



Diretriz Doença de Crohn - Tratamento com derivados salicílicos

Sumário

DOENÇA DE CROHN – TRATAMENTO COM DERIVADOS SALICÍLICOS	3
Método de coleta de evidências:.....	4
Dúvida Clínica:.....	5
Grau de recomendação e força de evidência:.....	5
Objetivo:	6
Conflito de interesse:	6
INTRODUÇÃO.....	7
REFERÊNCIAS.....	31
ANEXO I.....	40

DOENÇA DE CROHN – TRATAMENTO COM DERIVADOS SALICÍLICOS

Autoria: Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG)
Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB)

Participantes: Damião A, Silvinato A, Bernardo WM, Simoes RS, Buzzini RF.

Elaboração final: 24 de abril de 2017.

Método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (*Evidence-Based Medicine*), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica.

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o **P** corresponde ao paciente com **Doença de Crohn**, **I** de intervenção **derivados salicílicos** e **O** de desfecho (benefício ou dano).

A partir da pergunta estruturada identificamos os descritores que constituíram a base da busca da evidência nas bases de dados: Medline via Pubmed, Central e Lilacs via BVS, EMBASE e CINAHL via EBSCO. Assim, 691 estudos foram achados, sendo destes 31 selecionados para responder à dúvida clínica (**Anexo I**).

Dúvida Clínica:

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

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos / estudos não controlados.

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivo:

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 terapêutico dos derivados salicílicos.

Conflito de interesse:

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos participantes da elaboração desta diretriz.

INTRODUÇÃO

Os aminossalicilatos 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 DAS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

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 estava 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 significativa (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**).

Recomendação:

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* ≤ 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 < 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.

Analisando 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 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 (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 (RRA=0,113 com IC95%: -0,038 a 0,246) não sendo observada diferença com relação à recidiva pós operatória (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 24^a

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 (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 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 (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 (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 \geq 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 \geq 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).

Recomendação:

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, Dupas 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: -----
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 Sulfasalazine AND Aminosalicilyc Acid OR Mesalazine OR Mesalamine OR 5-aminosalicylic acid OR 5-aminosalicylate OR Olsalazine OR Balsalazide)

#3 - Random*

Tabela 2 – Estratégia de busca utilizada para as bases de informação científica

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 AND #3 = 789

(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 Aminosalicylic Acids OR Mesalamine OR 5-Aminosalicylate OR 5-ASA OR Sulphasalazine) OR Sulfasalazine AND Aminosalicylic Acid OR Mesalazine OR Mesalamine OR 5-aminosalicylic acid OR 5-aminosalicylate OR Olsalazine OR Balsalazide) AND Random*

Tabela 3 – Número de trabalhos recuperados com a estratégia de busca utilizada para as bases de informação científica

4. Trabalhos Recuperados

A obtenção da evidência a ser utilizada para análise da eficácia e dano do uso dos corticosteroides no tratamento da Doença de Crohn 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.

O número de trabalhos recuperados até a última data de busca (24/04/2017) com a estratégia de busca final foi 691.

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 incluídos ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs) e/ou estudos comparativos observacionais. Os ensaios clínicos controlados foram avaliados segundo o escore JADAD³² e o escore GRADE³³.

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 1). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD ³², considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE ³³ (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 2), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE³⁴, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

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

Tabela 4 - 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 5 - 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 6).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados

Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

Tabela 6 - 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.