

**PORTARIA Nº 861, DE 4 DE NOVEMBRO DE 2002**

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

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

Considerando a Consulta Pública a que foi submetido o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Retocolite Ulcerativa, por meio da Consulta Pública GMMS nº 01, de 23 de julho de 2002 - Anexo II, que promoveu sua ampla discussão e possibilitou a participação efetiva da comunidade técnico científica, sociedades médicas, profissionais de saúde e gestores do Sistema Único de Saúde na sua formulação, e

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

Art. 1º - Aprovar o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - RETOCOLITE ULCERATIVA - Sulfasalazina, Mesalazina, Hidrocortisona, Prednisona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Ciclosporina, na forma do Anexo desta Portaria.

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

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

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

§ 4º - É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados para o tratamento da Retocolite Ulcerativa, o que deverá ser formalizado através da assinatura do respectivo Termo de Consentimento Informado, conforme o modelo integrante do Protocolo.

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

RENILSON REHEM DE SOUZA

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS**RETOCOLITE ULCERATIVA**

Medicamentos: Sulfasalazina, Mesalazina, Hidrocortisona, Prednisona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Ciclosporina

1. Introdução

A retocolite ulcerativa é uma doença idiopática caracterizada por episódios recorrentes de inflamação acometendo predominantemente a camada mucosa do cólon (1). A doença sempre afeta o reto e acomete também variáveis porções proximais do cólon, quase sempre de forma contínua, ou seja, sem áreas de mucosa normais entre as porções afetadas (2).

Dessa maneira os pacientes podem ser classificados em tendo a doença limitada ao reto (proctite), proctossigmoidite (quando afeta até a porção média do sigmóide), envolvimento do cólon descendente até o reto (colite esquerda) e envolvimento de porções proximais à flexura esplênica (pancolite) (2).

Muitos pacientes permanecem em remissão por longos períodos, mas a probabilidade de permanecer sem recidiva por dois anos é de apenas 20%. As recidivas geralmente ocorrem na mesma região do cólon das outras agudizações (2).

A doença pode iniciar em qualquer idade, sendo homens e mulheres igualmente afetados. O pico de incidência parece ocorrer dos 20 aos 40 anos e muitos estudos mostram um segundo pico de incidência nos idosos (1).

A América Latina como um todo é considerada uma região de baixa prevalência da doença quando comparada com países como os EUA, Reino Unido e Austrália (1).

As manifestações clínicas mais comuns são diarreia, sangramento retal, eliminação de muco nas fezes e dor abdominal. Deve-se sempre excluir causas infecciosas. O diagnóstico é estabelecido pela avaliação da história clínica, exame das fezes, exame endoscópico e achados histopatológicos. Como o tratamento é realizado de acordo com a extensão da doença, a retossigmoidoscopia flexível é útil para definir as porções acometidas, devendo ser realizada de preferência sem preparo do intestino e evitando-se a insuflação excessiva de ar se inflamação acentuada estiver presente. A colonoscopia não é normalmente necessária na fase aguda, e deve ser evitada, se possível, pois pode desencadear um quadro de megacólon tóxico (1).

A gravidade da doença é melhor avaliada pela intensidade dos sintomas e pode ser classificada pelos critérios estabelecidos por Truelove e Witts (3), que são úteis na definição terapêutica.

As agudizações são classificadas em três categorias:

a) leve: menos de três evacuações por dia, com ou sem sangue, sem comprometimento sistêmico e com velocidade de sedimentação global normal;

b) moderada: mais de quatro evacuações por dia com mínimo comprometimento sistêmico;

c) grave: mais de seis evacuações por dia com sangue, com evidência de comprometimento sistêmico, tais como febre, taquicardia, anemia e velocidade de sedimentação globular acima de 30. Casos em que haja a suspeita de megacólon tóxico também devem ser considerados casos graves.

O tratamento é feito com aminossalicilatos orais e via retal, corticóides e imunossuppressores, e é feito de maneira a tratar a fase aguda e após manter a remissão, sendo o maior objetivo reduzir a sintomatologia (2).

O tratamento das agudizações leves a moderadas é feito basicamente com aminossalicilatos, orais e tópicos, e com corticóides. A sulfasalazina mostrou-se eficaz no tratamento da retocolite ulcerativa leve a moderada em ensaio clínico randomizado da década de 60 (4). Metanálises dos ensaios clínicos que usaram mesalazina na retocolite ulcerativa ativa mostraram igual eficácia da sulfasalazina e da mesalazina e superioridade da mesalazina em relação ao placebo (5,6). A terapia tópica, com supositórios de mesalazina na proctite e enema de mesalazina para a proctossigmoidite, foi reavaliada em duas metanálises que mostraram que a terapia tópica é superior a terapia oral na doença distal (7,8). Enemas de corticóide também são superiores ao placebo na doença leve a moderada, embora sejam menos eficazes que a terapia tópica com mesalazina (8,9). Os pacientes refratários aos aminossalicilatos ou aqueles com doença moderada podem alternativamente usar prednisona 40 mg via oral por dia (10). Sugere-se o tratamento empírico de estrengilóides antes do início do tratamento com prednisona. Os pacientes que não respondem completamente ou que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência podem beneficiar-se do uso de azatioprina (10,11).

Pacientes com doença ativa grave ou refratários a terapia oral devem ser tratados em ambiente hospitalar por equipe clínico-cirúrgica treinada e devem utilizar corticóide intravenoso (1,3,10). Os pacientes que tiverem piora e aqueles que não melhorarem em poucos dias devem ser considerados para colectomia de urgência ou uso de ciclosporina intravenosa em centro com experiência no seu uso (10,12,13).

Pacientes que tenham um episódio único de proctite não necessitam terapia de manutenção. Nos demais casos, após a melhora da fase aguda, deve ser iniciada a terapia para prevenção de recorrências. Em metanálise (14) dos ensaios clínicos utilizando mesalazina para manutenção da remissão em retocolite ulcerativa, concluiu-se que a mesalazina via oral é superior ao placebo, mas inferior a sulfasalazina via oral. Os pacientes com proctite ou proctossigmoidite podem alternativamente ser mantidos em remissão com supositórios de mesalazina (15).

Apesar de ser uma doença mais prevalente nos não fumantes, não se deve encorajar os pacientes a iniciarem a fumar. Também não existem evidências conclusivas de que o uso de adesivos de nicotina possa ser útil no manejo desta doença.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

K51.- Colite Ulcerativa

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Serão incluídos no Protocolo pacientes com retocolite ulcerativa em uma das situações abaixo:

- a) pacientes com doença intestinal ativa;
- b) pacientes em remissão clínica.

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DO PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Não deverão ser incluídos no Protocolo os pacientes em uma das situações abaixo:

- a) pacientes com menos de 12 anos;
- b) contra-indicação ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo;
- c) não concordância com os termos do Consentimento Informado.

5. TRATAMENTO E FORMA DE ADMINISTRAÇÃO

5.1. Tratamento da proctite e proctossigmoidite leve a moderada

Pacientes com proctite leve a moderada devem ser tratados com um supositório de mesalazina de 1 g por dia (7) durante a fase aguda. Pacientes com proctossigmoidite devem ser tratados com enemas de mesalazina de 1 g/dia. Os pacientes intolerantes ou que não tiverem condições de aderir à terapia via retal podem alternativamente ser tratados como preconizado para a pancolite. Obtida a remissão dos sintomas os pacientes deverão ser manejados de acordo com o item 5.4 abaixo - tratamento de manutenção.

5.2. Tratamento da colite esquerda e da pancolite leve a moderada

Inicia-se com sulfasalazina 500 mg por dia via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente, para atingir a dose de 2 g de 12 em 12 horas (dose diária total de 4 g). Os pacientes que desenvolvam reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave ao uso da sulfasalazina podem utilizar mesalazina na dose de 800 mg de 6 em 6 horas por via oral. Após melhora as doses devem ser reduzidas: sulfasalazina, reduzir para 1 g de 12 em 12 h. Mesalazina, reduzir para 800 mg de 12 em 12 h.

Nos casos moderados, alternativamente, pode ser usado prednisona na dose de 40 mg por dia, via oral, sendo que após a melhora esta dose deve ser reduzida de 5-10 mg por semana até 20 mg por dia, reduzindo-se então 5 mg por semana até 5 mg por dia e após reduzindo-se 2,5 mg por semana até a retirada completa. Em casos que responderem apenas parcialmente a prednisona, ou que não se consiga reduzir a dose do corticóide sem recaídas, deve-se iniciar o uso de azatioprina 2-2,5 mg/kg/dia ou 6-mercaptopurina 1-1,5 mg/kg/dia. Casos refratários a essa terapia devem ser tratados como sendo doença grave.

5.3. Tratamento da doença grave

Os pacientes com doença leve a moderada que não responderem às medidas preconizadas acima, da mesma forma que os pacientes com doença grave devem ser tratados em ambiente hospitalar com hidrocortisona 100 mg IV de 8 em 8 h por 7 a 10 dias (10).

Se não houver melhora, esses pacientes devem ser tratados com ciclosporina IV em centros especializados com o seu uso ou com colectomia de urgência. Deve-se evitar o uso narcóticos ou de medicações com efeito anticolinérgico. Havendo melhora a hidrocortisona deve ser substituída por prednisona, sendo então seguido o tratamento preconizado para pancolite leve a moderada.

5.4. Manutenção da remissão clínica

Pacientes que tenham tido um episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção. Os demais pacientes devem fazer terapia de manutenção por via oral (1,10).

Inicia-se com sulfasalazina 500 mg por dia via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente, para atingir a dose de 1 g de 12 em 12 horas (dose diária total de 2 g).

Em casos que desenvolvam reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave ao uso da sulfasalazina podem utilizar mesalazina na dose de 800 mg de 12 em 12 horas por via oral.

Para pacientes que tiverem mais de duas agudizações em um ano ou que não conseguem reduzir a dose de corticóide sem nova recidiva podem iniciar azatioprina 2-2,5 mg/kg/dia ou 6-mercaptopurina 1-1,5 mg/kg/dia. Para pacientes que necessitam o uso continuado de azatioprina/6-mercaptopurina por longos períodos deve ser considerada a possibilidade de se realizar colectomia, como forma de se evitar as complicações do seu uso continuado (10).

Em pacientes com proctite ou proctossigmoidite, alternativamente aos aminossalicilatos via oral, pode ser feita terapia de manutenção com um supositório de liberação lenta de mesalazina 1g três vezes por semana (8,10,15,16). Pacientes que tiverem agudização em uso de supositório três vezes por semana deve passar a usar o supositório diariamente (16).

6. Situações Especiais**6.1. Pacientes Pediátricos**

Existem poucos estudos controlados avaliando o tratamento da retocolite ulcerativa em crianças. O tratamento em pacientes abaixo de 12 anos deve ser realizado em centros de referência estabelecidos pelo gestor estadual, e qualquer tratamento que difira das linhas gerais deste Protocolo deve ter o aval e justificativa de dois especialistas. Deve-se evitar o uso prolongado de corticóides, devendo-se sempre tentar o seu uso em dias alternados para minimizar o retardo de crescimento induzido por essas medicações. Levando-se em conta essas ressalvas e o ajuste das doses pelo peso, o tratamento deve seguir os mesmos princípios do tratamento dos adultos. As doses máximas devem ser as descritas acima para adultos em cada situação clínica. Recomendam-se as seguintes doses (17):

- a) sulfasalazina: 50-75 mg/kg por dia, dividido em duas a quatro tomadas;
- b) mesalazina: 30-50 mg/kg por dia, dividido em três a quatro tomadas;
- c) prednisona: 1-2 mg/kg por dia (dose inicial) divididos em uma ou duas doses;
- d) azatioprina: 2-2,5 mg/kg por dia, dose única diária;
- e) 6-mercaptopurina: 1-1,5 mg/kg por dia, dose única diária;
- f) ciclosporina : 4-6 mg/dia, infusão contínua ou em duas tomadas diárias.

6.2. Mulheres Grávidas e Nutrizes

A sulfasalazina interfere com o metabolismo normal do ácido fólico, que deve ser suplementado no período pré-concepção. A taxa de malformações com o seu uso é quase igual ao da população em geral (18). Deve ser utilizada com cautela em pacientes amamentando (19).

A mesalazina é considerada segura durante a gestação e pode ser uma alternativa para pacientes em uso de sulfasalazina que estejam planejando gestar. Aconselha-se cautela no seu uso durante a gestação (19).

Os corticóides podem ser usados durante a gestação para o controle de doença ativa, parecendo razoável utilizar aqueles mais metabolizados pela placenta, como a prednisona (18).

Não há estudos definitivos sobre a segurança da azatioprina durante a gestação, contudo a maioria dos estudos parece demonstrar que ela é segura (18). Dúvidas quanto a sua segurança existem também para os usuários homens que estão planejando ter filhos. O risco do seu uso deve ser pesado contra a importância de sua manutenção. A medicação deve ser suspensa pelo menos três meses antes da concepção nos pacientes (homens e mulheres) que decidirem não se submeter ao risco teratogênico. Pacientes em uso de azatioprina não devem amamentar (19).

A ciclosporina tem, provavelmente, o mesmo nível de segurança da azatioprina, e sua relação risco-benefício parece ser favorável ao seu uso em pacientes com colite grave refratária ao corticóide como meio de evitar cirurgias de urgência (18). Seus níveis séricos devem ser cuidadosamente monitorizados, pois em níveis elevados associa-se ao desenvolvimento de dano tubular renal nos conceitos em experimentos animais (18). Pacientes em uso de ciclosporina não devem amamentar (19).

6.3. Pacientes com bolsa ileal

Os pacientes com bolsa ileal e que estejam sintomáticos devem ser encaminhados a Centros de Referência no tratamento da retocolite ulcerativa.

6.4. Pacientes com manifestações extra-intestinais significativas

Os pacientes com piodermia gangrenosa, fosfatase alcalina elevada, icterícia ou qualquer outro sinal de colestase devem ser encaminhados a Centros de Referência no tratamento da retocolite ulcerativa.

7. Apresentações dos Medicamentos

a) sulfassalazina: comprimidos de 500 e 800 mg;
b) mesalazina: comprimidos de 400, 500 e 800 mg; supositórios de 250, 500 e 1000 mg; enemas de 1 e 3 g;
c) hidrocortisona: frasco-ampola de 100, 300, 500 e 1000 mg;

d) prednisona: comprimidos de 5, 20 e 50 mg;
e) azatioprina: comprimidos de 50 mg;
f) 6-mercaptopurina: comprimidos de 50 mg;
g) ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral com 100 mg/ml; ampolas com 50 e 250 mg.

8. Evolução e Acompanhamento

Não há a indicação do acompanhamento da atividade da doença por métodos endoscópicos, pois a melhora endoscópica não é o objetivo primário do tratamento. Os pacientes devem evitar o uso de antiinflamatórios não esteróides, pois estes podem agravar as manifestações da doença da retocolite ulcerativa (20).

Antes do início da sulfassalazina, deve-se realizar hemograma, testes hepáticos, creatinina e exame qualitativo de urina (EQU). Estes exames devem ser repetidos a cada duas semanas nos primeiros três meses, após, mensalmente no segundo e terceiro meses e, após, trimestralmente ou quando clinicamente indicado (19).

Durante o uso de mesalazina recomenda-se dosagens antes do tratamento e, após, periodicamente, de uréia, creatinina e exame qualitativo de urina (21), pois pacientes com insuficiência renal têm maiores chances de desenvolver nefrite intersticial e síndrome nefrótica. Valores de ALT, AST, bilirrubinas e fosfatase alcalina podem elevar-se durante o tratamento, mas usualmente normalizam mesmo com a continuidade da terapia (21). A incidência de hepatite é rara (21).

Para pacientes em uso de corticóides, recomendam-se dosagens de potássio e sódio séricos e glicemia de jejum (21). Para pacientes em uso de corticóides por períodos superiores a 6 semanas recomenda-se avaliação oftalmológica (21).

A azatioprina pode acarretar leucopenia e/ou trombocitopenia severas e hemograma completo deve ser realizado semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente (19). Também se sugerem hemogramas se houver mudança na dosagem. Aparentemente não há relação da neutropenia com o efeito benéfico do tratamento e a dose de azatioprina não deve ser aumentada intencionalmente para reduzir a contagem de leucócitos (19,22). Também deve ser realizado controle de testes hepáticos, na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros 6 meses e depois trimestralmente.

A ciclosporina deve ter a dose ajustada conforme seus níveis séricos, que, após, devem ser monitorizados regularmente. A ciclosporina é nefrotóxica, principalmente em idosos e em usuários de outras drogas nefrotóxicas, e também tem efeito hipertensivo. Dosagens de creatinina e monitorização da pressão arterial devem ser feitos antes do tratamento em pelo menos duas ocasiões e, após o início do tratamento, a cada quinze dias durante os primeiros 3 meses de uso e, após, mensalmente se o paciente estiver estável (19). Nessas ocasiões também devem ser realizados hemograma, dosagens de ácido úrico, potássio, lipídeos e magnésio. A ciclosporina deve ser reduzida de 25-50% se houver alteração relevante em algum desses valores em relação aos níveis pré-tratamento. Se a redução não for efetiva ou a alteração for grave a ciclosporina deve ser suspensa (19).

9. DESFECHOS ESPERADOS COM O TRATAMENTO

a) em pacientes com doença ativa, o desfecho esperado é a remissão dos sintomas e a manutenção deste estado por pelo menos 6 meses;

b) em pacientes em remissão, o objetivo é a prevenção de recorrências. Espera-se que as drogas em uso sejam capazes de manter a remissão por pelo menos 6 meses para serem consideradas efetivas.

10. CONSENTIMENTO INFORMADO

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

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jewell DP. Ulcerative colitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. 6th edition. Philadelphia, WB Saunders Co. 1998.
- Ghosh S, Shand A, Ferguson A. Ulcerative colitis. *BMJ* 2000;320:1119-1123.
- Truelove SC, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis: Final report of a therapeutic trial. *BMJ* 1955;2:1041.
- Dick A, Grayson J, Carpenter Rg et al. Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1964;5:437-442.
- Sutherland L, May G, Shaffer EA. Sulphasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *American College of Physicians* 1993;118(7):540-549.
- Sutherland L, Roth D, Beck P. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
- Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicilate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:293-300.

8. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA et al. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;5:1263-1276.

9. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40:775-781.

10. Kornbluth A, Sachar D. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. *Am J Gastroenterol* 1997;92(2):204-211.

11. Adler DJ, Burton K. The Therapeutic Efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990;85(6):717-722.

12. Lichtiger S, Present D, Kornbluth A et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *NEJM* 1994;330(26):1841-1845.

13. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-1329.

14. Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for the maintenance of remission in ulcerative colitis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Issue 1,2002. Oxford: Update Software.

15. D'Arienzo A, Panarese A, D'Armiento FP et al. 5-Aminosalicylic Acid Suppositories in the Maintenance of Remission in Idiopathic Proctitis or Proctosigmoiditis: a Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Am J Gastroenterol* 1990;85(9):1079-1082.

16. Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud J-C. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomized double blind placebo controlled multicenter study. *Gut* 1998;42:195-199.

17. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28(2):445-58.

18. Katz JA, Pore G. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Inflammatory Bowel Diseases* 2001;7(2):146-157.

19. PDR - Physician's Desk Reference, 55th edition, Medical Economics Company. 2001.

20. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95(8):1949-54.

21. Drug Information for the Health Care Professional. 21th edition, Micromedex - Thompson Health Care. 2001.

22. Campbell S, Ghosh S, Is neutropenia required for effective maintenance of remission during azathioprine therapy in inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol* 2001;13(9):1073-1076.

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Sulfassalazina, Mesalazina, Hidrocortisona, Prednisona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Ciclosporina

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

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

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

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

Assim, declaro que:

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

- melhora dos sintomas nos casos com inflamação ativa;
- aumento do tempo sem sintomas, após melhora com medicamentos.

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

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

- medicamentos classificados na gestação como:

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

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

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

- em relação a amamentação:

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

- mesalazina: pode passar no leite pequenas quantidades do medicamento;

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

- azatioprina/6-mercaptopurina: mulheres que tomam não devem amamentar.

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

- sulfassalazina: dores de cabeça, reações alérgicas (dores articulares, febre, coceira, erupção cutânea), sensibilidade aumentada aos raios solares, dores abdominais, náuseas, vômitos, perda de apetite, diarreia. Mais raramente podem ocorrer diminuição do número dos glóbulos brancos no sangue, parada na produção de sangue pela medula óssea (anemia aplásica), anemia por destruição aumentada dos glóbulos vermelhos do sangue (anemia hemolítica), diminuição no número de plaquetas no sangue (aumenta os riscos de sangramento), piora nos sintomas da retocolite ulcerativa, hepatite, falta de ar associada a tosse e febre (pneumonia intersticial), dor articular, dificuldade para engolir, cansaço associado a formação de bolhas e com perda de regiões da pele e de mucosas (Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e desenvolvimento de sintomas semelhantes aos do lúpus eritematoso sistêmico (ou seja, bolhas na pele, dor no peito, mal-estar, erupções cutâneas, falta de ar e coceira).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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