



DOENÇA DE CROHN

TRATAMENTO COM DERIVADOS SALICÍLICOS

GRUPO DE ESTUDOS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL DO BRASIL
FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA
SOCIEDADE BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA

Zaltman C, Amarante H, Brenner MM, Costa MHM, Flores C, Leal R F, Santana G, Zeroncio M.

ELABORAÇÃO: 24 DE ABRIL DE 2017.

O TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN (DC) TEM DOIS OBJETIVOS PRINCIPAIS: CHEGAR À REMISSÃO E MANTER A AUSÊNCIA TOTAL DE SINTOMAS. OS AMINOSSALICILATOS SÃO MEDICAMENTOS DERIVADOS DE SAIS DO ÁCIDO, SENDO UTILIZADOS TANTO PARA A REMISSÃO QUANTO PARA A MANUTENÇÃO DA REMISSÃO. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É FORNECER RECOMENDAÇÕES, QUE POSSAM AUXILIAR NA TOMADA DE DECISÃO, FRENTE A PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN, EM RELAÇÃO AO PAPEL DERIVADOS SALICÍLICOS. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, COM OS DESCRITORES DE ACORDO COM O PICO. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, FORAM ENCONTRADOS 789 TRABALHOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA, SENDO UTILIZADOS 31 DESTES. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

Os aminossalicilatos (5-ASA) são medicamentos derivados de sais do ácido aminosalicílico. Apresentam, de forma geral, mecanismos de ação semelhantes aos anti-inflamatórios não esteroidais, ou seja, inibem as enzimas COX-1 e COX-2, bloqueando assim, a síntese de prostaglandinas inflamatórias. Como representantes podemos citar a sulfassalazina, fármaco que deriva da combinação de uma sulfonamida com um salicilato, a mesalamina ou mesalazina, que consiste no ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), com ação idêntica à da sulfassalazina. Estes medicamentos exercem efeitos terapêuticos ao nível do lúmen intestinal, estando disponíveis em diversas formulações que permitem desta forma a melhor distribuição em locais de ação específicos. Para esse efeito, existem formulações de liberação lenta bem como de liberação retardada dependentes do pH.

RESULTADOS

Indução de Remissão

Inúmeros outros estudos avaliaram a capacidade dos aminossalicilatos na indução da remissão clínica frente ao placebo ¹⁻⁴(B). Em estudo multicêntrico envolvendo pacientes com Doença de Crohn em atividade (escore no CDAI entre 151 a 400) e randomizados para tratamento com mesalazina (nas doses de 1,0; 2,0 ou 4,0 g/dia divididos em quatro doses diárias) ou placebo avaliados pelo período de 16 semanas, foi verificado que o uso da mesalazina na dose de 4,0 g/dia esteve associado a redução significativa no escore CDAI (média de redução de 72 pontos), quando comparado ao grupo que recebeu placebo (média de redução de 21 pontos) ¹(B). Em 43% dos pacientes tratados com mesalazina na dose de 4,0 g/dia foi alcançada a remissão clínica, o que ocorreu em apenas 18% daqueles randomizados para o placebo (RRA=0,252 com IC95%: 0,096 a 0,384 e NNT=4) ¹(B). Por outro lado, apesar de redução ser verificada no escore do CDAI entre pacientes tratados com mesalazina nas doses de 1,0 e 2,0 g/dia esta não diferiu daqueles valores observados para pacientes do grupo placebo ¹(B). Em estudo controlado que incluiu pequeno número de pacientes (n=38) com Doença de Crohn ativa (CDAI entre 150 e 450) foi verificado que indivíduos randomizados para tratamento com mesalazina na dose de 3,2 g/dia, após 16 semanas de acompanhamento, apresentaram maior taxa de remissão completa da doença em detrimento aquela obtida em pacientes tratados com placebo (p=0,042)²(B).

Estudos também foram realizados comparando o desempenho dos aminossalicilatos frente ao emprego de corticoides, antibióticos e tiopurínicos na indução da remissão clínica. Em estudo envolvendo pacientes com Doença de Crohn em atividade (CDAI > 150) submetidos ao tratamento com ácido 5-aminosalicílico (4,5 g/dia) ou 6-metilprednisolona (48, 32, 24, 20, 16, 12, 8 mg/dia) pelo período de oito semanas⁵(B), foi verificado que os valores basais de CDAI em pacientes randomizados para tratamento com ácido 5-aminosalicílico apresentaram redução média na pontuação do escore CDAI de 85 ante redução média de 122 para aqueles tratados com 6-metilprednisolona. Contudo, esta diferença não foi significativa⁵(B). Nesta mesma linha, estudo avaliando pacientes com Doença de Crohn ativa (CDAI: 200 - 400 pontos) randomizados para tratamento com budesonida (9,0 mg/dia) ou mesalazina (2,0 g duas vezes ao dia), pelo período de 16 semanas, detectou que ambos os tratamentos se associaram a melhora na qualidade de vida, sendo esta significativamente maior nos pacientes com budesonida na 2^a, 8^a, 12^a e 16^a semanas de tratamento⁶(B).

Em estudo envolvendo pacientes em fase ativa da DC (CDAI: 200 - 400) localizada em íleo terminal e/ou cólon ascendente ou cólon distal, foi feita randomização para tratamento com budesonida (doses de 3 x 3,0 mg/dia ou 1 x 9,0 mg/dia); mesalazina (3 x 1,5 g/dia) ou placebo, foi verificada remissão clínica em 69,5% dos pacientes randomizados para tratamento com budesonida em detrimento a 62,1% daqueles tratados com mesalazina, não sendo esta diferença significante (RRA=-0,074 com IC95%: -0,184 a 0,039)⁷(B).

Também não foi verificada diferença na taxa de remissão clínica da DC entre pacientes randomizados para tratamento com mesalazina (4,0 g/dia) ou ciprofloxacina (1,0 g/dia), quando utilizadas por período de seis semanas (RRA=0,018 com IC95%: -0,910 a 0,468) ⁸(B).

Com o objetivo de confrontar os dados conflitantes apontados anteriormente, dados de revisão sistemática analisando 19 ensaios controlados foram incluídos nesta diretriz. Neste estudo, verificou-se que o uso da mesalazina em baixas doses (1,0 a 2,0 g/dia) e elevadas doses (4,0 g/dia) na indução da remissão clínica não foram superiores àquele observado para o grupo placebo (RR=1,46 com IC95%: 0,89 a 2,40) e (RR=2,02 com IC95%: 0,75 a 5,45) respectivamente, sendo ainda menos efetiva do que o tratamento com corticosteroides ⁹(A).

RECOMENDAÇÕES:

O uso de baixas doses de mesalazina (1,0 a 2,0 g/dia) não foi superior ao de placebo na indução da remissão clínica de pacientes com Doença de Crohn em atividade. A utilização de doses elevadas de mesalazina (3,0 a 4,0 g/dia), possibilita o alcance de maior taxa de indução de remissão clínica em pacientes com DC em atividade leve a acentuada. A efetividade da mesalazina não foi superior a do placebo na indução de remissão. (B)

Os aminosalicilatos não se mostraram inferiores ao uso dos corticóides (budesonida e 6-metilprednisolona) na indução da remissão clínica. (B)

Manutenção de Remissão Induzida por Medicamentos

Estudos controlados foram conduzidos com o intuito de analisar a eficácia dos aminossalicilatos na manutenção da remissão clínica obtida após tratamento medicamentoso ou cirúrgico em pacientes com diagnóstico de Doença de Crohn ou até mesmo frente a complicações clínicas ¹⁰(B). Alguns destes ensaios analisaram o desempenho da mesalazina, administrada em diferentes doses, frente ao placebo em pacientes com DC em remissão clínica induzida por tratamento medicamentoso. Avaliando pacientes com DC em remissão clínica (CDAI \leq 150) tratados com ácido 5-aminosalicílico de liberação prolongada (2,0 g/dia) ou placebo, não foi identificada diferença significativa na taxa de recorrência clínica ao final de quatro meses de seguimento (RRA=0,062 com IC95%: -0,264 a 0,386) ¹¹(B). Resultados semelhantes foram obtidos em pacientes com Doença de Crohn em remissão clínica (índice de *Harvey-Bradshaw* \leq 4), randomizados para tratamento com mesalazina na dose de 1,0 g/dia (comprimidos de 250 mg administrados na posologia de 2 x 2 ao dia), onde não foi demonstrado benefício frente ao placebo no seguimento de 12 meses (RRA= -0,270 com IC95%: -0,487 a 0,025) ¹²(B). Outro estudo também não demonstrou superioridade do uso de doses maiores de mesalazina (4,0 g/dia) frente ao placebo na manutenção de remissão ao final de 12 meses de seguimento (RRA= 0,143 com IC95%: -0,870 a 0,626) ¹³(B).

Estudo cujo objetivo foi analisar a taxa de recorrência clínica da DC entre pacientes em remissão clínica (CDAI $i <$ 150) tratados com mesalazina (3,0 g/dia) ou com placebo, não detectou diferença significativa entre os grupos (RRA=0,113 com IC95%: -0,011 a 0,230) ¹⁴(B). Contudo, análise de subgrupo conduzida demonstrou que os indivíduos acometidos por doença ileocecal ou que pertenciam ao gênero feminino apresentaram menor número de recorrências quando submetidos ao tratamento com mesalazina, sendo esta diferença significativa (21% versus 41% com $p=0,018$) ¹⁴(B).

Nos pacientes com DC em remissão clínica induzida corticosteroides e que haviam sido randomizados para tratamento com ácido 5-aminosalicílico (3,0 g/dia) ou placebo, pelo período de seis semanas, a taxa de recorrência clínica foi semelhante entre os grupos (RRA= -0,047 com IC95%: -0,212 a 0,120) ¹⁵(**B**).

Contrapondo os achados anteriormente relatados, outro ensaio clínico multicêntrico que incluiu indivíduos com DC em remissão clínica (CDAI < 150) e que haviam sido randomizados para tratamento com ácido 5-aminosalicílico (2,4 g/dia) ou placebo, identificou ao final dos 12 meses de seguimento, menor taxa de recorrência clínica entre pacientes submetidos ao tratamento com o derivado salicílico (RRA=0,218 com IC95%: 0,028 a 0,392 e NNT=4)¹⁶(**B**).

Reforçando os dados explicitados anteriormente obtidos a partir dos estudos originais, e objetivando o esclarecimento de informações conflitantes, revisão sistemática foi conduzida onde foram avaliados dados referentes a sete ensaios clínicos randomizados. Nesta revisão, concluiu-se que o uso de derivados salicílicos, mais especificamente do ácido 5-aminosalicílico, para manutenção da remissão clínica induzida por medicamentos não se demonstrou superior ao uso do placebo ¹⁷(**A**).
Todavia, devemos pontuar aqui a dificuldade na comparação dos múltiplos trabalhos, em virtude da falta de padronização dos critérios de agudização ou mesmo das doses de mesalazina utilizadas.

Manutenção da Remissão Induzida por Cirurgia

Da mesma maneira dados conflitantes são relacionados no âmbito da manutenção da remissão clínica da Doença de Crohn entre pacientes que atingiram a remissão frente a implementação do tratamento cirúrgico. Desta forma, com o intuito de sanar tais dúvidas, diversos ensaios clínicos foram conduzidos.

Analizando pacientes com diagnóstico de DC em remissão clínica induzida após tratamento cirúrgico, não foi verificada diferença na taxa de recorrência clínica (CDAI > 150), entre o tratamento com mesalazina (3,0 g/dia) ou placebo ¹⁸(B). A recorrência endoscópica também foi analisada neste estudo, sendo que esta ocorreu em menor frequência, e quando existente, era menos grave nos pacientes randomizados para tratamento com a mesalazina ¹⁸(B). Outro estudo também avaliando indivíduos que atingiram remissão clínica após abordagem cirúrgica, e que foram randomizados para tratamento com mesalazina na dose de 3,0 g/dia, não verificou diferença significativa na taxa de recorrência da doença quando comparado ao uso do placebo (RRA=0,098 com IC95%: -0,061 a 0,252) ¹⁹(B). Resultado semelhante pode ser observado em estudo randomizado onde os pacientes foram tratados com mesalazina 4,0 g/dia, sendo a taxa de recorrência clínica (CDAI > 250) semelhante ao grupo em uso do placebo. (RRA=0,064 com IC95%: -0,040 a 0,164) ²⁰(B). Todavia, análise retrospectiva demonstrou redução significativa na frequência de recorrência clínica entre pacientes que apresentavam doença isolada no intestino delgado e que foram tratados com mesalazina (21,8% ± 5,6% versus 39,7% ± 6,1% para tratamento com mesalazina e placebo, respectivamente, com p=0,02) ²⁰(B).

Nesta mesma linha, estudo clínico cujo objetivo foi analisar a taxa de recorrência endoscópica em pacientes com Doença de Crohn em remissão clínica obtida após tratamento cirúrgico, demonstrou benefício clínico nos indivíduos que haviam sido randomizados para tratamento com a mesalazina (2,4 g/dia) (RRA=0,306 com IC95%: 0,086 a 0,499 e NNT=3) ²¹(B).

Objetivando o esclarecimento dos dados anteriormente apontados, revisão sistemática de seis estudos controlados, perfazendo um total de 834 pacientes que haviam atingido a remissão clínica após tratamento cirúrgico, foi realizada²²(**A**). Conduzindo análise dos dados por meio de meta-análise, foi possível verificar, que o uso da mesalazina estava relacionada a redução na taxa de recorrência clínica (RR=0,80 com IC95%: 0,70 a 0,92) ²²(**A**). Da mesma forma, outra revisão sistemática, analisando sete estudos que avaliaram o desempenho do ácido 5-aminosalicílico frente ao placebo, identificou menor taxa de recorrência entre pacientes tratados com o medicamento (OR=0,68 com IC95%: 0,52 a 0,90) ²³(**A**). Contudo, a análise combinada destes dados deve ser interpretada com cautela, uma vez que estudos bem desenhados não demonstraram diferença entre os grupos sendo alertado pelos elaboradores da revisão sistemática sobre a possibilidade de viés de publicação (somente estudos cujos dados possibilitaram identificação de desfechos positivos foram publicados) ²³(**A**).

Outros estudos avaliaram ainda o desempenho dos derivados salicílicos frente ao emprego de outros medicamentos, como corticosteroides, tiopurínicos ou medicamentos biológicos, na prevenção da recorrência clínica em pacientes que atingiram remissão com tratamento medicamentoso ou cirúrgico. Analisando o desempenho da mesalazina frente ao emprego da budesonida, em pacientes que apresentavam diagnóstico de Doença de Crohn em remissão clínica (CDAI < 150) corticodependentes, após receberem budesonida de liberação controlada (6,0 mg/dia) ou mesalamina de liberação dependente do pH (3,0 g/dia) ²⁴(**B**). Após 12 meses de seguimento, apenas 17% dos pacientes randomizados para tratamento com a mesalazina permaneciam no estudo (23 indivíduos interromperam o tratamento em virtude da falha terapêutica). Neste estudo o uso da budesonida esteve associado a longo período de remissão clínica, sendo a taxa anual de recorrência significativamente menor entre estes pacientes (55% versus 82% para tratamento com budesonida e mesalazina, respectivamente, com IC95%: 12,4% a 41% e p=0,045) ²⁴(**B**).

Estudo envolvendo pacientes com Doença de Crohn em remissão ($\text{CDAI} \leq 150$) tratados com azatioprina (2,0 mg/Kg/dia) ou mesalazina (3,0 g/dia), demonstrou após período de 24 meses de seguimento, que o risco de recorrência foi semelhante entre ambos os tratamentos ($\text{RRA}=0,113$ com IC95\% : -0,038 a 0,246) não sendo observada diferença com relação à recidiva pós operatória ($\text{RRA}=0,041$ com IC95\% : -0,058 a 0,115) ²⁵(**B**). No decorrer dos 24 meses de tratamento, 21,7% dos pacientes randomizados para tratamento com azatioprina abandonaram o seguimento em virtude dos eventos adversos em detrimento a 8,5% daqueles tratados com mesalazina ($p=0,04$) ²⁵(**B**).

Em relação à recorrência endoscópica, estudo envolvendo pacientes submetidos à ressecção ileocolônica randomizados para tratamento com 6-mercaptopurina (50 mg/dia), mesalazina (3,0 g/dia) ou placebo ²⁶(**B**), evidenciou que a mesma ocorreu (escore de Rutgeerts > 1) em 43% do grupo com 6-mercaptopurina, 63% com mesalazina e 64% com placebo na 24ª semana e a recorrência clínica foi de 50%, 58% e 77% respectivamente, não sendo verificada diferença entre o uso da mesalazina e o de placebo ²⁶(**B**).

Pacientes com diagnóstico de Doença de Crohn que haviam sido submetidos à ressecção cirúrgica com anastomose ileocolônica e que não apresentavam evidência de doença ativa ($\text{CDAI} < 200$), foram randomizados para tratamento com azatioprina (2,0 a 2,5 mg/Kg/dia) ou mesalazina (4,0 g/dia) pelo período de 12 meses ²⁷(**B**). Considerando a recorrência clínica como pontuação no escore $\text{CDAI} \geq 200$ ou aumento igual ou superior a 60 pontos em relação aos valores iniciais, verificou-se que esta foi menos frequente entre pacientes randomizados para tratamento com azatioprina, entretanto sem diferença entre os grupos ($\text{RRA}=0,108$ com IC95\% : -0,014 a 0,108) ²⁷(**B**). Quando considerada a suspensão dos medicamentos em virtude dos eventos adversos, esta foi mais frequente nos pacientes randomizados para tratamento com azatioprina em comparação àqueles tratados com mesalazina ($\text{RRA}=-0,220$ com IC95\% : -0,220 a -0,057) ²⁷(**B**).

Outro estudo com características da população similares, analisou o desempenho do tratamento, no que diz respeito à taxa de recorrência clínica e endoscópica, com adalimumabe (160/80/40 mg a cada duas semanas), azatioprina (2,0 mg/Kg/dia) e mesalazina (3,0 g/dia) ²⁸(B). Com dois anos de seguimento, foi possível verificar que um dos 16 pacientes (6,3%) tratados com adalimumabe apresentou recorrência endoscópica, definida como uma pontuação de i2, i3 ou i4 (escore de Rutgeerts), em comparação com 11 dos 17 pacientes (64,7%) randomizados para tratamento com azatioprina (OR=0,036 com IC95%: 0,004 a 0,347) e 15 dos 18 pacientes (83,3%) do grupo da mesalazina (OR=0,013 com IC95%: 0,001 a 0,143) ²⁸(B). Não foi verificada diferença entre pacientes submetidos ao tratamento com adalimumabe e mesalamina (OR=0,367 com IC95%: 0,075 a 1,797) ²⁸(B). Com relação a taxa de recorrência clínica, analisada por intermédio da escala de Hanauer, dois pacientes de 16 (12,5%) tratados com adalimumabe apresentaram recorrência clínica em comparação a 11 dos 17 pacientes do grupo submetido ao tratamento com azatioprina (OR=0,078 com IC95%: 0,013 a 0,464) e 9 dos 18 tratados com mesalazina (OR=0,143 com IC95%: 0,025 a 0,819) ²⁸(B).

Um estudo prospectivo, não randomizado incluiu vinte e seis pacientes que mantinham remissão clínica (CDAI < 150) com mesalazina (3 g / dia) após ressecção ileocolônica com pacientes com doença de Crohn e que apresentaram recorrência endoscópica no íleo neoterminal aos 6 meses de pós-operatório (= linha de base). Ao longo dos seis meses seguintes, 10 pacientes foram tratados com mesalazina contínua (3 g / dia), 8 pacientes foram tratados com azatioprina (50 mg / dia) e os outros 8 pacientes foram tratados com infliximab (5 mg / kg, a cada 8 semanas). Durante a observação dos últimos 6 meses, nenhum paciente do grupo infliximabe, 3 (38%) no grupo azatioprina e 7 (70%) no grupo mesalazina desenvolveram recorrência clínica (CDAI ≥ 150) (p = 0,01). Também neste período, a inflamação endoscópica apresentou melhora em 75% dos pacientes no grupo infliximabe, 38% no grupo azatioprina e 0% no grupo mesalazina (P = 0.006). Portanto, a terapia com Infliximabe mostrou efeitos supressivos claros na atividade clínica e endoscópica da doença ²⁹(C).

Um estudo prospectivo, não randomizado incluiu vinte e seis pacientes que mantinham remissão clínica (CDAI < 150) com mesalazina (3 g / dia) após ressecção ileocolônica com pacientes com doença de Crohn e que apresentaram recorrência endoscópica no íleo neoterminal aos 6 meses de pós-operatório (= linha de base). Ao longo dos seis meses seguintes, 10 pacientes foram tratados com mesalazina contínua (3 g / dia), 8 pacientes foram tratados com azatioprina (50 mg / dia) e os outros 8 pacientes foram tratados com infliximab (5 mg / kg, a cada 8 semanas). Durante a observação dos últimos 6 meses, nenhum paciente do grupo infliximabe, 3 (38%) no grupo azatioprina e 7 (70%) no grupo mesalazina desenvolveram recorrência clínica (CDAI ≥ 150) ($p = 0,01$). Também neste período, a inflamação endoscópica apresentou melhora em 75% dos pacientes no grupo infliximabe, 38% no grupo azatioprina e 0% no grupo mesalazina ($P = 0.006$). Portanto, a terapia com Infliximabe mostrou efeitos supressivos claros na atividade clínica e endoscópica da doença ³⁰(C).

Neste estudo prospectivo, piloto, open-label, não randomizado e multicêntrico, 43 pacientes com doença de Crohn ileocolônica foram submetidos a cirurgia curativa sem ostomia, e realizaram ileocolonosopia 6 meses após a cirurgia. Um total de 24/43 pacientes foram diagnosticados com recorrência endoscópica (Rutgeerts ≥2) aos 6 meses. Treze desses pacientes foram tratados com infliximabe (IV - 5 mg / kg, seguido de tratamento padrão de indução e manutenção [2, 6 e, em seguida a cada 8 semanas]) e 11 com mesalazina 800 mg 3 vezes ao dia. Uma ileocolonosopia realizada na semana 54 mostrou que nenhum dos 11 pacientes tratados com mesalazina apresentou remissão endoscópica. Dois tiveram recorrência clínica aos 8 e 9 meses. Cinquenta e quatro por cento dos pacientes tratados com infliximabe apresentaram remissão endoscópica na semana 54 ($p = 0,01$), enquanto que 69% apresentaram melhora no escore endoscópico. Nenhum apresentou recorrência clínica. Conclui-se que o tratamento de lesões endoscópicas pós-cirúrgicas com infliximabe pode ser superior à terapia com mesalazina ³¹(B).

RECOMENDAÇÕES:

Evidências relacionadas ao uso dos aminossalicilatos na manutenção da remissão clínica obtida a partir de tratamento medicamentoso ou cirúrgico são controversas (A). A terapia com infliximabe mostrou efeitos supressivos claros na atividade endoscópica da doença, quando comparada com mesalazina. (B)

REFERÊNCIAS

1. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL, Peppercorn MA, Robinson MG, Wruble LD, Krawitt EL. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology*. 1993;104(5):1293-301. PubMed PMID: 8482443.
2. Tremaine WJ, Schroeder KW, Harrison JM, Zinsmeister AR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5-ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. *J Clin Gastroenterol*. 1994;19(4):278-82. PubMed PMID: 7876505.
3. Rasmussen SN, Lauritsen K, Tage-Jensen U, Nielsen OH, Bytzer P, Jacobsen O, Ladefoged K, Vilien M, Binder V, Rask-Madsen J, et al. 5-Aminosalicylic acid in the treatment of Crohn's disease. A 16-week double-blind, placebo-controlled, multicentre study with Pentasa. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22(7):877-83. PubMed PMID: 3313678.
4. Mahida YR, Jewell DP. Slow-release 5-amino-salicylic acid (Pentasa) for the treatment of active Crohn's disease. *Digestion*. 1990;45(2):88-92. PubMed PMID: 2190851.
5. Gross V, Andus T, Fischbach W, Weber A, Gierend M, Hartmann F, Schölmerich J. Comparison between high dose 5-aminosalicylic acid and 6-methylprednisolone in active Crohn's ileocolitis. A multicenter randomized double-blind study. German 5-ASA Study Group. *Z Gastroenterol*. 1995;33(10):581-4. PubMed PMID: 7502549.
6. Thomsen OO, Cortot A, Jewell D, Wright JP, Winter T, Veloso FT, Vatn M, Persson T, Pettersson E; International Budesonide-Mesalazine Study Group. Budesonide and mesalazine in active Crohn's disease: a comparison of the effects on quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(3):649-53. PubMed PMID: 11922560.
7. Tromm A, Bunganič I, Tomsová E, Tulassay Z, Lukáš M, Kykal J, Bátorvský M, Fixa B, Gabalec L, Safadi R, Kramm HJ, Altorjay I, Löhr H, Koutroubakis I, Bar-Meir S, Stimac D, Schäffeler E, Glasmacher C, Dilger K, Mohrbacher R, Greinwald R; International Budenofalk Study Group. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011;140(2):425-434.e1; quiz e13-4. PubMed PMID: 21070781.
8. Colombel JF, Lémann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, Notteghem B, Mary JY. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol*. 1999;94(3):674-8. PubMed PMID: 10086650.
9. Lim WC, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD008870. Review. PubMed PMID: 21154400.

10. de Souza GS, Vidigal FM, Chebli LA, da Rocha Ribeiro TC, Furtado MC, de Lima Pace FH, de Miranda Chaves LD, de Oliveira Zanini KA, Gaburri PD, de Azevedo Lucca F, Zanini A, Ribeiro LC, Chebli JM. Effect of azathioprine or mesalazine therapy on incidence of re-hospitalization in sub-occlusive ileocecal Crohn's disease patients. *Med Sci Monit.* 2013;19:716-22. PubMed PMID: 23989915.
11. Brignola C, Iannone P, Pasquali S, Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A, Basso O, Miglioli M, Barbara L. Placebo-controlled trial of oral 5-ASA in relapse prevention of Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1992;37(1):29-32. PubMed PMID: 1728527.
12. Arber N, Odes HS, Fireman Z, Lavie A, Broide E, Bujanover Y, Becker S, Pomerantz I, Moshkowitz M, Patz J, et al. A controlled double blind multicenter study of the effectiveness of 5-aminosalicylic acid in patients with Crohn's disease in remission. *J Clin Gastroenterol.* 1995;20(3):203-6. PubMed PMID: 7797827.
13. Modigliani R, Colombel JF, Dumas JL, Dapoigny M, Costil V, Veyrac M, Duclos B, Soulé JC, Gendre JP, Galmiche JP, Danne O, Cadiot G, Lamouliatte H, Belaïche J, Mary JY. Mesalamine in Crohn's disease with steroid-induced remission: effect on steroid withdrawal and remission maintenance, Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology.* 1996;110(3):688-93. PubMed PMID: 8608877.
14. Sutherland LR, Martin F, Bailey RJ, Fedorak RN, Poleski M, Dallaire C, Rossman R, Saibil F, Lariviere L. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of mesalamine in the maintenance of remission of Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology.* 1997;112(4):1069-77. PubMed PMID: 9097988.
15. de Franchis R, Omodei P, Ranzi T, Brignola C, Rocca R, Prada A, Pera A, Vecchi M, Del Piano M, Ferrara A, Belloli C, Piodi L, Framarin L, Astegiano M, Riccioli FA, Meucci G. Controlled trial of oral 5-aminosalicylic acid for the prevention of early relapse in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11(5):845-52. PubMed PMID: 9354191.
16. Prantera C, Pallone F, Brunetti G, Cottone M, Miglioli M. Oral 5-aminosalicylic acid (Asacol) in the maintenance treatment of Crohn's disease. The Italian IBD Study Group. *Gastroenterology.* 1992;103(2):363-8. PubMed PMID: 1634054.
17. Akobeng AK, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's Disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(1):CD003715. Review. PubMed PMID: 15674913.
18. Singleton JW, Hanauer S, Robinson M. Quality-of-life results of double-blind, placebo-controlled trial of mesalamine in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1995;40(5):931-5. PubMed PMID: 7729281.
19. McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, Carryer PW, O'Rourke K, Andrews DF, Blair JE, Cangemi JR, Cohen Z, Cullen JB, et al. Prophylactic mesalamine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1995;109(2):404-13. PubMed PMID: 7615189.
20. Lochs H, Mayer M, Fleig WE, Mortensen PB, Bauer P, Genser D, Petritsch W, Raithel M, Hoffmann R, Gross V, Plauth M, Staun M, Nesje LB. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology.* 2000;118(2):264-73. PubMed PMID: 10648454.

21. Caprilli R, Andreoli A, Capurso L, Corrao G, D'Albasio G, Gioieni A, Assuero Lanfranchi G, Paladini I, Pallone F, Ponti V, et al. Oral mesalazine (5-aminosalicylic acid; Asacol) for the prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8(1):35-43. PubMed PMID: 8186345.
22. Ford AC, Khan KJ, Talley NJ, Moayyedi P. 5-aminosalicylates prevent relapse of Crohn's disease after surgically induced remission: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(3):413-20. Review. PubMed PMID: 20717106.
23. Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, Akobeng AK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD008414. Review. PubMed PMID: 21249709.
24. Mantzaris GJ, Petraki K, Sfakianakis M, Archavlis E, Christidou A, Chadio-Iordanides H, Triadaphyllou G. Budesonide versus mesalamine for maintaining remission in patients refusing other immunomodulators for steroid-dependent Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1(2):122-8. PubMed PMID: 15017504.
25. Ardizzone S, Maconi G, Sampietro GM, Russo A, Radice E, Colombo E, Imbesi V, Molteni M, Danelli PG, Taschieri AM, Bianchi Porro G. Azathioprine and mesalamine for prevention of relapse after conservative surgery for Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;127(3):730-40. PubMed PMID: 15362028.
26. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD, Present DH. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology.* 2004;127(3):723-9. PubMed PMID: 15362027.
27. Reinisch W, Angelberger S, Petritsch W, Shonova O, Lukas M, Bar-Meir S, Teml A, Schaeffeler E, Schwab M, Dilger K, Greinwald R, Mueller R, Stange EF, Herrlinger KR; International AZT-2 Study Group. Azathioprine versus mesalazine for prevention of postoperative clinical recurrence in patients with Crohn's disease with endoscopic recurrence: efficacy and safety results of a randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial. *Gut.* 2010;59(6):752-9. PubMed PMID: 20551460.
28. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, Frigo AC, Fazio V, Marabotto E, Savarino V. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(11):1731-42. PubMed PMID: 24019080.
29. Mahmud N, Kamm MA, Dupas JL, Jewell DP, O'Morain CA, Weir DG, Kelleher D. Olsalazine is not superior to placebo in maintaining remission of inactive Crohn's colitis and ileocolitis: a double blind, parallel, randomised, multicentre study. *Gut.* 2001;49(4):552-6. PubMed PMID: 11559654.
30. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Impact of infliximab therapy after early endoscopic recurrence following ileocolonic resection of Crohn's disease: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1460-6. PMID: 19266566
31. Sorrentino D, Terrosu G, Paviotti A, Geraci M, Avellini C, Zoli G, et al. Early diagnosis and treatment of postoperative endoscopic recurrence of Crohn's disease: partial benefit by infliximab--a pilot study. *Dig Dis Sci.* 2012;57:1341-8. PMID: 22252267

32. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
33. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
34. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
35. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual o papel (benefício e dano) dos derivados salicílicos no tratamento da Doença de Crohn?

2. Pergunta Estruturada

P: Doença de Crohn
I: Derivados salicílicos
C: Outras modalidades de tratamento
O: benefício ou dano

Tabela 1 – Componentes do PICO

3. Estratégia de Busca de Evidência

#1 – (Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohns Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis)

#2 - (Salicylates OR Aminosalicilyc Acids OR Mesalamine OR 5-Aminosalicylate OR 5-ASA OR Sulphasalazine) OR Sulfasalasine AND Aminosalicilyc Acid OR Mesalazine OR Mesalamine OR 5-aminosalicylic acid OR 5-aminosalicylate OR Olsalazine OR Balsalazide)

#3 - Random*

(Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohns Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis) AND (Salicylates OR Aminosalicic Acids OR Mesalamine OR 5-Aminosalicylate OR 5-ASA OR Sulphasalazine) OR Sulfasalazine AND Aminosalicic Acid OR Mesalazine OR Mesalamine OR 5-aminosalicylic acid OR 5-aminosalicylate OR Olsalazine OR Balsalazide) AND Random*

4. Trabalhos Recuperados

A obtenção da evidência a ser utilizada seguiu as etapas de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.

As bases de informação científica consultadas foram Medline via Pubmed, Central e Lilacs via BVS, EMBASE e CINAHL via EBSCO. Busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados, foi realizada.

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	789

Tabela 2 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica em 04/2017

5. Critérios de inclusão dos trabalhos selecionados

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida por dois pesquisadores com habilidade na elaboração de revisões sistematizadas, de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, e descritos, nos componentes do PICO, separando-se, por fim, os trabalhos com potencial relevância.

5.1 Segundo os desenhos de estudo

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos da seleção. Revisões sistemáticas e meta-análises foram utilizadas com o princípio de recuperação de referências que porventura haviam sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Foram incluídas revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs). A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando os instrumentos (escores) discriminatórios JADAD³² e GRADE³³ para os ECRs.

5.2 Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

5.3 Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

6. Método de avaliação crítica

Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 3). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD³², considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE⁴³ (evidência forte ou moderada).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (Tabela 4), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE³⁴, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

Dados do estudo Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Cálculo da amostra Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	Pacientes Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	Seguimento dos pacientes Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento Intervenção, controle e cegamento	Análise Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Resultado Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

Tabela 3 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

Representati- vidade dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos)	Definição da exposição (máx. 1 ponto)	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (máx. 1 ponto)	Comparabili- dade na base do desenho ou da análise (máx. 2 pontos)	Avaliação do desfecho (máx. 1 ponto)	Tempo apropriado de seguimento (máx. 2 pontos)	Escore e nível da evidência
---	--	---	---	---	---	--

Tabela 4 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

7. Exposição dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (tabela 5).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

Tabela 5 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

8. Recomendações

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

O grau de recomendação a ser utilizado advém diretamente da força disponível dos estudos incluídos segundo Oxford³⁵, e da utilização do sistema GRADE³³.

9. Conflito de interesse

Cyrla Zaltman -Apoio científico: Abbvie, Janssen, UCB, Takeda, Pesquisa Clínica- Abbvie, Janssen, Takeda, UCB, Ferring; Palestrante- Abbvie, Janssen, UCB; Advisory board – Abbvie, UCB, Janssen;

Heda Amarante: Apoio científico: Abbvie, Janssen, Takeda, UCB , Ferring e Pfizer. Pesquisa clínica: Abbvie, Janssen, Takeda;

Marta Machado Brenner – Apoio científico-Janssen, abbvie, UCB; Palestrante-UCB, Takeda, Janssen, Abbvie; Advisory board- Janssen, UCB;

Marcia Henriques Magalhães Costa- Apoio científico: Abbvie, Janssen, UCB, Takeda; Palestrante- Abbvie, Janssen, UCB;

Cristina Flores- Apoio científico-Janssen, Abbvie, Takeda ; Palestrante: Janssen, Abbvie, Takeda e UCB ;Advisory board- Janssen;

Raquel Franco Leal- Apoio científico: Abbvie, Takeda;

Genoile Santana- Apoio científico - Abbvie, Ferring, Janssen, Pfizer, Takeda, UCB; Pesquisa clínica- Sanofi, Takeda; Palestrante- Abbvie, Janssen, Takeda, UCB; Advisory board - Janssen, Pfizer, UCB;

Marco Antonio Zeroncio- Apoio científico - Abbvie, Ferring, Janssen, Pfizer, Takeda, UCB; Palestrante- Abbvie, Janssen, Takeda, UCB; Advisory board - Janssen, Pfizer, UCB, Takeda, Abbvie

10. Declaração final

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES