



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
DOENÇA DE CROHN

1ª. edição

INSTRUÇÃO NORMATIVA IPE SAÚDE Nº 02, DE 03 DE MAIO DE 2023.

Porto Alegre
2023



Paulo Afonso Oppermann

Diretor-Presidente do IPE Saúde

Antonio Quinto Neto

Diretor de Provimento de Saúde

Elaboração

Diretoria de Provimento de Saúde, sob a Coordenação de Antônio Quinto Neto.

Equipe Técnica

Angela Sperry

Ana Paula Meira

Fabiana Aparecida Oliboni Minuzzo

Patrícia Milhoransa

Rejane Malaggi

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO4

2. CIDS DE COBERTURA DO IPE SAÚDE4

2. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DO ESTÁGIO DA DOENÇA4

3.1 Caracterização do estágio da doença4

3.2 Provas Inflamatórias:5

3.3 Exames de Imagem (apresentar pelo menos um dos seguintes laudos):5

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO6

5. TRATAMENTO COM IMUNOBIOIÓGICOS6

5.1 Medicamentos, Apresentações e Posologia Dos Fármacos Imunobiológicos De Cobertura Do IPE Saúde Para DC.7

5.1.1 Tratamento de indução de remissão da DC com atividade inflamatória intestinal leve a moderada e7

5.1.2 Tratamento de indução de remissão da DC com atividade inflamatória intestinal moderada a grave:7

5.1.3 Tratamento de indução de remissão da DC com atividade inflamatória intestinal grave a fulminante:7

5.1.4 Tratamento de manutenção da DC em remissão após tratamento medicamentoso de indução:7

5.1.6 Tratamento de indução e manutenção de remissão e de DC complicada por fístula perianal complexa para crianças acima de 6 anos com peso menor que 40 kg (após a adequada exclusão de sepse concomitante):9

6. MONITORIZAÇÃO, MANUTENÇÃO OU MUDANÇA DE TRATAMENTO9

7. TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO E INFORMADO9

8. Referências10

ANEXO I11

Listas de documentos para solicitação do tratamento com Medicamentos Imunobiológicos11

ANEXO II12

Listas de documentos para solicitação de manutenção ou troca do tratamento com Medicamentos Imunobiológicos12

ANEXO III13

Termo de Consentimento Esclarecido e Informado para Tratamento Doença de Chron13

1. INTRODUÇÃO

Este protocolo foi adaptado, seguindo as diretrizes para diagnóstico e tratamento da Doença de Crohn (DC) publicadas pelo Ministério da Saúde.

2. CIDS DE COBERTURA DO IPE SAÚDE

- 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

1. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DO ESTÁGIO DA DOENÇA

A DC é marcada por ativações e remissões, sendo caracterizada por fases agudas (atividade inflamatória da doença) e períodos de remissão (sem sintomas). Os sintomas variam de leves a severos durante as recaídas e podem desaparecer ou diminuir durante as remissões.

Assim para escolha adequada da abordagem terapêutica se faz necessário caracterizar o estágio da doença bem como garantir o diagnóstico preciso através de exames laboratoriais e de imagens conforme itens abaixo.

3.1 Caracterização do estágio da doença

A diferenciação entre doença ativa e em remissão deve ser feita com base no Índice de Harvey-Bradshaw (IHB), apresentado na Tabela 1.

Variável	Descrição	Escore
1	Bem-estar geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2= ruim 3= muito ruim 4= péssimo
2	Dor abdominal	0 = nenhuma 1= leve 2= moderada 3= intensa
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 ponto por cada evacuação

4	Massa abdominal	0 = ausente 1= duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
5	Complicações	1 ponto por item: <ul style="list-style-type: none"> • Artralgia • Uveíte Eritema nodoso • Úlceras aftosas • Pioderma gangrenoso • Fissura anal • Nova fístula • Abscesso
	Total	Soma dos escores de 1 a 5

De acordo com o valor obtido pelo IHB o paciente pode ser classificado em:

- Pacientes com IHB igual ou inferior a 4, sem sintomas e sem uso de corticosteroide são considerados em remissão,
- Pacientes com IHB igual a 5, 6 ou 7 são classificados de leve a moderado,
- Pacientes com IHB igual ou superior a 8 são considerados moderado a grave,
- Pacientes com IHB bem superior a 8 são considerados grave fulminante.

3.2 Provas Inflamatórias:

- Velocidade de Hemossedimentação (VSG/VHS)
ou
- Proteína C Reativa
ou
- Calprotectina Fecal

3.3 Exames de Imagem (apresentar pelo menos um dos seguintes laudos):

- Endoscopia digestiva baixa
- Radiografia de trânsito do delgado
- Tomografia Computadorizada enteral ou Ressonância Magnética enteral
- Laudo anatomopatológico

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes com diagnóstico de DC atestado por relatório médico, provas inflamatórias e comprovado por pelo menos um dos seguintes laudos: endoscópico, radiológico (radiografia de trânsito do delgado, TC enteral ou RM enteral), cirúrgico ou anatomopatológico e com uso prévio dos medicamentos constantes no quadro I, em monoterapia e associação, por no mínimo seis (6) semanas. Casos diferentes da afirmação deverão ser justificados e avaliados pela auditoria.

Quadro I: Tratamento Prévio aos Medicamentos Imunobiológicos

Corticosteroides
Metronidazol
Ciprofloxacino
Metotrexato
Sulfassalazina
Mesalazina
Azatioprina
Azatioprina+Alopurinol
Sulfassalazina+Corticosteroides
Mesalazina+Corticosteroides
Corticosteroides+Azatioprina
Corticosteroides+Alopurinol
Corticosteroide+Metotrexato
Metotrexato+Alopurinol

5. TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS IMUNOBIOLÓGICOS

O diagnóstico e o tratamento precoce e adequado e a mudança de hábitos, são imprescindíveis para o controle da doença. O paciente deve receber orientações para melhorar seus hábitos de vida (parar de fumar, corrigir deficiências nutricionais).

A terapia visa induzir a remissão no curto prazo e manter a remissão no longo prazo. O tratamento com medicamentos imunobiológicos deve ser realizado em serviços especializados e como o controle da doença exige familiaridade com manifestações clínicas próprias, o médico responsável deve ter experiência e ser treinado nessa atividade.

É necessário a realização do teste para detecção de *Mycobacterium tuberculosis* já que os pacientes têm risco aumentado para desenvolvimento de tuberculose ativa, quando em tratamento com medicamentos biológicos.

5.1 Medicamentos, Apresentações e Posologia Dos Fármacos Imunobiológicos De Cobertura Do IPE Saúde Para DC.

5.1.1 Tratamento de indução de remissão da DC com atividade inflamatória intestinal leve a moderada e

5.1.2 Tratamento de indução de remissão da DC com atividade inflamatória intestinal moderada a grave:

Medicamento	Dose	Via de administração	Posologia
PDC01A*			
Infliximabe	100 mg/10ml	IV	5mg/kg nas semanas 0, 2 e 6
PDC01M			
Infliximabe	100 mg/10ml	IV	5mg/kg 1 x a cada 56 dias
PDC02A*			
Adalimumabe	40 mg	SC	160 mg na semana 0
PDC03A*			
Adalimumabe	40 mg	SC	80 mg na semana 2
PDC03M			
Adalimumabe	40 mg	SC	40 mg 1x a cada 14 dias
PDC04A*			
Certolizumabe pegol	200 mg	SC	400 mg nas semanas 0, 2 e 4
PDC05M			
Certolizumabe pegol	200 mg	SC	400 mg 1x a cada 28 dias

* Essa terapia, deverá ser suspensa se não houver resposta após 2 doses, resposta esta definida por uma redução de pelo menos 3 pontos do IHB.

5.1.3 Tratamento de indução de remissão da DC com atividade inflamatória intestinal grave a fulminante:

Neste caso se não houver melhora após o tratamento com corticosteroides, associações com azatioprina, alopurinol e metotrexato, não é recomendado o uso de imunobiológicos nesta condição da DC.

5.1.4 Tratamento de manutenção da DC em remissão após tratamento medicamentoso de indução:

Medicamento	Dose	Via de administração	Posologia
PDC06U**			
Infliximabe	100 mg/10ml	IV	5mg/kg a cada 56 dias
PDC07U**			
Infliximabe	100 mg/10ml	IV	5mg/kg 1 x a cada 42 dias a partir do dia 98 (14ª semana) no caso de resposta parcial ou perda de resposta a este fármaco.

PDC08U**			
Infliximabe	100 mg/10ml	IV	5mg/kg 1 x a cada 28 dias a partir do dia 98 (14ª semana) no caso de resposta parcial ou perda de resposta a este fármaco.
PDC09U**			
Adalimumabe	40 mg	SC	40 mg a cada 14 dias.
PDC10U**			
Adalimumabe	40 mg	SC	40 mg a cada 7 dias em caso de resposta parcial ou perda de resposta a partir do dia 28 (4ª semana) de tratamento.
PDC11U**			
Certolizumabe pegol	200 mg	SC	400 mg a cada 28 dias até falha (incluindo necessidade de cirurgia), até a falha

**Reavaliação da manutenção a cada 12 meses, considerando a remissão, riscos de efeitos adversos associados à manutenção do tratamento e riscos de recaídas associados à interrupção do tratamento.

5.1.5 Tratamento de indução e manutenção de remissão e de DC complicada por fístula perianal complexa para adultos e crianças com peso maior ou igual a 40 kg (após a adequada exclusão de sepse concomitante):

Medicamento	Dose	Via de administração	Posologia
PDC12A			
Infliximabe	100 mg/10ml	IV	5mg/kg nas semanas 0, 2 e 6
PDC12M			
Infliximabe	100 mg/10ml	IV	5mg/kg 1 x a cada 56 dias
PDC13M			
Infliximabe	100 mg/10ml	IV	10 mg/kg a cada 56 dias em caso de perda de resposta a partir do dia 154 (22ª semana de tratamento).
PDC14A			
Adalimumabe	40 mg	SC	160 mg na semana 0
PDC14M			
Adalimumabe	40 mg	SC	80 mg na semana 2
PDC15M			
Adalimumabe	40 mg	SC	40 mg 1x a cada 14 dias
PDC16M			
Adalimumabe	40 mg	SC	40 mg 1 x a cada 7 dias a partir do dia 28 (4ª semana) de tratamento,

		se houver resposta parcial ou perda de resposta.
--	--	--

5.1.6 Tratamento de indução e manutenção de remissão e de DC complicada por fístula perianal complexa para crianças acima de 6 anos com peso menor que 40 kg (após a adequada exclusão de sepsse concomitante):

PDC17A			
Adalimumabe	40 mg	SC	80 mg na semana 0
PDC18A			
Adalimumabe	40 mg	SC	40 mg na semana 2
PDC18M			
Adalimumabe	40 mg	SC	10 a 20 mg 1 x a cada 14 dias

Nota: Em pacientes com fístulas, deve-se suspender o anti- TNF se não houver resposta após 3 doses.

6. MONITORIZAÇÃO, MANUTENÇÃO OU MUDANÇA DE TRATAMENTO

Além da monitorização dos efeitos adversos dos medicamentos deve ser realizada a monitorização da atividade de doença para permanecer ou mudar o tratamento com imunobiológicos.

A terapia com anti-TNF pode ser mantida se houver clara evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação ou por achados endoscópicos, devendo ser a continuidade do tratamento reavaliada a cada 12 meses obrigatoriamente.

Pacientes em tratamento de manutenção que tiverem perda de resposta podem mudar de agente anti-TNF.

Após 12 meses de tratamento com anti-TNF, pacientes que apresentarem remissão clínica e endoscópica (cicatrização da mucosa/ausência de ulcerações) podem ter o anti-TNF suspenso e passar para o tratamento de manutenção com azatioprina.

A cada seis meses (6), o IHB deve ser reavaliado, assim como sempre que um fármaco estiver sendo iniciado ou reiniciado, tendo sua dose alterada e ou quando detectada falha no tratamento.

Em pacientes com doença ativa, o desfecho esperado é remissão dos sintomas, definida como IHB igual ou inferior a 4 e manutenção desse estado por pelo menos 6 meses.

Os documentos necessários para a manutenção ou mudança de tratamento estão descritos no ANEXO II.

7. TERMO DE CONSENTIMENTO ESCLARECIDO E INFORMADO

O Termo de Consentimento Esclarecido e Informado (TCEI) tem por objetivo o comprometimento do paciente (ou seu responsável legal) e de seu médico com o tratamento. Deve ser assinado por ambos após ter sido lido pelo paciente e/ou seu responsável legal e esclarecidas todas as dúvidas com o médico. Este se responsabiliza pelo esclarecimento das informações relativas a benefícios e potenciais riscos, e o paciente explicita sua compreensão e concordância com o tratamento.

A concordância e a assinatura do TCEI (ANEXO III) constituem condição indispensável para a dispensação do medicamento.

8. REFERÊNCIAS

1. BRASIL, Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Chron, 2017.
Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria_conjunta_14_pcdt_doenca_de_crohn_28_11_2017-1.pdf
Acessado em: 22 de novembro de 2023.
2. J. TORRES, S. BONOVAS, G. DOHERTY, T. KUCHARZIK, J.P. GISBERT, T. RAINE, *et al.* ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatmentJ Crohns Colitis, 14 (2020), pp. 4-22.
3. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease. CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2, 2018.

ANEXO I

Listas de documentos para solicitação inicial do tratamento com Medicamentos Imunobiológicos

1. Anexar o Formulário de solicitação inicial devidamente preenchido e assinado pelo médico assistente, publicado no site do IPE Saúde, na área Prestadores – aba Protocolos Clínicos – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas Medicamentos Imunobiológicos – Formulários.
 - o Disponível no link: [Formulário de Solicitação Inicial](#)
 - 1.1 Instruções de preenchimento:
 - Fazer o download do documento
 - Preencher **DIGITALMENTE** as células verdes necessárias na planilha eletrônica (algumas de preenchimento livre e outras selecionando à direita na barra de rolagem). **NÃO SERÁ ACEITO FORMULÁRIO PREENCHIDO À MÃO.**
 - Após preenchimento, salvar o documento em PDF e assinar eletronicamente no portal GOV.BR/
<https://www.gov.br/governodigital/pt-br/assinatura-eletronica>
 - ou
 - Imprimir o formulário preenchido, assinar e carimbar manualmente e após digitalizar.
 - O correto preenchimento do formulário contendo as informações necessárias no item **V- Terapia Imunológica Proposta** (indicação do fármaco e posologia), data válida (30 dias) e assinatura do médico, substitui a anexação da receita médica.
2. Cópia de exames laboratoriais (validade de 30 dias):
3. Cópias dos Laudos dos exames de imagem
4. Termo de Consentimento Esclarecido e Informado assinado pelo paciente e pelo médico assistente (ANEXOIII), acessível no site do IPE Saúde, na área Prestadores – aba Protocolos Clínicos – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas Medicamentos Imunobiológicos - Termo de Consentimento Esclarecido e Informado para tratamento da Doença de Chron.
Disponível no link: [Termo de Consentimento Esclarecido e Informado Doença de Chron](#)
 - Fazer o download, preencher e assinar.
5. Todos os documentos acima citados deverão estar compilados em um único PDF para ser anexado no sistema.

ANEXO II

Listas de documentos para solicitação de manutenção ou troca do tratamento com Medicamentos Imunobiológicos

1. Anexar Formulário de manutenção ou troca devidamente preenchido e assinado pelo médico assistente a cada doze (12) meses, acessível no site do IPE Saúde, na área Prestadores – aba Protocolos Clínicos – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas Medicamentos Imunobiológicos – Formulários.

- o Disponível no link: [Formulário de solicitação de manutenção ou mudança](#)

1.1 Instruções de preenchimento:

- Fazer o download do documento
- Preencher **DIGITALMENTE** as células verdes necessárias na planilha eletrônica (algumas de preenchimento livre e outras selecionando à direita na barra de rolagem). **NÃO SERÁ ACEITO FORMULÁRIO PREENCHIDO À MÃO.**
- Após preenchimento, salvar o documento em PDF e assinar eletronicamente no portal GOV.BR/ou outra certificação digital válida
<https://www.gov.br/governodigital/pt-br/assinatura-eletronica>
ou
- Imprimir o formulário preenchido, assinar e carimbar manualmente e após digitalizar.
- O correto preenchimento do formulário contendo as informações necessárias no item V – Terapia Imunobiológica Proposta (indicação do fármaco e posologia), data válida (30 dias) e assinatura do médico, substitui a anexação da receita médica.

2. Cópia de exames laboratoriais (validade de 30 dias).
3. Termo de Consentimento Esclarecido e Informado assinado pelo paciente e pelo médico assistente (ANEXOIII), **SOMENTE SE TROCA DE MEDICAÇÃO IMUNOBiolÓGICA**. Acessível no site do IPE Saúde, na área Prestadores – aba Protocolos Clínicos – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas Medicamentos Imunobiológicos – Termo de Consentimento Esclarecido e Informado para tratamento da Doença de Chron.

Disponível no link: [Termo de Consentimento Esclarecido e Informado Doença de Chron](#)

Fazer o download, preencher e assinar.

4. Todos os documentos acima citados deverão estar compilados em um único PDF para ser anexado no sistema.

ANEXO III

Termo de Consentimento Esclarecido e Informado para Tratamento Doença de Chron

Através deste documento, eu _____ ou meu responsável legal, _____, declaro que:

1. Autorizo meu tratamento com o medicamento adalimumabe () ou () certolizumabe pegol ou () infliximabe, prescrito pelo(a) meu(minha) médico(a) assistente, Dr(a) _____ CRM-RS _____ para o tratamento da Doença de Chron. CID10 _____.

2. Ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao tratamento prescrito.

3. Já ter feito uso anterior dos medicamentos: corticosteroides () ou metronidazol () ou sulfassalazina (), ou ciprofloxacino (), ou mesalazina (), ou metotrexato (), ou azatioprina (), de forma isolada ou em associação.

Declaro, assim, ter entendido e concordado com todos os termos deste consentimento esclarecido e informado, de forma espontânea e por decisão compartilhada minha e com meu(minha) médico(a).

Nome do beneficiário: _____

Documento de identidade: _____ Sexo: () Feminino () Masculino

Idade _____

Endereço: _____ Cidade: _____ Telefone: _____

Responsável legal (quando for o caso): _____

Documento de identidade do responsável legal: _____

Assinatura do paciente ou responsável legal: _____

Médico responsável: _____ CRM-RS: _____

Cidade: _____ Telefone: () _____

Assinatura e carimbo do médico: _____

Data: ____/____/____

Observação: O preenchimento completo deste termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para autorização do tratamento inicial prescrito inicial e se troca de medicamento imunobiológico.