente, a budesonida foi 13% menos eficaz que os corticóides convencionais na indução de remissão e foi inefetiva na manutenção de remissões (9).

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

Os imunossuppressores mais estudados são a azatioprina e o seu metabólito, a 6-mercaptopurina. Os dados dessas duas medicações são analisados em conjunto, pois a azatioprina é convertida de maneira não enzimática a 6-mercaptopurina, e não há estudo mostrando superioridade entre elas (10). Podem ser utilizadas na manutenção de recorrências clínicas e cirúrgicas e no tratamento de fístulas (2). Tipicamente possuem um período de latência para o início do efeito, que situa-se em torno de 4 meses de uso continuado.

A ciclosporina, que age inibindo a produção das interleucinas 2,3 e 4, fator de necrose tumoral alfa e interferon gama (8), pode ser útil em pacientes com doença inflamatória grave ou com fístulas (8).

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

O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico com atividade anti-fator de necrose tumoral. A utilidade deste novo fármaco na doença de Crohn foi estudada em pacientes com agudizações moderadas a graves, fístulas e como terapia de manutenção (11). Em um estudo com 40 pacientes retratados com infliximab, 10 pacientes apresentaram efeitos indesejáveis, sendo 6 considerados graves, devendo haver cautela na readministração de infliximab (12). Existe preocupação, resultante de relatos esporádicos de casos, sobre a possibilidade de o infliximab reativar casos de tuberculose (13). Em análise de todos os casos de tuberculose ocorridos após o uso de infliximab, viu-se que 56% dos casos ocorreram na forma extrapulmonar. Dados epidemiológicos desses casos estudados levaram os autores a concluir que os casos provavelmente deviam-se a reativação de infecção latente (14). Esses autores sugerem que os casos de infecção latente sejam diagnosticados antes do uso de infliximab e que seja

usada profilaxia para tuberculose durante o tratamento. Desse modo, os pacientes com doença de Crohn devem realizar, preferencialmente em algum momento de sua evolução em que não estejam em uso de imunossupressores, a reação de Mantoux. Pacientes adultos com Mantoux positivo (maior que 10 mm) devem realizar profilaxia da tuberculose utilizando isoniazida 4-4,5 mg/kg/dia por 6 meses se utilizarem infliximab (a mesma recomendação pode ser feita para aqueles que utilizarem prednisona em doses maiores do que 15 mg/dia por um período maior do que 1 mês) (15). Pacientes que realizarem a reação de Mantoux em uso de doses maiores do que 15 mg/dia de prednisona por mais que um mês devem ter a reação considerada positiva quando a induração for maior que 5 mm (15). Pacientes que apresentem manifestações clínicas de infecções, incluindo tuberculose, não devem iniciar o uso de infliximab até que o quadro infeccioso esteja tratado (12). É necessária monitorização para infecções, incluindo tuberculose miliar, durante e após o tratamento com infliximab, levando-se em consideração que esse tratamento pode mascarar sintomas de infecção, como febre (12). Também sugere-se o tratamento empírico de estrogilóides antes do início do tratamento com infliximab ou prednisona. Tem sido visto que os pacientes com maiores chances de resposta ao infliximab são os em uso concomitante de imunossupressores, aqueles com doença restrita ao cólon e os não fumantes (16, 17).

A talidomida também parece reduzir a ação do fator de necrose tumoral, além de reduzir a ação da interleucina-12 (18). Relatos de caso em que a talidomida foi eficaz em pacientes refratários ao infliximab reforça a idéia de que a ação da talidomida não se restringe a inibição do fator de necrose tumoral (19). Ressalta-se o grande potencial teratogênico dessa medicação. A talidomida não deve ser usada em mulheres em idade fértil. Quando utilizada por homens, os casais devem ser orientados a utilizar pelo menos dois métodos anticoncepcionais eficazes.

## **2. Classificação CID 10**

K50 – Doença de Crohn [enterite regional]

K50.0 – Doença de Crohn do intestino delgado

K50.1 – Doença de Crohn do intestino grosso

K50.8 – Outra forma de doença de Crohn

K50.9 – Doença de Crohn de localização não especificada

## **3. Critérios de Inclusão no Protocolo de Tratamento**

Serão incluídos no Protocolo pacientes com doença de Crohn em uma das situações abaixo:

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

## **4. Critérios de Exclusão do Protocolo de Tratamento**

Não deverão ser incluídos no Protocolo de tratamento os pacientes nas situações abaixo:  
pacientes com menos de 12 anos;  
pacientes com contra-indicação à utilização das drogas presentes neste protocolo;  
não concordância com os termos do Consentimento Informado.

## **5. Tratamento e Forma de Administração**

O tratamento da doença de Crohn é definido segundo a sua localização, grau de atividade e complicações (2). As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento. Definir o grau de atividade é complicado devido à multiplicidade de sintomas possíveis e à freqüente co-existência de sintomas de intestino irritável em um mesmo paciente. Índices endoscópicos de atividade também não se mostraram úteis por não terem uma boa correlação com sintomas (5). O IADC também pode ser utilizado para subdividir os pacientes de acordo com a intensidade de atividade inflamatória, de acordo com o esquema a seguir (5):

Doença leve a moderada: IADC entre 150-219.

Doença moderada a grave: IADC entre 220-450.

Doença grave a fulminante: IADC acima de 450.  
Em remissão: pacientes com IADC abaixo de 150.

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

Ensaio clínico publicado na década de 70 (20) e 80 (21) mostraram a eficácia da sulfasalazina (3g por dia ou 1g/15kg/dia) e de corticosteróides no tratamento da fase aguda. A sulfasalazina não foi melhor que o placebo no tratamento de doença no intestino delgado e de maneira geral foi menos eficaz que os corticóides. Em ensaio clínico randomizado (22), 310 pacientes com doença leve a moderada de íleo e/ou cólon foram divididos em três grupos recebendo diferentes doses de mesalazina e um grupo placebo. O grupo que recebeu 4g/d de mesalazina teve 43% de pacientes com melhora clínica, versus 18% do grupo placebo ( $p < 0,01$ ). Em outro ensaio clínico randomizado, multicêntrico com 94 pacientes com doença no intestino delgado ativa (23), compararam-se duas preparações de mesalazina (4 g/d) e metilprednisolona (40 mg/d), tendo-se obtido taxas de remissão semelhantes. Em ensaio clínico cruzado com 78 pacientes (24), comparou-se sulfasalazina (3 g/d) com metronidazol (800 mg/d) para pacientes com doença ativa em dois períodos de 4 meses com cada droga. Ao final dos primeiros 4 meses a taxa de resposta foi semelhante nos dois grupos. Após a troca das terapias, pacientes que falharam a sulfasalazina responderam melhor ao metronidazol do que vice-versa. Quando comparado ao placebo (25), o metronidazol (um grupo de 10 mg/kg/dia e outro 20 mg/kg/d) demonstrou uma melhor resposta no tratamento de doença leve a moderada. O estudo não teve poder estatístico para estabelecer a melhor dose. Em estudo comparando ciprofloxacina (1 g/dia) e mesalazina (4 g/dia) (26), 40 pacientes com doença leve a moderada foram randomizados. Índices comparáveis de remissão completa foram observados em ambos os grupos (56 x 55%), sugerindo que a ciprofloxacina seja tão eficaz quanto a mesalazina nessa situação clínica.

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

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

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

A eficácia dos corticóides ficou estabelecida através de dois ensaios clínicos randomizados (8,20), em que prednisona (0,25-0,75 mg/kg/dia) e metilprednisolona (48 mg/dia) foram utilizados em pacientes com doença ativa. Nenhum estudo apropriado foi realizado para avaliação da melhor dose a ser utilizada nessa situação. Não há benefício em associar aminossalicilatos ao esquema com corticóide. Após a melhora dos sintomas (usualmente 7 a 28 dias depois), a dose é reduzida lentamente, com a finalidade de evitar recaídas e proporcionar o retorno gradual da função da glândula adrenal. Mais de 50% dos pacientes vão ficar dependentes de corticóide (2), não se conseguindo diminuir a dose sem que haja uma recidiva nos sintomas (24). Os resultados dos ensaios clínicos envolvendo azatioprina e seu metabólito, a 6-mercaptopurina, foram conflitantes (28). Em uma meta-análise desses estudos (28), os autores concluíram que a azatioprina e a 6-mercaptopurina são eficazes em induzir a remissão na doença de Crohn, principalmente após a 17ª semana de uso sugerindo um período de latência no efeito. Uma alternativa de imunossupressor menos estudada é o metotrexate parenteral (25 mg por semana IM), que em um ensaio clínico randomizado (29) mostrou ser superior ao placebo em melhorar sintomas de pacientes com sintomas refratários ao corticóide. O infliximab foi avaliado em um ensaio clínico de 12 semanas de duração em 108 pacientes com doença moderada a grave que eram refratários a outros tratamentos. O

desfecho principal era uma redução de pelo menos 70 pontos no IADC, para o qual houve diferença estatisticamente significativa beneficiando o grupo infliximab 5 mg/kg (30). Contudo, considerando o desfecho recomendado atualmente para ensaios clínicos avaliando tratamentos de doença inflamatória ativa, que é índice de remissão clínica, definida com IADC abaixo de 150 (5), não houve diferença estatisticamente significativa ao final das doze semanas entre o infliximab e o placebo (30). O National Institute for Clinical Excellence (NICE), órgão regulador do Reino Unido, recomenda o uso de infliximab para pacientes com agudização grave (IADC > 300) que tenham sido refratários ou intolerantes a corticóide e a imunomoduladores (azatioprina/6-mercaptopurina ou metotrexate) e para os quais não há possibilidade de cirurgia (ou por terem doença difusa ou pelo risco de síndrome do intestino curto). Pacientes que tiverem obtido remissão e recidivarem poderão repetir o tratamento, após terem sido informados dos riscos de doses consecutivas desta medicação (11). Um estudo aberto avaliou a eficácia da talidomida na manutenção da remissão em pacientes responsivos à infliximab (31). O estudo teve poucos pacientes, porém as taxas de remissão obtidas com seguimento de 1 ano chegaram a 83%. Os principais efeitos adversos foram sonolência e neuropatia periférica, que, contudo, foram leves e transitórias.

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

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

Corticóide parenteral deve ser usado nessa situação (2,32), embora não haja estudos definindo a dose mais apropriada. O American College of Gastroenterology (2) recomenda corticóide intravenoso em dose equivalente a 40-60 mg de prednisona. Pacientes que não responderem ao corticóide intravenoso podem responder a ciclosporina parenteral, segundo resultado de estudo não controlado (33). Não existe benefício do uso de ciclosporina a longo prazo (33), contudo existe estudo não controlado mostrando benefício do uso de azatioprina como manutenção da remissão induzida por ciclosporina (35), sugerindo que a ciclosporina possa ser uma "ponte" para o uso de azatioprina nessa situação (2).

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

infiximab não devem ser menores de oito semanas (11). Como alternativa de manutenção após o uso de infiximab, pode-se utilizar talidomida 50-200 mg por dia.

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

Após a remissão induzida clinicamente, não há benefício da manutenção de sulfassalazina (20,21), nem da manutenção de mesalazina (2,36,37) como profilaxia de reagudizações. Os corticóides não têm benefício quando usados como terapia de manutenção (2,8,38,39), ainda que alguns pacientes fiquem cortico-dependentes não conseguindo diminuir a dose da medicação sem recrudescência dos sintomas. Nessa situação a azatioprina tem se mostrado útil em permitir a retirada do corticóide (40). Também é útil na manutenção da remissão clínica (40), havendo estudos corroborando sua indicação por até 5 anos (41). Não há estudos com prazos maiores. Para pacientes que entraram em remissão com o uso de metotrexate, pode-se manter essa droga (15 mg/kg/semana IM) por mais 40 semanas, havendo benefício quanto ao índice de recorrência (42). Como já observado anteriormente, ciclosporina não tem papel na terapia de manutenção (34).

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

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

Ensaio clínico multicêntrico com 232 pacientes demonstrou que o uso de sulfassalazina (3g/dia) diminui o índice de recorrências nos primeiros dois anos (43). Também existe benefício no uso de mesalazina (2,4-3g/dia) nesse contexto (36), mas de acordo com os resultados de um ensaio clínico com 318 pacientes, esse benefício se restringe a pacientes com doença limitada ao intestino delgado (44). Outro ensaio clínico controlado com placebo (45) utilizou metronidazol (20 mg/kg/dia) por 3 meses após a cirurgia, observando menor número de recorrências no primeiro ano. Em ensaio clínico randomizado, 6-mercaptopurina (50mg/d) foi eficaz em prevenir recorrências clinicamente (53% x 70%,  $P<0,05$ ), radiologicamente e endoscopicamente em relação ao placebo (46).

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

#### 5.6. Tratamento da doença de Crohn complicada por fístulas

Muitos casos de fístulas internas assintomáticas não requerem terapia (8). Corticóides e aminossalicilatos não têm efeito benéfico nessa situação (10). Complicações supurativas requerem drenagem cirúrgica (2,8). Metronidazol foi avaliado em estudo não controlado envolvendo 21 pacientes com fístulas peri-anais, tendo sido observado melhora sintomatológica em 95% e fechamento completo das fístulas em 56% dos pacientes, sendo que 78% dos pacientes tiveram recorrência após 4 meses do final do tratamento (10). A 6-mercaptopurina foi avaliada em ensaio clínico randomizado controlado com placebo que envolveu 36 pacientes com 40 fístulas (47), sendo que fechamento completo das fístulas foi observado em 31% dos pacientes a comparado com 6% do grupo placebo. Resposta parcial foi obtida em 24 % dos pacientes e em 18% pacientes do grupo placebo. Em outro estudo não controlado, dos mesmos autores, 34 pacientes receberam 6-mercaptopurina 1,5 mg/kg/dia com 77% de resposta após 4 meses de tratamento (10). Em outro estudo (48), 78 pacientes com fístulas receberam azatioprina, sendo que 31% dos pacientes tiveram fechamento completo das fístulas e 54% fechamento parcial. Em uma revisão (49), todos os 39 pacientes tratados com ciclosporina intravenosa em diferentes estudos até o ano de 1998 foram analisados, tendo sido observada

uma taxa de resposta de 90%, entre respostas parciais e completas. Um ensaio clínico estudou o benefício de infliximab, utilizado em 3 doses consecutivas, em 94 pacientes com fístulas abdominais e perineais (50). Houve diferença estatística na taxa de pacientes que obtiveram fechamento completo das fístulas nos dois grupos que usaram infliximab 5 mg/kg versus o grupo que utilizou placebo (55% x 13%). Contudo, a duração média do efeito benéfico foi de apenas 3 meses e não existem estudos ainda sobre a eficácia de doses repetidas nessa situação. Também não há evidência de que o infliximab seja melhor do que as alternativas delineadas acima. O National Institute for Clinical Excellence do Reino Unido não indica tratamento com infliximab nesta condição clínica (11). Não existem estudos da profilaxia secundária após a correção cirúrgica das fístulas.

Conduta recomendada: Os pacientes com fístulas devem ter avaliação cirúrgica. Se o tratamento clínico for escolhido, são opções para o tratamento de fístulas peri-anais o metronidazol (20 mg/kg VO) e a azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia VO) ou 6-mercaptopurina (1-1,5 mg/kg/diaVO). O tempo de uso não está definido, mas as evidências disponíveis são de que o uso continuado é necessário para a manutenção do benefício. Deve-se ter cuidado com os efeitos adversos do metronidazol e da azatioprina/6-mercaptopurina quando usados continuamente. Pacientes que não tiverem resposta devem ser reavaliados por uma equipe cirúrgica. Se a opção pelo tratamento clínico for mantida, pode-se optar, em locais com experiência no seu uso, pela administração de ciclosporina, devendo-se afastar previamente complicações supurativas. O infliximab não está indicado nesta condição clínica (11).

## **6. Situações Especiais**

### **6.1. Pacientes Pediátricos**

Existem poucos estudos controlados avaliando o tratamento da doença de Crohn em crianças. O tratamento em pacientes abaixo de 12 anos deve ser realizado em centros de referência estabelecidos pelo gestor estadual, e qualquer tratamento que difira das linhas gerais deste protocolo deve ter o aval e justificativa de dois especialistas. Existem dúvidas em relação a segurança da ciprofloxacina neste grupo de pacientes, pelo desenvolvimento de artropatias em animais de experimentação, não sendo aconselhável o seu uso em paciente com menos de 18 anos em vista da existência de alternativas eficazes. Deve-se evitar também o uso prolongado de corticóides, que pode agravar o retardo de crescimento que os pacientes pediátricos com doença de Crohn apresentam, devendo-se sempre tentar o seu uso em dias alternados. Em pacientes menores de 18 anos, tanto os pacientes quanto seus responsáveis devem estar cientes do risco de teratogenicidade do uso de talidomida, sendo que essa droga não deve ser utilizada se não houver certeza sobre a possibilidade de anti-concepção adequada. A talidomida não deve ser utilizada por mulheres durante toda a idade fértil. Levando-se em conta essas ressalvas e o ajuste das doses pelo peso, o tratamento deve seguir os mesmos princípios do tratamento dos adultos. As doses máximas devem ser as descritas acima para adultos em cada situação clínica. Usam-se as seguintes doses (51):

- a) sulfassalazina: 50-75 mg/kg por dia, divididos em duas a quatro tomadas;
- b) mesalazina: 30-50 mg/kg por dia, divididos em três a quatro tomadas;
- c) metronidazol: 15 mg/kg por dia (máximo 1 g/dia) divididos em 3 tomadas;
- d) prednisona: 1-2 mg/kg por dia (dose inicial) divididos em uma ou duas doses;
- e) azatioprina: 2-2,5 mg/kg por dia, dose única diária;
- f) 6-mercaptopurina: 1-1,5 mg/kg por dia, dose única diária;
- g) ciclosporina: 4-6 mg/kg/dia, infusão contínua ou em duas doses diárias;
- h) infliximab: 5 mg/kg, infusão lenta;
- i) talidomida: 1,5 a 2 mg/kg por dia antes de dormir (52) e com uma hora de espaçamento das refeições.

### **6.2. Mulheres Grávidas e Nutrizes**

As dúvidas sobre a segurança das medicações usadas na doença de Crohn durante a gestação devem ser contrabalançadas com evidências de que a doença em atividade também pode ser prejudicial à gestação (53). O IADC não deve ser utilizado durante a gestação, pela modificação de algumas variáveis, como peso e hematócrito.

A sulfassalazina interfere com o metabolismo normal do ácido fólico, que deve ser suplementado no período pré-concepção. A taxa de malformações com o seu uso é semelhante



ao da população em geral (53). Pode ser utilizada, com cautela, em pacientes amamentando (54).

A mesalazina é considerada segura durante a gestação (53), e pode ser uma alternativa para pacientes em uso de sulfasalazina que estejam planejando gestar. Aconselha-se cautela no seu uso durante a gestação (54).

Duas meta-análises não encontraram relação entre o metronidazol usado em curtos períodos e malformações congênitas (53). A ciprofloxacina foi associada a artropatias em animais, embora em estudos em pacientes sem doença inflamatória intestinal tenha mostrado que ela é segura quando usada por curtos períodos (53). Como o uso do metronidazol e da ciprofloxacina é feito por períodos prolongados na doença de Crohn, sugere-se que durante a gestação sejam preteridos, preferindo-se alternativas medicamentosas mais seguras (53). Também não devem ser usados durante a amamentação (54).

Os corticóides podem ser usados durante a gestação para o controle de doença ativa, parecendo razoável utilizar aqueles mais metabolizados pela placenta, como a prednisona (53).

Não há estudos definitivos sobre a segurança da azatioprina/6-mercaptopurina durante a gestação, contudo a maioria dos estudos parece demonstrar que ela é segura (53). Dúvidas quanto a segurança existem também para os usuários homens que estão planejando ter filhos. O risco do seu uso deve ser pesado contra a importância de sua manutenção. A medicação deve ser suspensa pelo menos três meses antes da concepção nos pacientes (homens e mulheres) que decidirem não se submeter ao risco de seu uso. Pacientes em uso de azatioprina/6-mercaptopurina não devem amamentar (54).

O metotrexate é fortemente associado a abortos e malformações, devendo ser utilizado com cuidado em mulheres férteis, associado à anti-concepção segura, sendo, também, contra-indicada a amamentação (53).

A ciclosporina tem, provavelmente, o mesmo nível de segurança da azatioprina, e sua relação risco-benefício parece ser favorável ao seu uso em pacientes com colite grave refratárias ao corticóide como meio de evitar cirurgias de urgência (53). Seus níveis séricos devem ser cuidadosamente monitorizados, pois em níveis elevados se associa ao desenvolvimento de dano tubular renal nos conceptos em experimentos animais (53). Pacientes em uso de ciclosporina não devem amamentar (54).

O infliximab não foi avaliado quanto a sua segurança na gestação. Seu uso nessa situação deve ser feito somente se estritamente necessário (55).

A talidomida é altamente teratogênica e é formalmente contra-indicada em qualquer mulher em idade reprodutiva, segundo normas vigentes (56). Os homens em uso de talidomida devem obrigatoriamente utilizar preservativo em relações sexuais (mesmo que vasectomizados), sendo que o casal também deve utilizar obrigatoriamente, ainda, um segundo método anticoncepcional eficaz.

### 6.3. Forma Fibroestenossante

A forma fibroestenótica da doença de Crohn produz obstrução intestinal mecânica, a qual é manejada por meios cirúrgicos. Contudo, a obstrução secundária a fibroestenose deve ser distinguida da obstrução secundária a forma inflamatória ou fistulosa da doença, que pode responder à terapia medicamentosa proposta anteriormente. O paciente com obstrução fibroestenótica tipicamente apresenta-se com um quadro obstrutivo mais abrupto do que a obstrução inflamatória, que é mais gradual e insidiosa. Contudo, a forma fibroestenótica dificilmente leva a uma obstrução intestinal completa, catastrófica e repentina (1), situações em que outras causas devem ser cogitadas, como adesões e volvos. Recomenda-se tratamento conservador e observação por equipe clínico-cirúrgica treinada.

### 6.4. Doença de Crohn em esôfago, estômago e duodeno

Acometimento apenas do esôfago é raro e apenas 5% dos pacientes com Crohn têm acometimento gastroduodenal. Existem poucos estudos sobre o tratamento dessas manifestações da doença. Quando existe acometimento do estômago e do duodeno é racional o uso de drogas que diminuam a agressão péptica, sendo indicado o uso de sulcralfato, bloqueadores H<sub>2</sub> ou inibidores da bomba de próton (57). Os aminossalicilatos não atingem concentração terapêutica no esôfago e no estômago, pois são formulados de maneira a serem liberados em segmentos mais distais no trato digestivo (58), não sendo úteis para o tratamento

da doença nesses locais. Tendo-se em vista essas considerações, o tratamento da doença nessas localizações segue as mesmas diretrizes do tratamento das formas íleo-colônicas da doença.

#### 6.5. Pacientes com Síndrome do Intestino Curto

Pacientes com complicações decorrentes múltiplas ressecções cirúrgicas devem ser encaminhados a Centros de Referência no Tratamento da Doença de Crohn.

### 7. Apresentações dos Medicamentos

- a) sulfassalazina: comprimidos de 500 e 800 mg;
- b) mesalazina: comprimidos de 400, 500 e 800 mg;
- c) metronidazol: comprimidos de 250 e 400 mg; suspensão pediátrica com 40 mg/ml;
- d) ciprofloxacina: comprimidos de 100, 200, 250, 500 e 750 mg;
- e) hidrocortisona: frasco-ampola de 100, 300, 500 e 1000 mg;
- f) prednisona: comprimidos de 5, 20 e 50 mg;
- g) azatioprina: comprimidos de 50 mg;
- h) 6-mercaptopurina: comprimidos de 50 mg;
- i) metotrexate: frasco-ampola com 25, 50 e 500 mg;
- j) ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral com 100 mg/ml; ampolas com 50 e 250 mg;
- k) infliximab: frasco-ampola com 100 mg;
- l) talidomida: comprimidos de 100 mg.

### 8. Evolução e Acompanhamento

Não há a indicação do acompanhamento da atividade da doença por métodos endoscópicos, pois a melhora endoscópica não é o objetivo primário do tratamento. A cada seis meses o IADC deve ser reavaliado e encaminhado ao gestor estadual, assim como sempre que uma medicação estiver sendo iniciada, reiniciada ou sua dose estiver sendo alterada.

Antes do início da sulfassalazina, deve-se realizar hemograma, testes hepáticos, creatinina e exame qualitativo de urina (EQU). Estes exames devem ser repetidos a cada duas semanas nos primeiros três meses, após, mensalmente no segundo e terceiro meses e, após, trimestralmente ou quando clinicamente indicado (54).

Durante o uso de mesalazina recomenda-se dosagens antes do tratamento e, após, periodicamente, de uréia, creatinina e exame qualitativo de urina, pois pacientes com insuficiência renal têm maiores chances de desenvolver nefrite intersticial e síndrome nefrótica. Valores de ALT, AST, bilirrubinas e fosfatase alcalina podem elevar-se durante o tratamento, mas usualmente normalizam mesmo com a continuidade do tratamento. A incidência de hepatite é rara (59).

Não existe esquema de monitorização laboratorial para a ciprofloxacina e para o metronidazol. A ciprofloxacina altera os testes hepáticos em cerca de 2% dos casos, em 1% altera a creatinina e a uréia e em 0,5% causa alterações hematológicas. Os pacientes em uso de metronidazol não devem consumir álcool até três dias após a interrupção da medicação. A terapia prolongada com metronidazol pode ocasionar o desenvolvimento de neuropatia periférica, que se presente indica a suspensão imediata da medicação (59). Deve-se realizar exame físico periódico para detectar anormalidades sugestivas de neuropatia.

Para pacientes em uso de corticóides, recomendam-se dosagens de potássio e sódio séricos e glicemia de jejum. Para pacientes em uso de corticóides por períodos superiores a 6 semanas recomenda-se avaliação oftalmológica (59).

A azatioprina/6-mercaptopurina pode acarretar leucopenia e/ou trombocitopenia graves e hemograma completo deve ser realizado semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e após mensalmente (54). Também se sugerem hemogramas se houver mudança na dosagem. Aparentemente não há relação da neutropenia com o efeito benéfico do tratamento e a dose de azatioprina/6-mercaptopurina não deve ser aumentada intencionalmente para reduzir a contagem de leucócitos (54,60). Também deve ser realizado controle de testes hepáticos, na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros 6 meses e depois trimestralmente.

A ciclosporina deve ter a dose ajustada conforme seus níveis séricos, que após devem ser monitorizados regularmente. A ciclosporina é nefrotóxica, principalmente em idosos e em usuários de outras drogas nefrotóxicas, e também tem efeito hipertensivo. Dosagens de creatinina e monitorização da pressão arterial devem ser feitos antes do tratamento em pelo menos duas ocasiões e após o início do tratamento a cada quinze dias durante os primeiros 3 meses de uso e, após, mensalmente se o paciente estiver estável (54). Nessas ocasiões também devem ser realizados hemograma, dosagens de ácido úrico, potássio, lipídeos e magnésio. A ciclosporina deve ser reduzida de 25-50% se houver alteração relevante em algum desses valores em relação aos níveis pré-tratamento. Se a redução não for efetiva ou a alteração for grave a ciclosporina deve ser suspensa (54).

O metotrexate é abortivo e teratogênico, sendo que todas as mulheres em idade fértil e homens devem estar realizando anticoncepção segura antes e até 6 meses após o tratamento. Recomenda-se hemograma, contagem de plaquetas, e níveis séricos de ALT, AST, DHL, bilirrubina, creatinina e uréia antes do início da terapia, semanalmente no primeiro mês e, após, a cada dois meses durante o seu uso, ou conforme necessidade clínica (59,61). O risco de fibrose hepática induzida pelo metotrexate é dependente da indicação de tratamento, sendo maior na psoríase do que na artrite reumatóide (61). Na doença inflamatória intestinal existem poucos dados, e pode-se considerar biópsia hepática nos pacientes que utilizarem dose cumulativa maior de 1500 mg (61). A administração concomitante de ácido fólico reduz a incidência de citopenias, estomatites e outros sintomas digestivos sem comprometer a eficácia (61). Os pacientes em uso de metotrexate devem evitar o consumo de álcool, evitar exposição solar excessiva e uso de drogas anti-inflamatórias não hormonais (59).

A talidomida pode causar neuropatia periférica. A sua relação com a dose total cumulativa não está bem definida, e existem relatos de neuropatia com tempos de tratamento curtos. Os pacientes devem ser examinados mensalmente nos primeiros três meses de tratamento e após trimestralmente. Os pacientes devem ser orientados a relatar imediatamente ao seu médico o aparecimento de dormência, parestesias, dor, queimação ou latejamento em mãos ou pés. Medicamentos que causam neuropatia periférica (principalmente didanosina, zalcitabina, paclitaxel, cisplatina, alcalóides da vinca) devem ser usados com cautela em associação com talidomida. Ao surgimento de sintomas compatíveis com neuropatia periférica o tratamento deve ser imediatamente interrompido e só pode ser reiniciado se todas as manifestações de neuropatia retornarem aos níveis pré-tratamento. A talidomida pode causar sonolência e os pacientes devem ser orientados a evitar situações em que isso possa ser um problema. Existem relatos de neutropenia com o uso de talidomida, devendo-se iniciar o seu uso apenas se a contagem de neutrófilos estiver acima de  $750/\text{mm}^3$ , devendo-se monitorar hemogramas completos mensalmente nos primeiros três meses. Foram descritos casos de síndrome de Stevens-Johnson com o uso de talidomida e se houver desenvolvimento de rash, o seu uso só pode ser retomado após avaliação dermatológica (54).

## **9. Desfechos Esperados com o Tratamento**

a) Em pacientes com doença ativa, o desfecho esperado é a remissão dos sintomas, definida como IADC abaixo de 150, e a manutenção deste estado por pelo menos 6 meses;

b) Em pacientes em remissão, o objetivo é a prevenção de recorrências, definidas como um IADC acima de 150 e um aumento do IADC de pelo menos 70 pontos. Espera-se que as drogas em uso sejam capazes de manter a remissão por pelo menos 6 meses para serem consideradas efetivas (5);

c) Em pacientes com fístulas, o objetivo primário é o fechamento de todas as fístulas (ausência de drenagem, com compressão leve do trajeto fistuloso, durante um mês (10)) e a manutenção deste estado sem o surgimento de novas fístulas por pelo menos 6 meses (5).

## **10. Consentimento Informado**

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados nesse Protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado, de acordo com os modelos em anexo.

### **10.1- Talidomida**

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

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

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

### **11. Referências Bibliográficas**

1. Kornbluth A, Sachar D, Salomon P. Crohn's disease. In: Feldman: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 6th edition. W.B. Saunders Company, 1998.
2. Hanauer SB, Sandborn W and The Practice Parameters Committee of The American College of Gastroenterology. Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol 2001;96(3): 635-43.
3. Gaburri PD, JMF Chebli, LEW de Castro et al. Epidemiologia, aspectos clínicos e evolutivos da doença de Crohn: um estudo de 60 casos. Arq Gastroenterol 1998;35(4):240-246.
4. Best WR, Beckett JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). Gastroenterology 1979;77:843-846.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. Gastroenterology 2002;122:512-530.
6. Cosnes J, Beaugerie L, Franck C et al. Smoking cessation and the course of Crohn's diseases: an interventional study. Gastroenterology 2001;120:1093-1099.
7. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2000;95(8):1949-54.
8. Stein RB, Lichtenstein GR. Medical Therapy for Crohn's Diseases-The State of the Art. Surg Clin North Am 2001;81(1):71-101.
9. Kane SV, Schoenfeld P, Sandborn WJ et al. Systematic Review: the effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1509-17.
10. Lichtenstein GR. Treatment of fistulizing Crohn's Disease. Gastroenterology 2000;119:1132-1147.
11. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of infliximab for Crohn's disease. April 2002. [consultado em 13 de maio de 2002]. Disponível em [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
12. Indústria Química e Farmacêutica Schering-Plough. Remicade – Infliximab 100mg (bula do medicamento).
13. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. NEJM 2001; 345(15):1098-104.
14. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor – neutralizing agent. N Engl J Med 2001;345(15):1098:1104.
15. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep 2000; 49(RR-6):1-51
16. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2002;123(3):707-13.
17. Vermeire S, Louis E, Carbonez A et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2002;97(9):2357-63.

18. Bauditz J, Wedel S, Lochs H. Thalidomide reduces tumor necrosis factor and interleukin 12 production in patients with chronic active Crohn's disease. *Gut* 2002;50:196-200.
19. Ginsburg PM, Dassopoulos T, Ehrenpreis ED. Thalidomide treatment for refractory Crohn's disease: a review of the history, pharmacological mechanism and clinical literature. *Ann Med* 2001;33(8):516-525.
20. Summers R, Switz D, Sessions J et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: Results of Drug Treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847-69.
21. Malchow H, Ewe K, Brandes JW et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): Results of Drug Treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249-66.
22. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL et al. Mesalamine Capsules for the Treatment of Active Crohn's Disease: Results of a 16-Week Trial. *Gastroenterology* 1993;104:1293-1301.
23. Prantera C, Cottone M, Pallone F et al. Mesalamine in the Treatment of Mild to Moderate Active Crohn's Ileitis: Results of a Randomized, Multicenter Trial. *Gastroenterology* 1999;166:521-6.
24. Ursing B, Alm T, Bárány F et al. A Comparative Study of Metronidazole and Sulfasalazine for Active Crohn's Disease: The Cooperative Crohn's Disease Study in Sweden. *Gastroenterology* 1982;83:550-62.
25. Sutherland L, Singleton J, Sessions J et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991;32:1071-1075.
26. Colombel JF, Léman M, Cassagnou M et al. A Controlled Trial Comparing Ciprofloxacin with Mesalamine for the Treatment of Active Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94(3):674-678.
27. Wood AJ. Drug Therapy: Inflammatory Bowel Disease. *NEJM* 1996;334(13):841-848.
28. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine and 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2001*. Oxford: Update Software.
29. Feagan B, Rochon J, Fedorak R et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *NEJM* 1995;332(5):292-297.
30. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *NEJM* 1997;337(15):1029-35.
31. Sabate JM, Villarejo J, Lemann M et al. Na open-label study of thalidomide for maintenance therapy in responders to infliximab in chronically active and fistulizing refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1117-1124.
32. Parkes M, Jewel DP. Review article: the management of severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:563-573.
33. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1998;93:442-448.
34. Stange EF, Modigliani R, Peña S et al. European Trial of Cyclosporine in Chronic Active Crohn's Disease: a 12-month study. *Gastroenterology* 1995; 109: 774-782.
35. Bertrán X, Fernández-Banares F, Esteve M et al. Usefulness of azathioprine (AZA) to maintain cyclosporine (CyA)-induced remission in severe steroid-refractory inflammatory bowel disease (IBD) [abstract]. *Gastroenterology* 1995;108(4):782.
36. Cammà C, Giunta M, Rosseli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997;133:1465-1473.
37. Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL et al. Mesalamine in Crohn's disease with steroid-induced remission: effect on steroid withdrawal and remission maintenance. *Gastroenterology* 1996;110:688-693.
38. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2001*. Oxford: Update Software.
39. Simms L, Steinhart AH. Budenoside for maintenance of remission in Crohn's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2001*. Oxford: Update Software.

40. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update software.
41. Kim PS, Zlatanic J, Korelitz B, Gleim G. Optimum duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94(11):3254-3257.
42. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine J et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. *NEJM* 2000;342(22):1627-32.
43. Ewe K, Herfarth C, Malchow H, Jesdinsky HJ. Postoperative recurrence of Crohn's disease in relation to radicality of operation and sulfasalazine prophylaxis: a multicenter trial. *Digestion* 1989;42(4):224-32.
44. Lochs H, Mayer M, Fleig WE et al. Prophylaxis of Postoperative Relapse in Crohn's Disease with Mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology* 2001;118:264-273.
45. Rutgeers P, Hiele M, Geboes K, Peeters M et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995;108:1617-1621.
46. Korelitz B, Hanauer S, Rutgeers P et al. Post-operative prophylaxis with 6-MP, 5-ASA or placebo in Crohn's disease: a 2 year multicenter trial [abstract]. *Gastroenterology* 1998;114:991.
47. Present DH, Korelitz BI, Wisch N et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. *NEJM* 1980;302(18):981-7.
48. O'Brien JJ, Bayless TM, Bayless JA. Use of 6-mercaptopurine or azathioprine in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1991;101:39-46.
49. Egan LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol* 1998;93:442-448.
50. Present DH, Rutgeers P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *NEJM* 1999;340(18):1398-1405.
51. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28(2):445-58.
52. Facchini S, Candusso M, Martelossi S et al. Efficacy of long-term treatment with thalidomide in children and young adults with Crohn disease: preliminary results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32(2):178-81.
53. Katz JA, Pore G. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Inflammatory Bowel Diseases* 2001;7(2):146-157.
54. PDR - Physician's Desk Reference, 55th edition, Medical Economics Company. 2001.
55. Lacy C. Infliximab Drug Information. Uptodate 2001;9(3).
56. Anvisa/MS, Portaria nº 354 de 15 de agosto de 1997. Regulamentação do registro, da produção, da fabricação, da comercialização, da exposição à venda, da prescrição e da dispensação dos produtos à base de talidomida. In: Diário Oficial da União, 18 de agosto de 1997.
57. Wagtmann MJ, Hogezaand RA, Griffioen G et al. Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Neth J Med* 1997;50:s2-s7.
58. Layer P, Goebell H, Keller J et al. Delivery and fate of oral mesalamine microgranules within the human small intestine. *Gastroenterology* 1995;108:1427-1433.
59. Drug Information for the Health Care Professional. 21th edition, Micromedex – Thompson Health Care. 2001.
60. Campbell S, Ghosh S. Is neutropenia required for effective maintenance of remission during azathioprine therapy in inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol* 2001;13(9):1073-1076.
61. Rampton DS. Methotrexate in Crohn's disease. *Gut* 2001;48:790-791.

## TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

### **Sulfassalazina, Mesalazina, Metronidazol, Ciprofloxacina, Hidrocortisona, Prednisona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Metotrexate, Ciclosporina**

Eu, \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso de **sulfassalazina, mesalazina, metronidazol, ciprofloxacina, hidrocortisona, prednisona, azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexate e ciclosporina**, para o tratamento da retocolite ulcerativa.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) que o medicamento pode trazer os seguintes benefícios:

melhora dos sintomas nos casos com inflamação ativa;

aumento do tempo sem sintomas, após melhora com medicamentos;

manutenção do tempo sem sintomas após a cirurgia (especificamente com sulfassalazina, mesalazina, e metronidazol);

tratamento de fistulas (especificamente com metronidazol, azatioprina/6-mercaptopurina e ciclosporina).

Fui também claramente informado(a) a respeito dos potenciais efeitos colaterais, contra-indicações e riscos:

medicamentos estão contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) conhecida ao fármaco ou componentes da fórmula;

medicamentos classificados na gestação como:

**categoria B** (estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; risco para o bebê muito improvável): sulfassalazina e mesalazina, metronidazol

**categoria C** (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): hidrocortisona, prednisona e ciclosporina, ciprofloxacina

**categoria D** (há evidências de riscos ao feto, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos): azatioprina e 6-mercaptopurina

**categoria X:** metotrexate (seu uso é contra-indicado em gestantes ou em mulheres planejando engravidar).

em relação a amamentação:

sulfassalazina: pode passar no leite pequenas quantidades de sulfassalazina, podendo causar no bebê raramente anemias hemolíticas (em recém-nascidos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase) e hiperbilirrubinemia;

mesalazina: pode passar no leite pequenas quantidades do medicamento;

hidrocortisona/prednisona: em doses altas podem passar para o leite pequenas quantidades dos medicamentos, sendo contra-indicada a amamentação;

azatioprina/6-mercaptopurina, metotrexate, ciprofloxacina e metronidazol: mulheres que tomam não devem amamentar.

Os efeitos colaterais já relatados para os medicamentos são os seguintes:

**sulfassalazina:** dores de cabeça, reações alérgicas (dores articulares, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, dores abdominais, náuseas, vômitos, perda de apetite, diarreia. Mais raramente podem ocorrer diminuição do número dos glóbulos brancos no sangue, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), anemia por destruição aumentada dos glóbulos vermelhos do sangue (anemia hemolítica), diminuição no número de plaquetas no sangue (aumenta os riscos de

sangramento), piora nos sintomas da retocolite ulcerativa, hepatite, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonite intersticial), dor articular, dificuldade para engolir, cansaço associado a formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas (Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e desenvolvimento de sintomas semelhantes aos do lúpus eritematoso sistêmico (ou seja, bolhas na pele, dor no peito, mal-estar, erupções cutâneas, falta de ar e coceira).

**mesalazina:** dores de cabeça, reações alérgicas (dores articulares, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, perda de cabelo, dores abdominais, náuseas, vômitos, perda de apetite, diarreia, diarreia com sangue, tonturas, rinite, cansaço ou fraqueza. Mais raramente podem ocorrer hepatite medicamentosa, pancreatite e pericardite. Pode ocorrer dor e irritação anal nas formas supositório e enema.

**metronidazol:** tonturas, dor de cabeça, diarreia, anorexia, náuseas, vômitos, dores de estômago, cólicas, gosto metálico na boca, boca seca, escurecimento na urina. Menos freqüentemente pode ocorrer neuropatia periférica (causando fraqueza nas mãos ou nos pés, formigamento, dor ou latejamento), toxicidade ao Sistema Nervoso Central (com dificuldade para caminhar, alterações no humor, encefalopatia), diminuição na contagem de glóbulos brancos e de plaquetas no sangue, pancreatite, infecções urinárias e candidíase vaginal.

**ciprofloxacina:** tonturas, dor de cabeça, nervosismo, insônia, diarreia, náuseas, vômitos, dores de estômago, vaginite. Menos freqüentemente pode ocorrer dor nas costas, alterações no paladar, candidíase oral e vaginal, dores musculares, hipersensibilidade à luz solar, alterações de visão, dores nas articulações, tremores, confusão mental, psicoses, alucinações, palpitações, arritmias, vasodilatação (podendo causar sensação de "calorão" no rosto e no pescoço, suador, fraqueza, tonturas e desmaios), sangue na urina, nefrite intersticial, tendinite, ruptura de tendões, piora de gota, dores no pescoço ou no peito, colite pseudomembranosa (causando diarreia grave podendo ter sangue, dores abdominais e febre), hepatite, falta de ar, sangramento nasal ou pulmonar, embolia pulmonar. Também pode causar reações alérgicas e cutâneas graves, como coceira, urticária, febre, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite exfoliativa, inclusive com risco de vida.

**hidrocortisona e prednisona:** insônia, nervosismo, vertigem, convulsões, psicose, pseudotumor cerebral, dor de cabeça, delírio, alucinações, euforia, úlcera péptica, náuseas, vômitos, distensão abdominal, esofagite ulcerativa, pancreatite, hepatite, catarata, glaucoma, aumento da quantidade de pêlos no corpo, espinha, atrofia de pele, hiperpigmentação, síndrome de Cushing, aumento do apetite, diabete mélico, edema, supressão adrenal, supressão do crescimento, retenção de líquidos, parada da menstruação, dores articulares, sangramentos nasais, pressão alta, hipocalcemia, alcalose, fraqueza muscular, osteoporose, fraturas e reações de hipersensibilidade. Estes medicamentos podem facilitar o estabelecimento ou agravar infecções virais, fúngicas e bacterianas. Estrongiloidíase invasiva também pode acontecer naqueles usuários de prednisona com o parasita intestinal;

**azatioprina e mercaptopurina:** os principais efeitos tóxicos incluem o sistema hematológico e gastrointestinal. Anemia, diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, toxicidade para o fígado, pancreatite, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores articulares, retinopatia, falta de ar, pressão baixa, pneumonite e reações de hipersensibilidade. Estes medicamentos podem facilitar o estabelecimento ou agravar infecções virais, fúngicas e bacterianas. A azatioprina/6-mercaptopurina é causa de câncer em animais e provavelmente tenha o mesmo efeito na espécie humana;

**metotrexate:** pode causar ulceração gastrointestinal com ou sem sangramento e perfuração, enterite, diminuição no número de glóbulos brancos no sangue, infecções bacterianas, infecção generalizada, diminuição no número de plaquetas, vasculite cutânea, aumento da sensibilidade da pele aos raios ultravioleta, feridas na boca, gengivite, inflamação na garganta, acne, perda do apetite, náusea, palidez, erupção cutânea, coceira e vômitos.. Mais raramente e dependendo da dose utilizada podem ocorrer problemas no sistema nervoso central, leucoencefalopatia, desmielinização, meningite química, toxicidade ao fígado, pericardite, pneumonite, fibrose pulmonar e pneumonia. Também raramente, mas sem depender da quantidade utilizada, podem ocorrer cansaço associado a formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas (Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica), dermatite exfoliativa, necrose da pele e eritema multiforme. Pode facilitar o



estabelecimento ou agravar infecções virais, fúngicas e bacterianas. Deve ser evitado se possível em pacientes com insuficiência renal, ascite, derrame pleural e em pacientes com retocolite ulcerativa.

**ciclosporina:** o risco de infecções de várias etiologias e alguns tipos de neoplasias (câncer) é aumentado com o uso deste medicamento. As principais reações adversas incluem disfunção renal, tremores, aumento da quantidade de pêlos no corpo, pressão alta, hipertrofia gengival, aumento do colesterol e triglicerídeos, formigamentos, dor no peito, infarto do miocárdio, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, gastrite, úlcera péptica, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, hemorragias, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, síndrome hemolítico-urêmica, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, hipercalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, toxicidade para os músculos, disfunção respiratória, sensibilidade aumentada a temperatura e reações alérgicas, toxicidade renal e hepática, ginecomastia;

Devido à toxicidade, interações medicamentosas, infecções oportunistas e dificuldade de acerto na dose, é fortemente aconselhável que a **ciclosporina** seja usada apenas em centros com experiência no seu uso. Pacientes que não melhorarem devem ser avaliados por uma equipe cirúrgica. · Não existe benefício do uso de ciclosporina a longo prazo;

Estes medicamentos podem ter o seu efeito modificado pelo uso concomitante de outros, podendo trazer prejuízos ao tratamento. Não utilizar nenhum outro medicamento sem o conhecimento do médico;

O risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem;

Estou da mesma forma ciente que pode haver necessidade de mudança das doses, assim como o tipo de medicamentos que farão parte do meu tratamento.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

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

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

ž sulfassalazina

mesalazina

metronidazol

ciprofloxacina

ž hidrocortisona

ž prednisona

ž azatioprina

6-mercaptopurina

metotrexate

ž ciclosporina

Paciente:

\_\_\_\_\_  
R.G. do paciente:

\_\_\_\_\_  
Sexo do Masculino ( ) Idade: \_\_\_\_\_  
paciente: Feminino ( )

Endereço: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Cidade: CEP: Telefone: ( )

\_\_\_\_\_  
Responsável legal (quando for o caso):

\_\_\_\_\_  
R.G. do responsável legal:

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente ou do responsável legal

Médico Responsável: CRM: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Endereço do consultório:

Cidade: CEP: Telefone: ( )

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura e carimbo do  
médico

\_\_\_\_\_  
Data

Obs.:

- a) preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento dos medicamentos.
- b) na dispensação ambulatorial, o Termo deverá ser arquivado na Farmácia que dispensar os medicamentos.
- c) na dispensação hospitalar, o Termo será preenchido em 02 vias, ficando uma arquivada na Farmácia responsável pela dispensação e outra com o paciente.

## **TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO**

### **Infliximab**

Eu \_\_\_\_\_ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais, relacionados ao uso de infliximab.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico \_\_\_\_\_ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim declaro que:

Fui claramente informado que o infliximab pode trazer o seguinte benefício aos pacientes com doença inflamatória intestinal:

tratamento de agudizações graves refratárias a outras formas de tratamento.

Fui também claramente informado a respeito dos potenciais efeitos colaterais, contra-indicações, riscos, interações medicamentosas e advertências a respeito do infliximab, a saber:

seu uso é contra-indicado em casos de hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula do infliximab ou a outras proteínas murinas;

medicamentos classificados na gestação como categoria B (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos)

mulheres que recebem infliximab não devem amamentar;

os efeitos colaterais já relatados para os medicamentos são os seguintes: náuseas, diarreia, dor abdominal, vômito e dispepsia, dor de cabeça, fadiga, febre, tontura, dor, rash cutâneo, prurido, bronquite, rinite, infecção de vias aéreas superiores, tosse, sinusite, faringite, reativação de tuberculose, reação a infusão, dor no peito, desenvolvimento de anticorpos anti-nucleares, anti-DNA, infecções, formação de novos abscessos em pacientes com Crohn fistulizante, reações de hipersensibilidade, artralgias, dor nas costas, infecção no trato urinário.

também estão relatados como evento adverso: abscesso, hérnia abdominal, Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto, aumento da ALT e AST, anemia, ansiedade, apendicite, arritmia, artrite, bloqueio atrioventricular, azotemia, carcinoma basocelular, cólica biliar, fratura óssea, bradicardia, infarto cerebral, câncer de mama, parada cardíaca, insuficiência cardíaca, celulite, colecistite, colelitíase, confusão, desidratação, delirium, depressão, hérnia diafragmática, dispnéia, disúria, edema, encefalopatia, endometriose, endoftalmite, furunculose, úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal, hepatite colestática, herpes zoster, hidronefrose, hipertensão, hipotensão, hérnia de disco intervertebral, inflamação, obstrução intestinal, perfuração intestinal, estenose intestinal, cisto articular, degeneração articular, infarto renal, leucopenia, linfangite, lúpus eritematoso sistêmico, linfoma, mialgia, isquemia miocárdica, osteoartrite, osteoporose, isquemia periférica, derrame pleural, dor pleurítica, pneumonia, pneumotórax, edema pulmonar, embolia pulmonar, cálculo renal, insuficiência renal, insuficiência respiratória, nódulos reumatóides, palpitação, insuficiência pancreática, pancreatite, peritonite, pielonefrite, adenocarcinoma de reto, sepse, câncer de pele, sonolência, infartos esplênicos, espondilolistese, esplenomegalia, tentativa de suicídio, desmaios, taquicardia, problemas nos tendões, diminuição de plaquetas, trombose, úlceras, lesão no neurônio motor superior, obstrução ureteral e perda de peso.

pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções fúngicas e bacterianas;

o uso de outros imunomoduladores com infliximab pode reduzir o risco de reações à infusão e o risco de desenvolvimento de anticorpos anti-DNA. Vacinas com germes atenuados não devem ser administradas concomitantemente.

Estou da mesma forma ciente que pode haver necessidade de mudança das doses, assim como o tipo de medicamentos que farão parte do meu tratamento;

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento para fins de pesquisa desde que assegurado o anonimato.

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente:

\_\_\_\_\_  
R.G. do paciente:

Sexo do Masculino ( ) Idade: \_\_\_\_\_  
paciente: Feminino ( )  
Endereço:

\_\_\_\_\_  
Cidade: CEP: Telefone: ( )

\_\_\_\_\_  
Responsável legal (quando for o caso):

\_\_\_\_\_  
R.G. do responsável legal:

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente ou do responsável legal

\_\_\_\_\_  
Médico Responsável: CRM: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Endereço do consultório:

\_\_\_\_\_  
Cidade: CEP: Telefone: ( )

\_\_\_\_\_  
Assinatura e carimbo do  
médico

\_\_\_\_\_  
Data

Obs.:

a) preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento dos medicamentos.

b) na dispensação ambulatorial, o Termo deverá ser arquivado na Farmácia que dispensar os medicamentos.

c) na dispensação hospitalar, o Termo será preenchido em 02 vias, ficando uma arquivada na Farmácia responsável pela dispensação e outra com o paciente.

**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO**  
**Talidomida**

**Vide Termo de Esclarecimento para o Usuário da Talidomida** - modelo constante do Anexo IV da Portaria SNVS/MS nº 354, de 15 de agosto de 1997, publicada no Diário Oficial da União de 18 de agosto de 1997.

**TERMO DE RESPONSABILIDADE**  
**Talidomida**

**Vide Termo de Responsabilidade** - modelo constante do Anexo III da Portaria SNVS/MS nº 354, de 15 de agosto de 1997, publicada no Diário Oficial da União de 18 de agosto de 1997.