

ISSN 2359-3083

International Journal of Inflammatory Bowel Disease

Volume 5 - Número 1

Janeiro-Abril 2019

Official Publication of the Brazilian Study Group of
Inflammatory Bowel Disease

DIRETRIZ SOBRE RETOCOLITE ULCERATIVA



Grupo de Estudos da Doença
Inflamatória Intestinal do Brasil



- **INDUÇÃO: redução significativa** do subscore médio de **frequência de evacuações**, na semana 4, e do subscore de **sangramento retal**, na semana 6, em pacientes virgens de anti-TNF.⁷⁺⁺
- **CICATRIZAÇÃO DE MUCOSA: 60%** dos pacientes virgens de anti-TNF alcançaram **cicatrização de mucosa[#]** em **12 meses** de tratamento.⁸
- **MANUTENÇÃO: 98%** de resposta e **90%** de remissão clínicas⁺ ao longo de **5 anos** de tratamento.⁹

*Mudança nos escores de saúde relacionada à qualidade de vida.

**Os subscores clínicos de Mayo de frequência de evacuações (FE) e de sangramento retal (SR) foram avaliados.

***Colite ulcerativa moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

****Cicatrização de mucosa definida como subscore endoscópico de Mayo ≤ 1 .

*****Análise de observação considera o número de pacientes em resposta ou remissão clínicas sobre o número de casos observados na vista do estudo. Remissão clínica definida como escore parcial de Mayo ≤ 2 , sem nenhum subscore individual > 1 ; Resposta clínica definida como diminuição no escore parcial de Mayo (PMS) de ≥ 2 pontos e $\geq 25\%$ de mudança em comparação com o estado basal, com ou uma diminuição associada do subscore de sangramento retal de ≥ 1 ponto em relação ao estado basal ou subscore de sangramento retal absoluto de ≤ 1 ponto. O método de estatística descritiva foi utilizado para avaliação de efetividade clínica.

Referências bibliográficas: 1. Feagan BG, et al. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Nov 17. doi: 10.1111/apt.13852. 2. Vivio EE, et al. Vedolizumab effectiveness and safety over the first year of use in an IBD clinical practice. J Crohns Colitis. 2016;10(4):402-9. PMID: 26681763. 3. Palmela C, et al. New Trends in Inflammatory Bowel Disease. GE Port J Gastroenterol. 2015;22(3):103-11. 4. Sandborn W, et al. Effect of vedolizumab on health-related quality of life (HRQL) in patients with Crohn's disease. Journal of Crohn's and Colitis. 2015; 9 (suppl 1):S227. P300. 5. Entyvio[®] [Bula]. São Paulo. Takeda Pharma Ltda. 6. Poole RM. Vedolizumab: first global approval. Drugs. 2014;74(11):1293-303. 7. Feagan BG, et al. Vedolizumab demonstrates early symptomatic improvement in ulcerative colitis: a GEMINI 1 post hoc analysis. World Congress of Gastroenterology at ACG 2017. Poster #1273. 8. Feagan BG, et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to TNF Antagonists. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016. pii: S1542-3565(16)30655-3. 9. Loftus EV, et al. Long-term effectiveness and safety of vedolizumab in patients with ulcerative colitis: 5-year cumulative exposure of GEMINI 1 completers rolling into the GEMINI open-label extension study. J Crohns Colitis. 2017;11(suppl. 1):S182-3. Abs P209.

ENTYVIO[®] - vedolizumabe. Indicações: Entyvio[®] é indicado para o tratamento de pacientes adultos com: - Colite ulcerativa moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). - Doença de Crohn moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). **Contraindicações:** Entyvio[®] é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao vedolizumabe ou a qualquer um dos excipientes do produto. Entyvio[®] é contraindicado na presença de infecções ativas graves, tais como tuberculose, septicemia, citomegalovírus, listerioses e infecções oportunistas, como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). **Cuidados e advertências:** Em estudos clínicos foram relatadas reações relacionadas à infusão e reações de hipersensibilidade, sendo a maioria delas de gravidade leve a moderada. **Infecções:** O tratamento com Entyvio[®] não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas graves, como tuberculose, sepsse, citomegalovírus, listeriose e infecções oportunistas, até que as infecções sejam controladas, e os médicos devem considerar a suspensão do tratamento em pacientes que desenvolvem uma infecção grave durante o tratamento crônico com Entyvio[®]. Todos os pacientes devem ser observados continuamente durante cada infusão e medidas de suporte médico devem estar disponíveis para uso imediato enquanto vedolizumabe é administrado. Entyvio[®] é contraindicado em pacientes com tuberculose ativa. Alguns antagonistas de integrina e alguns agentes imunossupressores sistêmicos foram associados com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Nenhum caso de LMP foi relatado em estudos clínicos com vedolizumabe. Os sinais e sintomas típicos associados com LMP são diversos, progredem ao longo de dias a semanas e incluem fraqueza progressiva em um lado do corpo, inépcia dos membros, problemas de visão e alterações no pensamento, memória e orientação levando à confusão e alterações de personalidade. A progressão dos déficits usualmente leva à morte ou incapacidade grave ao longo de semanas ou meses. Uso anterior e concomitante de produtos biológicos: Não há dados disponíveis de estudos clínicos do vedolizumabe para pacientes previamente tratados com natalizumabe ou rituximabe. Uso durante a gravidez e a lactação - Categoria B de Risco na Gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista. As mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos adequados para evitar a gravidez e o seu uso deve ser mantido durante pelo menos 18 semanas após o último tratamento com Entyvio[®]. **Lactação:** Vedolizumabe foi detectado no leite humano. O efeito do vedolizumabe em lactentes é desconhecido. O uso de vedolizumabe em mulheres em lactação deve levar em conta o benefício da terapia para a mãe e os riscos potenciais para a criança lactente. **Interações medicamentosas:** Não foram conduzidos estudos de interação. O vedolizumabe foi estudado em pacientes adultos com colite ulcerativa e doença de Crohn com administração concomitante de corticosteroides, imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato) e aminosalicilatos. As análises da farmacocinética da população sugerem que a administração concomitante de tais agentes não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética do vedolizumabe. O efeito do vedolizumabe na farmacocinética dos medicamentos comumente coadministrados não foi estudado. **Vacinações:** As vacinas vivas, em particular vacinas vivas orais, devem ser usadas com cautela durante o tratamento com Entyvio[®]. **Reações adversas:** A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 9% para os pacientes tratados com vedolizumabe e 10% para os pacientes tratados com placebo. Nos estudos combinados do GEMINI I e II, as reações adversas que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes foram náusea, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, artralgia, febre, fadiga, cefaleia, tosse. Reações relacionadas à infusão foram relatadas em 4% dos pacientes que estavam recebendo vedolizumabe. **Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. **Posologia e modo de usar:** - Colite ulcerativa: A dose recomendada é 300 mg de Entyvio[®], administrada por infusão intravenosa nas Semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas. Em pacientes que responderem ao tratamento com Entyvio[®], o uso de corticosteroides pode ser reduzido e/ou interrompido - à critério médico. - Doença de Crohn: A dose recomendada é 300 mg de Entyvio[®], administrada por infusão intravenosa nas Semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas. Os pacientes com doença de Crohn que não apresentarem resposta podem se beneficiar de uma dose de Entyvio[®] na Semana 10 (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Nos pacientes que responderem, continuar o tratamento a cada oito semanas a partir da Semana 14. MS - 1.0639.0271. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MEDICAMENTO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. ENT_0418_0418_VPS.**

Contraindicação: hipersensibilidade a qualquer dos componentes do medicamento. **Interação medicamentosa:** não foram conduzidos estudos de interação.

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a dispensar e/ou prescrever medicamentos e gestores de saúde.

Material produzido em agosto/2018.
BR/ENTYV1806/0056(1)

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

International Journal of Inflammatory Bowel Disease

Official Publication of the Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Disease

ISSN: 2359-3083 • Int J Inflamm Bowel Dis • Volume 5 • Number 1 • January - April 2019

EDITORS

Adérson O. M. C. Damíão (SP)

José Miguel Luz Parente (PI)

EDITORIAL BOARD

Basic Science

Aytan Miranda Sipahi (SP)
Eduardo Garcia Vilela (MG)
Heitor Siffert Pereira de Souza (RJ)
Henrique Fillmam (RS)

Clinical

Adérson Omar Mourão Cintra Damíão (SP)
Andrea Vieira (SP)
Carlos F. Magalhães Francesconi (RS)
Genoile Oliveira Santana (BA)
Julio Maria Fonseca Chebli (MG)
Marco Antônio Zerôncio (RN)

Surgery

André da Luz Moreira (RJ)
Antonio Lacerda Filho (MG)
Cláudio Saddy Rodrigues Coy (SP)
Harry Kleinubing Júnior (SC)
Magaly Gemio Teixeira (SP)
Paulo Gustavo Kotze (PR)

Pediatrics

Maraci Rodrigues (SP)
Vera Sdepanian (SP)

Pathology

Henrich Seidler (DF)
Kalil Madi (RJ)
Roberto El Ibrahim (SP)

Clinical Challenges/Images in GI

Eloá Marussi Morsolotto (PR)
Fabio Vieira Teixeira (SP)

Selected Summaries, Thesis

Flávio Antonio Quilici (SP)
Maria de Lourdes de Abreu Ferrari (MG)

Advisory Board

Angelita Hbr Gama (SP)
Carlos A. Antunes de Brito (PE)
Carlos Walter Sobrado Junior (SP)
Cláudio Fiocchi (USA)
Columbano Junqueira Neto (DF)
Cristina Flores (RS)
Cyrila Zaltman (RJ)
Didia Herminia Bismara Cury (MS)
Eduardo Lopes Pontes (RJ)
Eloá Marussi Morsolotto (PR)
Fábio Guilherme C. M. de Campos (SP)
Flavio Steinwurtz (SP)
Heda M. Barska dos Santos Amarante (PR)
João Gomes Netinho (SP)
Joffre Rezende Filho (GO)
José Carlos Borges de Rezende (ES)
José César Junqueira (RJ)
José Eduardo Vasconcelos Fernandes (SP)
José Galvão-Alves (RJ)
José Miguel Luz Parente (PI)
Juliano Coelho Ludvig (SC)
Lígia Yukie Sasaki (SP)
Lorete Maria da Silva Kotze (PR)
Lúcia Libanez Campelo Braga (CE)
Luiz Ernesto de Almeida Troncon (SP)
Marcellus Henrique Loiola P. de Souza (CE)
Marcelo de Souza Cury (MS)
Maria de Lourdes Setsuko Ayrizono (SP)
Maria Lígia Lypra Pereira (SP)

Marta Brenner Machado (RS)
Mauro Bafutto (GO)
Raquel Franco Leal (SP)
Raul Cutait (SP)
Roberto Luiz Kaiser Junior (SP)
Rogério Saad Hossne (SP)
Sender Jankiel Miszputen (SP)
Thiago Nunes Santos (SP)
Wilson Roberto Catapani (SP)
Wilton Schmidt Cardozo (SP)
Yu Kar Ling Koda (SP)

Brief Reports

Neogélia Pereira de Almeida (BA)
Orlando Ambrogini Junior (SP)

Case Reports

Antonio Carlos Moraes (RJ)
Márcia Henriques de Magalhães Costa (RJ)

Viewpoints

Fernando Magro (Portugal)

International Board

Cláudio Fiocchi (USA)
Fernando Magro (Portugal)

Editorial Assistant

Fátima Lombardi (SP)
contato@gediib.org.br

Expediente / Editorial Offices

GEDIB

Grupo de Estudos da Doença Inflamatória
Intestinal do Brasil
Adress: Av. Brigadeiro Faria Lima, 2391 10º andar –
conj. 102 CEP 01452-000
Jardim Paulistano – São Paulo – SP
E-mail: contato@gediib.org.br

Editorial Production

 Atha Comunicação e Editora

Editorial Coordination

Fátima Lombardi
contato@gediib.org.br

All rights reserved

Without prior consent of the editors, you cannot play or store in a retrieval or transmitted support any part of this publication, whether electronic, mechanical, photocopying, recording or by any other method. All comments and opinions published are the sole responsibility of their authors.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The *International Journal of Inflammatory Bowel Disease* is the official publication of the Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Disease (GEDIIB). The Journal is published quarterly.

The titles, abstracts, and keywords are published in English and Portuguese. The publication follows the International Committee of Medical Journal Editors' (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (Vancouver Style) [<http://www.icmje.org/>]. Submitted papers will undergo a double-blind peer review process. The peer reviewers will determine whether the article should be published, and if so, they will suggest improvements, ask the authors for clarification, and make recommendations to the Editor-in-Chief. [<https://www.omicsonline.org/peer-review-process.php>].

The concepts and statements contained in the papers are the sole responsibility of the authors.

LICENSE TO PUBLISH

After the Journal accepts the manuscript, the corresponding author must return the completed and signed License to Publish form to the Editorial Office. Papers that have been accepted will not be published until this form has been received.

Unless otherwise stated, all of this Journal's content is licensed under a Creative Commons Attribution-Noncommercial License, (CC BYNC).

Accepted manuscripts become the permanent property of the *International Journal of Inflammatory Bowel Disease* and may not be reproduced, in whole or in part, without the written permission of both the author and the publisher.

ARTICLE TYPES

The Journal welcomes the following types of articles: Original Research, Review Articles (Narrative Reviews, Systematic Reviews and Meta-analyses), Update Articles, Perspective and Commentary Articles, Images in Focus, Letters to the Editor, and Editorials.

MANUSCRIPT SUBMISSION

Manuscripts must be submitted to the *International Journal of Inflammatory Bowel Disease* by e-mail to revistagediib@gmail.com and revistagediib@gmail.com

General Manuscript Preparation

Prior to submission, the author should choose three keywords from the list below that best characterize the manuscript. These keywords will be used to inform the reviewer selection process—ensuring reviewers with subject matter expertise.

1) Basic science, experimental models, and pathophysiology, 2) Biomarkers, 3) Clinical trials, 4) Endoscopy, 5) Epidemiology, 6) Genetics and molecular epidemiology, 7) Imaging, 8) Microbiology, 9) Immunology, 10) Pediatrics, 11) Pathology, 12) Quality of Life, including socio-economic and psychological endpoints, 13) Surgery, and 14) Nutrition.

The manuscript should be written in Portuguese and English. It should be double-spaced, with 3 cm margins on all sides. All text should be in 12-point Times New Roman font. Manuscript files should be in a Microsoft Word' format (.doc or .docx). The manuscript should not exceed 20 typeset pages, including the cover page, abstracts, main text, acknowledgments, references, and tables.

Cover page

Title: Concise and informative. Written in Portuguese and English. Include the full name of each author (without abbreviations) and his or her respective institution. (The institution should be presented in diminishing order, e.g., university, college, and department.) The names of the institutions and programs should be referred to by their full title and in their original language. If there is more than one institutional affiliation, indicate only the most relevant (such as the location of the work or study's execution); name of the corresponding author with their complete address, telephone, and email.

ORIGINAL ARTICLE

Writing process

Authors: No more than six authors are allowed.

Maximum article length: 2,500 words excluding the abstract, references, tables, and figures. The article should have no

more than 20 references. A maximum of four figures and four tables is permitted.

Abstract and Keywords: These should be written in Portuguese and English. The maximum length is 250 words. For Original Articles, the abstracts should be structured as follows: Objective, Methods, Results, and Conclusions (which highlight the most significant results).

Introduction: The Introduction should contain the study objective and rationale. It should only contain immediately pertinent citations and should not include data or conclusions from the study.

Methods: This section should clearly and precisely describe how the study was conducted. It should include details regarding the study participants (e.g., patients or laboratory animals, controls), descriptive characteristics (e.g., age, gender) and inclusion/exclusion criteria. The definition and relevance of race or ethnicity are ambiguous, however, authors should be particularly careful when using these categories. This section should describe the methods, apparatus (include the name and address of manufacturer within parentheses), and procedures in sufficient detail to enable the reproduction of the results by other researchers. State if the study was approved by an institution's ethics committee and, if so, provide the approval identification number. At least one of the authors must be affiliated with the institution. The author(s) should also note if the Free and Informed Consent form was signed by all participants.

Results: The results should be presented in a logical manner, without repetition, using text, tables, and figures. The findings should be summarized, with an emphasis on the important observations.

Discussion: Without repeating the information in the Introduction or Results section, this section should emphasize the novel and important aspects of the study and its conclusions. New hypotheses should be presented only when they are clearly justified.

Conclusions: When presenting conclusions, ensure they are linked to the study's objectives. Avoid discussing unqualified conclusions, i.e., those not fully substantiated by the data. The conclusions should present a definitive argument that is supported by the data.

REVIEW ARTICLES

Review Articles do not have to be structured.

Review articles should address the current state of research within a particular topic. All relevant data for the subject matter should be discussed in a coherent manner, assessing how the material is considered to be state of the art. All review articles will be peer reviewed prior to being considered for publication.

Writing process

Authors: Individual authors may proactively submit to the Journal, or may be invited to do so by the editor(s). No more than two authors are allowed.

NARRATIVE REVIEWS: These should be organized in the following sequence: Title page, abstract, main text, acknowledgments, references, figure captions, tables, and figures (with a resolution of 300 dpi). The abstract should not exceed 200 words. The review should contain at least two, and no more than eight,

graphics (figures and/or tables). The main article should be not more than 7,500 words, excluding references, figures, and tables. The article should have fewer than 125 references.

SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES

Authors: No more than two authors are allowed.

The systematic reviews and meta-analyses must cover topics related to inflammatory bowel disease (IBD).

All articles will be peer reviewed prior to being considered for publication. At a minimum, the literature search should be conducted in MEDLINE and EMBASE. The risk of bias in selecting studies for inclusion in the analysis should be systematically assessed, reported, and discussed. The article should include an abstract of no more than 300 words. The main article should be not more than 3,000 words, excluding references, figures, and tables. The review should contain at least two, and not more than eight, figures and/or tables. It should have fewer than 150 references.

UPDATE ARTICLES

Updates are short reviews that focus on evolving or controversial areas of research. Emphasis should be given to emerging concepts, findings, and theoretical frameworks. Illustrative examples from the literature are encouraged.

Writing process

The maximum length for the article is 4,000 words, excluding the abstract, references, tables, and figures. The article should have fewer than 40 references. The article should contain no more than three figures and two tables.

Updates do not have to be structured.

No more than two authors are allowed.

Abstract: Within 200 words, provide a summary of the main text, including the background and purpose, methods and subjects, essential results, and principal conclusions.

Introduction: Clearly and succinctly describe the study's background, rationale, and objective. Include a review of earlier publications only in so far as they are relevant to this article. Avoid presenting an exhaustive review of the literature.

PERSPECTIVE ARTICLES

These are opinion articles written by an individual or a group about a topic related to IBD or one selected by GEDIIB. Perspective articles are invited by the Editor-in-Chief or associate editors. The viewpoint must be clearly expressed and demonstrate a thorough and broad understanding of the literature and practices in the field.

No more than two authors are allowed.

Writing process

These are very short articles with a straightforward title that captures the essence of the topic. The piece immediately states the problems and provides a thorough analysis with the help of illustrations, graphs, and tables as necessary. It provides a brief, concluding summary and cites references at the end. An abstract and keywords are not required. The article should not exceed 3,000 words, excluding the abstract (if one is included).

COMMENTARIES

Commentaries are invited by the Editor-in-Chief or associate editors. The summary should not be structured. Commentaries are short narratives that interpret, evaluate, and provide an opinion, on an original research article. These commentaries are written by individuals (other than the authors of the original research) who are experts in their field. The article should not exceed 3,000 words, excluding the abstract. No more than two authors are allowed.

EDITORIALS

Editorials are concise commentaries on an article published in the current issue or an entire issue of the *International Journal of Inflammatory Bowel Disease*. Written by a subject-matter expert, the editorial provides context, analysis and a critique of the important articles published in that same issue. The Editorial is invited by the Editor-in-Chief or associate editors. Should the Editorial Office approach an author to write such a piece, the author must submit the article within three weeks after receiving the invitation.

Writing process

The maximum length of the editorial is 1,999 words, including up to 10 references. No more than two authors are allowed.

IMAGES IN FOCUS

Submissions should contain no more than three color or black and white images with a minimal resolution of 300 dpi. Each image should be submitted as a separate .tiff file. Images containing patient identifiers will be immediately rejected. Each image must be associated with its respective text using letters, e.g., a, b, and c. Ensure that similar images have not been published previously in this Journal.

Writing process

Image files should be accompanied by a Microsoft Word document containing a brief description of no more than 200 words. Do not embed images into your Word document. Associate each image with its respective text/description using letters, e.g., a, b, c. Submissions must include a full title page showing 1) authors' names and affiliation(s), 2) contact information for the corresponding author, 3) information about conflict of interest/study support, 4) a statement confirming that informed consent was obtained from the patient for the publication of his/her information and image(s). Please do not include an abstract, references, image captions, or a study highlights section; these will not be published. Titles may be creative but should be sufficiently descriptive. No more than two authors are allowed.

LETTER TO THE EDITOR

Letters to the Editor will be considered for publication only if they do not contain material that has been submitted or published elsewhere. Two formats will be considered: 1) A comment related to an article recently published in this Journal or a reply from the authors of the Original Article that would be published along with the letter to the editor. The letter to the editor must clearly identify the article being discussed; 2)

Brief reports with novel aspects (physical, histologic, radiologic, serologic, or other findings) related to IBD that have the potential to significantly influence clinical practice or stimulate further research in the field.

Writing Process

The letter to the editor is open to individual authors.

The maximum length of the letter should not exceed 450 words, excluding references. Up to five references and one figure or small table can be included. Informed patient consent must be confirmed on the title page, and the IRB approval must be provided (if it was required).

No more than three authors are allowed.

FIGURES

Figures include all illustrations such as photographs, drawings, maps, graphs, etc. Black and white figures will be reproduced free of charge. However, the editor reserves the right to set a reasonable quantity limit and charge the author for the expenses incurred due to producing more than the reasonable quantity. Please note that it is the author's responsibility to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures (or tables) that have been previously published elsewhere. Authors must have permission from the copyright owner if they wish to include images that have been published in other non-open access journals. Permission shall be indicated in the figure legend, and the original source must be included in the reference list.

Figures should be submitted on separate pages and numbered sequentially in Arabic numerals, in order of appearance. To avoid issues that could compromise the Journal's layout, all submissions will need to comply with the following parameters: all graphics, photographs, photomicrographs, electron micrographs or radiographs, and illustrations should have a minimum resolution (300 dpi) and include a title and caption. The following file formats will be accepted: .tiff, .jpg, .xls, .xlsx, .eps, and .psd (to curve graphics, drawings, and diagrams).

TABLES

Tables should be consecutively numbered in the text using Arabic numerals. Each table should have a title and, if necessary, an explanatory legend. Charts and tables should be sent in their original source data files (e.g., Excel); they should not be converted to images. Do not create a table or a chart that does not fit on one page. Do not use graphic elements, text boxes, or tabs.

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

Abbreviations and acronyms must be defined at first use in the text. Abbreviations used in figures and tables should be expanded on below the figure or table.

ACKNOWLEDGMENTS

When necessary, write a brief acknowledgement thanking those who provided expertise.

Individuals whose contributions were significant, but not sufficient to constitute co-authorship, should be acknowledged in this section. The author should ensure that these individuals consent to being recognized in this manner.

FUNDING

Financial support for the study as well as scholarships should be acknowledged (including the agency and grant number).

DECLARATION OF AUTHOR CONTRIBUTION

This should be expressed at the end of the article. Individuals claiming authorship should, at minimum, meet these two criteria: a) active participation in the discussion of results and b) review and approval of the final version of the work.

REFERENCES

References must be compiled in strict accordance with the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, International Committee of Medical Journal Editors* (October 2007). All authors and works cited in the text must appear in the references and vice versa. The entries should be numbered consecutively in the same order in which they are cited in the text. Use Arabic numerals for citations and references. When a single work has six or fewer authors, list all the authors. If there are more than six authors, list the first six followed by 'et al.' The titles of journals should be abbreviated according to the list of journals in *Index Medicus*.

Examples:

Journal Articles: Caetano MBF, Albertoni WM, Caetano EB. Estudo anatômico das inserções distais do tendão extensor longo do polegar. *Acta Ortop Bras.* 2004;12(2):118-24.

Hong-Wan N, Ee-Chon T, Qing-Hang Z. Biomechanical effects of C2-C7 intersegmental stability due to laminectomy with unilateral and bilateral facetectomy. *Spine.* 2004;29(16):1737-45.

Books: Defino, HLA. *Lesões Traumáticas da coluna vertebral.* São Paulo: Bevilacqua; 2006.

Book Chapters: Tencer AF. Biomechanics of spinal trauma. In: Cotler JM, Simpson JM, An HS, Silveri CP, editors. *Surgery of spinal trauma.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 61-112.

Dissertations and Theses: Giglio CA. *Caracterização funcional e histológica de modelos experimentais de estudo do trauma raquimedular [tese].* Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2000.

Journal articles in electronic format: Author(s). Title of article. Abbreviated title of periodical [support]. Publication date [date accessed with the expression "Cited: "]; volume (number); pages initial-final [or approximate number of pages]. Electronic address with the expression "Available from:" Pavezi N, Flores D, Perez CB. Proposição de um conjunto de metadados para descrição de arquivos fotográficos considerando a Nobrade e a Sepiades. *Transinf.* [Internet]. 2009 [Cited: 2010 Nov 8];21(3):197-205. Available from: <http://revistas.puccampinas.edu.br/transinfo/search.php?op=search&query=metadados&limit>

CHECKLIST

The Journal strongly recommends the authors complete the required checklist depending on the type of article that is being submitted. The checklist is available at <http://www.equator-network.org>.

Randomized trials use guideline CONSORT

Observational studies use guideline STROBE

Systematic reviews, use guideline PRISMA

Study protocols use guideline SPIRIT

Diagnostic/prognostic studies use guideline STARD

Clinical practice guidelines use guideline AGREE

Qualitative research use guideline COREQ

Animal pre-clinical studies use guideline ARRIVE

Quality improvement studies use guideline SQUIRE

Economic evaluations use guideline CHEERS

CONFLICTS OF INTEREST

A conflict of interest occurs with respect to *The International Journal of Inflammatory Bowel Disease* when there is a divergence between the private interests of an individual member of the editorial organization and his or her professional obligations to the Journal.

Actual or potential conflicts of interest should be made public and accessible to the editorial staff and the readership of the Journal. Editors, reviewers, and editorial staff must disclose any relationship to an institution or investigator on any submissions that they are called on to review.

AUTHOR CONFLICT OF INTEREST/STUDY SUPPORT:

Authors submitting work for publication in the Journal, including those who write correspondence, are required to submit a Conflict of Interest Disclosure form. The Journal will not begin reviewing a submission for publication and will not permit a submission to be published unless and until said Disclosure is submitted. If there is no actual or potential conflict, the author must indicate such. On your title page, please include a section with the following headings: 1. Guarantor of the article: Identify the author who is accepting full responsibility for the conduct of the study. He or she must have had access to the data and have control over the decision to publish. 2. Specific author contributions: List the role played by each author, e.g., in planning and/or conducting the study, collecting and/or interpreting data, and/or drafting the manuscript. For each author, there should also be a statement that he or she has approved the final draft submitted. 3. Financial support: Disclose funding sources for the publication. If there was funding, this must be specifically stated. (Other types of assistance, such as non-financial assistance, may be acknowledged in the Acknowledgments section in the manuscript.) 4. Potential competing interests: List all potential conflicts.

Conflict of interest must be reproduced objectively when there are. Otherwise present the statement must be reproduced: "The authors declare no conflict of interest in this work".

The author may indicate the names of reviewers who have potential conflicts of interest in reviewing the manuscript

CONTACT INFORMATION

For all matters regarding manuscripts and peer review, please contact the *International Journal of Inflammatory Bowel Disease*: revistagediib@gmail.com

GEDIB



TORNE-SE SÓCIO



@gediib



@gediib_oficial



@gediib_oficial



GEDIB

GRUPO DE ESTUDOS DA
DOENÇA INFLAMATÓRIA DO BRASIL
www.gediib.org.br



- Portal
- Cursos Presenciais
- Cursos EAD
- Cartilhas
- Revista Científica
- Aplicativos
- Livros
- Eventos Presenciais



**SAVE
THE
DATE**

1ª SEMANA

BRASILEIRA DE DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

2º FÓRUM

LATINO AMERICANO DE
DOENÇAS INFLAMATÓRIAS
INTESTINAIS

3º CONGRESSO

BRASILEIRO DE DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

**26 a 29
de Março de 2020
Campinas, SP**



www.gediib.org.br



@gediib



@gediib_oficial



@gediib_oficial

O tratamento medicamentoso da doença inflamatória intestinal (DII) evoluiu consideravelmente ao longo dos anos. Nos anos 30-40, a sulfassalazina (SSZ), descoberta pela Dra. Nana Svartz, ilustre reumatologista, constituiu a base do tratamento da DII e, até hoje, é uma droga utilizada na retocolite ulcerativa (RCU). Nos anos 50, os elegantes trabalhos do grupo de Oxford, liderados pelo Prof. Truelove, colocaram os corticosteroides no cenário terapêutico da DII, reduzindo consideravelmente a mortalidade, em especial nos casos graves de RCU. Seguiram-se os imunossuppressores, a mesalazina (o princípio ativo da SSZ) e a budesonida, até chegarmos, no século 21, à era dos biológicos e pequenas moléculas para uso oral.

Diante de tão diversas opções terapêuticas, é fundamental estabelecermos estratégias e recomendações de tratamento, levando-se em conta a medicina baseada em evidência. É exatamente neste contexto que os guidelines, recomendações, diretrizes e consensos se inserem e representam uma relevante contribuição na abordagem terapêutica do paciente com DII. Vale a pena lembrar que as orientações medicamentosas constituem uma parte do tratamento do paciente com DII, e o médico deve atentar para o caráter multidisciplinar e holístico da abordagem terapêutica.

Neste número do *International Journal of Inflammatory Bowel Disease*, um grupo de experientes professores, em nome do GEDIIB (Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil), apresenta o Consenso sobre Tratamento Medicamentoso da Retocolite Ulcerativa. Esperamos que ele auxilie os colegas que lidam com a DII nas importantes e, por vezes, difíceis decisões a serem tomadas diante do paciente com retocolite ulcerativa.

Boa leitura e bom proveito.

Cordialmente,

Adérson Omar Mourão Cintra Damião
José Miguel Luz Parente
Editores

1. Introdução e conceitos gerais	12
1.1 Método de coleta de evidências	12
1.2 Objetivo	12
1.3 Introdução.....	12
1.4 Extensão e gravidade (atividade) da colite ulcerativa	13
1.5 Avaliação pré-tratamento.....	14
2. Tratamento com aminosalicilatos.....	17
2.1 Indução de remissão	17
2.2 Manutenção da remissão	19
2.3 Prevenção de neoplasia colorretal	20
3. Tratamento com corticosteroide	21
3.1 Indução de remissão	21
4. Tratamento com tiopurínicos	23
4.1 Indução de remissão	23
4.2. Manutenção da remissão	23
4.3 Eventos adversos	24
5. Tratamento com metotrexato	26
5.1. Indução de remissão	26
5. 2 Manutenção de remissão	26
6. Tratamento com inibidores da calcineurina.....	28
6.2. Ciclosporina.....	28
6.3. Tacrolimus.....	29
7. Tratamento com agentes biológicos.....	30
7.1 Indução de remissão	30
7.2 Manutenção da remissão.....	32
7.3 Golimumabe versus ifx versus adalimumabe <i>versus</i> vedolizumabe	33
8. Tratamento com inibidores de “Janus Kinase” (JAK).....	35
9. Tratamento com probióticos.....	37
9.1 Indução da remissão	37
9.2 Manutenção da remissão	38
9.3 Bolsite	38
10. Tratamento cirúrgico.....	39
10.1. Cirurgia de emergência	39
10.2 Cirurgia eletiva	39

DIRETRIZ SOBRE RETOCOLITE ULCERATIVA

Adérson Omar Mourão Cintra Damião¹, Andrea Vieira², Eduardo Garcia Vilela³, Fábio Vieira Teixeira⁴, Idblan Carvalho de Albuquerque⁵, José Miguel Luz Parente⁶, Júlio Maria Fonseca Chebli⁷, Orlando Ambrogini Junior⁸, Rogerio Saad-Hossne⁹ e Sender Jankiel Miszputen⁸ em nome do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB), Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG) e Sociedade Brasileira de Coloproctologia (SBPC).

1. Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.
2. Departamento de Gastroenterologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, SP, Brasil.
3. Departamento de Gastroenterologia da Universidade Federal de Minas Gerais, MG, Brasil.
4. GastroSaúde Clínica de Coloproctologia, Marília, SP, Brasil.
5. Departamento de Coloproctologia do Hospital Heliópolis, São Paulo, SP, Brasil.
6. Departamento de Gastroenterologia da Universidade Federal do Piauí, PI, Brasil.
7. Departamento de Gastroenterologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG, Brasil.
8. Departamento de Gastroenterologia da Universidade Federal de São Paulo, SP, Brasil.
9. Departamento de Cirurgia da Universidade do Estado de São Paulo, Botucatu, SP, Brasil.

Correspondência: Adérson Omar Mourão Cintra Damião. Grupo de Estudo de Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB) Av. Brg. Faria Lima, 2391 - Jardim Paulistano, São Paulo - SP, 01450-020. Brasil.

Conflitos de interesse: AOMCD — Apoio científico (congressos, eventos científicos): Takeda, Abbvie, Janssen; Palestrante/Painelista: Takeda, Abbvie, Janssen; Conselho consultivo: Takeda, Abbvie, Pfizer; Suporte de pesquisa (incluindo ensaios multicêntricos): Janssen; AV — Palestrante/Painelista: Janssen, UCB, Novartis, Abbvie, Takeda; EGV — Palestrante/Painelista: Abbvie, Ferring, Janssen, Takeda; Conselho consultivo: Ferring; TVF — Apoio científico (congressos, eventos científicos): Janssen, Abbvie, Takeda; Palestrante/Painelista: Janssen, Takeda; Conselho consultivo: Janssen; ICA — Apoio científico (congressos, eventos científicos): Abbvie, Janssen; Palestrante/Painelista: Janssen, UCB, Abbvie, Takeda; Conselho consultivo: Janssen; JMLP — Suporte Científico: Abbvie, Janssen, Takeda; Palestrante/Painelista: Abbvie, Janssen, Takeda, UCB; Conselho consultivo: Janssen, Takeda; Suporte de pesquisa (incluindo ensaios multicêntricos): Takeda; JMFC — Apoio Científico (congressos, eventos científicos): Takeda, Janssen; Palestrante/Painelista: Abbott, Abbvie, Janssen, Takeda; Conselho consultivo: Janssen, Abbvie; Suporte de pesquisa (incluindo ensaios multicêntricos): Janssen, Takeda; OAJr — Apoio científico (congressos, eventos científicos): Janssen, Takeda, Abbvie, Pfizer; Palestrante/Painelista: Takeda, Abbvie, UCB; Conselho consultivo: Janssen; RSH — Apoio científico (congressos, eventos científicos): Takeda, Abbvie, Janssen; Palestrante/Painelista: Janssen, Abbvie, Takeda, Novartis; Conselho consultivo: Pfizer, Abbvie, Janssen; SJM — Apoio científico (congressos, eventos científicos): Janssen, Takeda, Abbvie, Pfizer; Palestrante/Painelista: Takeda, Abbvie, UCB; Suporte de pesquisa (incluindo ensaios multicêntricos): Roche, Aché, Abbvie, Farmoquímica, Janssen.

1. INTRODUÇÃO E CONCEITOS GERAIS

1.1 MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS

Esta diretriz seguiu o padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências, 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. A MBE utiliza evidências científicas existentes e disponíveis no momento, com boa validade interna e externa, para a aplicação de seus resultados na prática clínica.^{1,2} (D)

As revisões sistemáticas são consideradas, atualmente, o nível I de evidências para qualquer questão clínica por sintetizarem sistematicamente informações sobre determinado tópico através de estudos primários (ensaios clínicos, estudos de coorte, casos-controle ou estudos transversais), utilizando uma metodologia reprodutível, além de integrar informações de efetividade, eficiência, eficácia e segurança.^{1,2} (D)

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o P corresponde ao

paciente ou população, I de intervenção ou indicador, C de comparação ou controle, e O de *outcome* (desfecho). A partir da pergunta estruturada, identificamos as palavras-chave ou descritores que irão constituir a base da busca da evidência nas diversas bases de dados disponíveis^{1,2}. (D) (Anexo I)

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.

1.2 OBJETIVO

O objetivo destas diretrizes é fornecer recomendações, que possam auxiliar na tomada de decisão terapêutica frente a pacientes com retocolite ulcerativa (RCU).

1.3 INTRODUÇÃO

Doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU) constituem as principais doenças inflamatórias intestinais

(DII) com etiologia ainda não totalmente esclarecida. DC e a RCU ocorrem a partir da interação de fatores genéticos, microbiota intestinal e imunorregulação de mucosa³⁻⁴.

A RCU acomete a mucosa – eventualmente a submucosa – do cólon e do reto, enquanto a DC pode ocorrer em qualquer parte do tubo digestivo, da boca ao ânus, com predileção pelas regiões ileal e ileocecal, agride toda a parede intestinal (inflamação transmural) e, na sua forma característica, gera reação granulomatosa não caseosa^{6,7}.

Manifestações extraintestinais ocorrem, em geral, entre 25 e 40% dos casos de DII (ex.: artralgia, artrite, sacroiliite, aftas orais, eritema nodoso, episclerite, pioderma gangrenoso)⁸, mas, esta frequência pode alcançar valores mais elevados em centros de referência e na dependência da definição de “manifestações extraintestinais”.

1.4 EXTENSÃO E GRAVIDADE (ATIVIDADE) DA RECOLITE ULCERATIVA

O quadro clínico da RCU depende da extensão da doença e da sua gravidade. A extensão da RCU, em geral, é avaliada pela colonoscopia (Tabela 1), e a gravidade ou atividade, por meio de avaliação clínica e laboratorial como no caso da classificação de Truelove & Witts (Tabela 2)⁸.

A RCU grave é considerada quando se tem seis ou mais evacuações com sangue por dia somadas a, pelo menos, uma das seguintes alterações: a) febre (>37,5 °C); b) taquicardia (>100 bpm); c) anemia (hemoglobina <10 g/dL); d) velocidade de hemossedimentação (VHS) >30 mm, 1ª hora; e) albumina <3,5 g/dL⁹.

A forma fulminante da RCU, por sua vez, é caracterizada por >10 evacuações diárias com sangue, febre, taquicardia, necessidade de transfusão de sangue, provas de atividade inflamatória bastante alteradas (ex.: VHS >30 mm, 1ª hora; proteína C reativa >30mg/L), com ou sem megacólon tóxico (dilatação colônica, geralmente do cólon transverso ≥5,5 cm) ou perfuração intestinal.¹⁰ Vale ressaltar que alguns autores não concordam com essa denominação “fulminante” uma vez que

Tabela 1. Classificação da retocolite ulcerativa (RCU) quanto à extensão anatômica da inflamação (avaliação colonoscópica); E=extensão⁸.

E1–proctite	Envolvimento limitado ao reto
E2–Colite esquerda	Envolvimento até a flexura esplênica
E3–Colite extensa	Envolvimento além da flexura esplênica, incluindo a pancolite

Tabela 2. Classificação da retocolite ulcerativa (RCU) quanto à gravidade do surto agudo (adaptado de Truelove & Witts)⁸.

	Leve	Moderado	Grave
1. Número de evacuações com sangue/dia	<4	≥4	≥6 e
2. Pulso (bpm)	<90 bpm	≤90	>90 ou
3. Temperatura (°C)	<37,5° C	≤37,8	>37,8 ou
4. Hemoglobina (g/dL)	>11,5 g/dL	≥10,5	<10,5 ou
5. VHS (mm/primeira hora)	<20 mm/h	≤30	>30 ou
6. PCR (mg/L)	Normal	≤30 mg/L	>30

VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C reativa.

foi utilizada nos anos 50 para definir um único quadro agudo de RCU que culminava com morte no primeiro ano de evolução. Tal situação, de fato, com a melhoria do tratamento dos surtos agudos de RCU, tornou-se exceção e não a regra. Assim, a tendência é a utilização da terminologia RCU grave somente^{8,11}.

Sistemas de pontuação têm sido utilizados para quantificar a atividade inflamatória na RCU.⁸ Um dos mais utilizados é o escore de Mayo (Tabela 3). O escore completo de Mayo (máximo de 12 pontos) inclui dados endoscópicos. O escore parcial de Mayo (máximo de 9 pontos) não leva em conta os achados endoscópicos. O escore endoscópico de Mayo (0 a 3) é muito utilizado na rotina de avaliação endoscópica dos pacientes. De acordo com o escore completo de Mayo, os escores 0–2, 3–5, 6–10 e >10 indicam doença em remissão (desde que não haja nenhum subescore doença leve, doença moderada e doença grave, respectivamente^{6,8,11,12}.

A intensidade do quadro clínico da RCU correlaciona-se com a extensão da doença, a saber^{6,8}:

a. Proctite: geralmente casos leves e moderados, sendo comum o sangramento retal, a presença de fezes com muco e pus, e o tenesmo. Em 80% dos casos há diarreia. Contudo, pode ocorrer constipação. A dor abdominal é geralmente em cólica, precedendo as evacuações e não totalmente aliviada com o esvaziamento colorretal. Os pacientes podem se queixar de urgência, incontinência e dor anorretal. As manifestações extraintestinais são menos frequentes.

b. RCU esquerda e pancolite (colite extensa ou universal): nesses casos, os pacientes geralmente apresentam formas moderadas ou graves da doença. Febre, astenia, perda de peso com anorexia são comuns. Há também diarreia com muco, pus, sangue e tenesmo, além da dor abdominal mais intensa que no caso de proctite. Formas muito graves, inclusive com megacólon tóxico e perfuração colônica, podem ocorrer.

Tabela 3. Escore de atividade inflamatória de Mayo.¹²

Frequência de evacuações	Aparência da mucosa à endoscopia
0. normal	0. Normal ou doença inativa
1. 1-2 evac./dia a mais que o normal	1. Doença leve (eritema, redução do padrão vascular, leve friabilidade)
2. 3-4 evac./dia a mais que o normal	2. Doença moderada (acentuado eritema, perda do padrão vascular, friabilidade, erosões)
3. ≥5 evac./dia a mais que o normal	3. Doença grave (sangramento espontâneo, ulcerações)
Sangramento retal	Avaliação da atividade da doença pelo médico
0. Nenhum	0. Normal
1. Sangue visível nas fezes menos da metade das vezes	1. Leve
2. Sangue visível nas fezes metade das vezes ou mais	2. Moderado
3. Evacuações somente com sangue	3. Grave

1.5 AVALIAÇÃO PRÉ-TRATAMENTO

Antes de iniciar o tratamento da RCU é recomendável, sempre que possível, obter os dados relacionados à atividade e à extensão da doença. A correta avaliação dos pacientes servirá de orientação para a melhor abordagem terapêutica a ser instituída em cada caso^{6,8,11}.

a. A avaliação do grau de atividade da doença (leve, moderada, grave) deve levar em conta os dados clínicos,

laboratoriais (ex.: VHS, proteína C reativa, calprotectina fecal) e endoscópicos (Mayo 0, 1, 2 ou 3);

b. A extensão do processo inflamatório deve ser, preferencialmente, avaliada por meio da colonoscopia. A realização da colonoscopia visando estadiar a sua extensão, no cenário clínico de doença grave, deve ser avaliada com muito cuidado frente ao risco de perfuração associado ao procedimento. Nesses casos, recomenda-se uma retossigmoidoscopia, sem inflar muito ar^{8,11}.

REFERÊNCIAS

1. Nobre MR, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte I - Questões clínicas bem construídas. *Rev Assoc Med Bras.* 2003; 49(4):445-9.
2. Bernardo WM, Nobre MR, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte II - Questões clínicas bem construídas. *Rev Assoc Med Bras.* 2004; 50(1):104-8.
3. Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, et al. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53: 379-89.
4. de Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14: 739-49.
5. de Souza HSP, Fiocchi C. Network medicine: a mandatory next step for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:671-9.
6. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017;389:1756-70.
7. Torres J, Mehandru S, Colombel JF et al. Crohn's disease. *Lancet.* 2017; 389:1741-55.
8. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohn's Colitis.* 2017;11:649-70.
9. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut.* 1986;27:1210-2.
10. Daperno M, Sostegni R, Rocca R et al. Review article: medical treatment of severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16 Suppl 4:7-12.
11. Dignass A, Eliakim R, Magro F et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis.* 2012;6:965-90.
12. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis: a randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317:1625-9.

ANEXO I

1. DÚVIDAS CLÍNICAS

- Qual o papel (eficácia e segurança) dos aminossalicilatos no tratamento da retocolite ulcerativa?
- Qual o papel (danos e benefícios) dos corticosteroides no tratamento da retocolite ulcerativa?
- Qual o papel (dano e benefício) das tiopurinas no tratamento da retocolite ulcerativa?
- Qual o papel (dano e benefício) do metotrexato no tratamento da retocolite ulcerativa?
- Os inibidores de calcineurina (ciclosporina e tacrolimus) são eficazes e seguros no tratamento da retocolite ulcerativa?
- Os medicamentos biológicos são eficazes e seguros no tratamento da retocolite ulcerativa?
- Os probióticos são eficazes e seguros no tratamento da retocolite ulcerativa?
- Quando o tratamento cirúrgico é eficaz e seguro na retocolite ulcerativa?

2. PERGUNTA ESTRUTURADA

P: Retocolite ulcerativa
I: Intervenção ou indicador
C: _____
O: Benefício ou dano

3. ESTRATÉGIA DE BUSCA DE EVIDÊNCIAS

A partir da pergunta estruturada, identificamos as palavras-chave ou descritores que irão constituir a base da busca da evidência nas diversas bases de dados disponíveis.

a. Aminossalicilatos

#1 - Inflammatory Bowel Diseases OR Ulcerative colitis #2 - Crohn Disease #3 - Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal OR Sulphasalazine OR Sulfasalazine AND Aminosalicic Acid* OR Mesalazine OR Mesalamine OR 5-aminosalicylic acid OR 5-aminosalicylate OR Olsalazine OR Balsalazide #4 - Therapy/narrow[filter] OR Prognosis/narrow [filter] OR Comparative study OR Comparative studies

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 AND #3 = 517
((Inflammatory Bowel Diseases OR Colitis, Ulcerative) NOT (Crohn Disease)) AND (Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal OR Sulphasalazine OR Sulfasalazine) AND (Aminosalicic Acid* OR Mesalazine OR Mesalamine OR 5-aminosalicylic acid OR 5-aminosalicylate OR Olsalazine OR Balsalazide) AND (Therapy/narrow[filter] OR Prognosis/narrow [filter] OR Comparative study OR Comparative studies)

b. Corticosteroides

#1 - ((Inflammatory Bowel Diseases) OR (Colitis, Ulcerative)) NOT Crohn Disease #2 - Adrenal Cortex Hormones OR Steroids OR Cortisone OR Hydrocortisone OR Prednisone OR Prednisolone OR Methylprednisolone OR Budesonide #3 - Therapy/Narrow[filter] OR Prognosis/Narrow[filter] OR systematic[sb]

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 AND #3 = 534
((Inflammatory Bowel Diseases OR Colitis, Ulcerative) NOT (Crohn Disease)) AND (Adrenal Cortex Hormones OR Steroids OR Cortisone OR Hydrocortisone OR Prednisone OR Prednisolone OR Methylprednisolone OR Dexamethasone OR Budesonide) AND (Therapy/Narrow[filter] OR Prognosis/Narrow[filter] OR systematic[sb])

c. Tiopurinas

#1 - Inflammatory Bowel Diseases OR Colitis, Ulcerative #2 - Antimetabolite* OR Immunosuppressive Agents OR 6-Mercaptopurine OR 6-MP OR Azathioprine OR AZA #3 - Therapy/Narrow[filter] OR Prognosis/Narrow[filter] OR systematic[sb]

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 AND #3 = 930
(Inflammatory Bowel Diseases OR Colitis, Ulcerative) AND ((Antimetabolite* OR Immunosuppressive Agents OR 6-Mercaptopurine

OR 6-MP OR Azathioprine OR AZA) AND (Therapy/Narrow[filter] OR Prognosis/Narrow[filter] OR systematic[sb])

d. metotrexato

#1 - Inflammatory Bowel Diseases OR Ulcerative colitis #2 - Immunosuppressive Agents OR Methotrexate #3 - Therapy/narrow[filter] OR Prognosis/narrow [filter] OR Comparative study OR Comparative studies

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 AND #3 = 856
(Inflammatory Bowel Diseases OR Ulcerative colitis) AND (Immunosuppressive Agents OR Methotrexate) AND (Therapy/narrow [filter] OR Prognosis/narrow [filter] OR Comparative study OR Comparative studies)

e. Calcineurina (ciclosporina e tacrolimus)

#1 - ((Inflammatory Bowel Diseases) OR (Ulcerative colitis)) #2 - (Immunosuppressive Agents OR Calcineurin OR Calcineurin Inhibitors OR Cyclosporine OR ciclosporin OR Tacrolimus OR FK506 OR FK-506) #3 - (Therapy/narrow[filter] OR Prognosis/narrow [filter] OR Comparative study OR Comparative studies)

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 AND #3 = 89
(Inflammatory Bowel Diseases OR Ulcerative colitis) AND (Immunosuppressive Agents OR Calcineurin OR Calcineurin Inhibitors OR Cyclosporine OR ciclosporin OR Tacrolimus OR FK506 OR FK-506) AND (Therapy/narrow[filter] OR Prognosis/narrow [filter] OR Comparative study OR Comparative studies)

f. Produtos biológicos

#1 - (((Inflammatory Bowel Diseases) OR (Colitis, Ulcerative)) NOT (Crohn Disease)) #2 - (Antibodies, Monoclonal OR Antibodies, Monoclonal, Humanized OR Tumor Necrosis Factor-alpha OR anti-TNF OR Infliximab OR Adalimumab OR Golimumab OR Vedolizumab OR Integrins) #3 - Random*

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 AND #3 = 310
((Inflammatory Bowel Diseases OR Colitis, Ulcerative) NOT (Crohn Disease)) AND (Antibodies, Monoclonal OR Antibodies, Monoclonal, Humanized OR Tumor Necrosis Factor-alpha OR anti-TNF OR Infliximab OR Adalimumab OR Golimumab OR Vedolizumab OR Integrins) AND Random*

g. Probióticos, prebióticos e simbióticos

#1 - (Inflammatory Bowel Diseases OR Colitis, Ulcerative) #2 - (Probiotic* OR Microbiota OR Prebiotic* OR Synbiotic*) #3 - Random*

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 AND #3 = 239
(Inflammatory Bowel Diseases OR Colitis, Ulcerative) AND (Probiotic* OR Microbiota OR Prebiotic* OR Synbiotic*) AND Random*

h. Tratamento cirúrgico

#1 - (Inflammatory Bowel Diseases OR Colitis, Ulcerative) #2 - (Surgery OR Colectomy OR Proctocolectomy OR Ileostomy OR Ileoproctostomy OR Ileal pouch-anal anastomosis) #3 - (Therapy/Narrow[filter] OR Prognosis/Narrow[filter])

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 AND #3 = 2028
((Inflammatory Bowel Diseases OR Colitis, Ulcerative) AND (Surgery OR Colectomy OR Proctocolectomy OR Ileostomy OR Ileoproctostomy OR Ileal pouch-anal anastomosis) AND (Therapy/Narrow[filter] OR Prognosis/Narrow[filter]))

4. TRABALHOS RECUPERADOS

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

ANEXO I

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS TRABALHOS SELECIONADOS

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

5.1 De acordo com 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 metanálises foram utilizadas com o princípio de recuperação de referências que porventura haviam sido perdidas em um primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Foram incluídas revisões sistemáticas com metanálise e ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs). A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando a ferramenta "A MeaSurement Tool to Assess Reviews" (AMSTAR)¹ para as RSs e instrumentos (escores) e JADAD² e GRADE³ discriminatórios para os ECRs.

5.2 Idioma

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

5.3 De acordo com a publicação

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

6. MÉTODO DE AVALIAÇÃO CRÍTICA

A AMSTAR¹ foi utilizada para avaliar a qualidade das revisões sistemáticas. Essa ferramenta fornece uma classificação de qualidade

Tabela 1. Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados.

Dados do estudo	Cálculo da amostra
Referência, Desenho do estudo, JADAD ² , força da evidência	Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes	Pacientes
Crítérios de inclusão e exclusão	Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização	Seguimento dos pacientes
Descrição e alocação vendada	Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento	Análise
Intervenção, controle e cegamento	Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados	Resultado
Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

Tabela 2. Roteiro de avaliação crítica dos estudos de coorte.

Representatividade 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)	Comparabilidade 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
----------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------	--------------------------------------	------------------------------------------------	-----------------------------

REFERÊNCIAS

- Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62:1013-20. PMID: 19230606 (http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php)
- 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.
- Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
- 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.
- 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.

global em uma escala de 0 a 11, onde 11 representa uma revisão da mais alta qualidade. Foram determinadas categorias de qualidade, como se segue: baixa (pontuação de 0 a 3), média (pontuação de 4 a 7) e alta (pontuação de 8 a 11). RSs de baixa e média qualidade foram excluídas.

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 checklist apropriado de avaliação crítica (Tabela 1). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD², considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), como consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE³ (evidência forte ou moderada).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randomizado), esta era submetida a um checklist apropriado de avaliação crítica (Tabela 2), permitindo a classificação do estudo de acordo com o escore NEW CASTLE Ottawa SCALE⁴, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

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 3).

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 Oxford⁵, e da utilização do sistema GRADE³.

Tabela 3. Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo.

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

2. TRATAMENTO COM AMINOSSALICILATOS

INTRODUÇÃO

Dentro do grupo dos aminossalicilatos, incluímos a sulfasalazina (SSZ) e os compostos do ácido 5-aminossalicílico (5-ASA, mesalamina ou mesalazina)¹⁻³. Quando ingerida, a SSZ é desdobrada, no íleo distal e cólon, por ação bacteriana, em sulfapiridina (grandemente absorvida) e 5-ASA (pouco absorvido), sendo este último o princípio ativo do medicamento, agindo de forma tópica¹. O 5-ASA difere do ácido salicílico (aspirina) pela adição de um grupo amino na posição 5 (meta). Esta modificação molecular confere ao 5-ASA propriedades diferentes das observadas em outros salicilatos como a aspirina. Assim, ao contrário dos outros salicilatos, que bloqueiam exclusivamente a síntese de prostaglandinas por inibição das enzimas cicloxigenases 1 e 2, os 5-aminossalicilatos modulam a síntese de prostaglandinas e prostaciclina a partir do ácido araquidônico, podendo inibir (altas concentrações) ou aumentar (baixas concentrações) a sua produção⁴. Além disso, os 5-aminossalicilatos inibem a via 5-lipoxigenase bloqueando a produção de leucotrienos (ex., leucotrieno-B4), potentes agentes pró-inflamatórios relacionados à quimiotaxia dos neutrófilos⁴⁻⁶. O 5-ASA também age como antioxidante e é um potente assimilador de radicais livres.⁷ Uma das descobertas mais importantes relacionadas ao mecanismo de ação do 5-ASA na RCU, tem a ver com sua capacidade de ativar o PPAR- γ (*gamma-form of peroxisome proliferator-activated receptor*)⁷⁻¹². O receptor PPAR- γ é um importante membro da superfamília de receptores nucleares envolvidos em vários processos biológicos⁸⁻¹². Está presente em grandes quantidades nas células epiteliais colônicas e, em menor grau, em macrófagos, células dendríticas e linfócitos⁸⁻¹². O PPAR- γ é um receptor nuclear controlador da expressão de genes reguladores relacionados com metabolismo lipídico, sensibilidade à insulina, inflamação, proliferação, diferenciação e apoptose celular⁸⁻¹². Sua ativação promove a redução de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-2, IL-6 e TNF- α , além da inibição da via NF- κ B, outro importante agente nuclear regulador da expressão de genes relacionados à resposta imune no intestino¹². Portanto, a ativação do PPAR- γ exerce um efeito direto anti-inflamatório na mucosa colônica.

O fato do 5-ASA ser o elemento ativo da SSZ, aliado à alta frequência de efeitos colaterais (13-60%, com necessidade de interrupção em 2-22% dos casos) observada com o uso da SSZ, particularmente com doses superiores a 4g/dia e em virtude da excessiva absorção da sulfapiridina^{4,13,14}, levaram ao desenvolvimento dos novos derivados salicílicos. Assim, a partir dos anos 80, várias formulações de mesalazina foram desenvolvidas, desprovidas de sulfapiridina¹⁵⁻¹⁸. A ideia central era proteger o 5-ASA da sua total liberação, absorção e metabolização no delgado proximal e fazer com que doses terapêuticas de 5-ASA, o princípio ativo da SSZ, atingissem as porções mais distais do trato gastrointestinal (TGI)^{1-3,8}. Quatro estratégias foram então desenvolvidas^{1-4,8,18}.

a) Cobertura do 5-ASA com resinas acrílicas que se dissolvem e liberam o 5-ASA em um determinado pH: Duas resinas têm sido mais usadas: o Eudragit-S (ex.: Mesacol[®], etc.), que promove a liberação da mesalamina quando o pH é >7 (íleo terminal e cólon), e o Eudragit-L (Claversal[®], Salofalk[®]) que o faz em pH >5,6-6,0 (jejuno, íleo e cólon).

b) Mesalazina sob forma de microgrânulos cobertos individualmente com uma membrana semipermeável de etilcelulose e contidos em uma cápsula (ex.: Pentasa[®]); A liberação do 5-ASA ocorre ao longo de todo o TGI e é tempo e pH-dependente (maior liberação quanto maior for o pH).

(c) Substituição da sulfapiridina, responsável em grande parte pelos efeitos colaterais da SSZ, por exemplo, pela 4-aminobenzoil- β -alanina, um transportador inerte (balsalazida), ou pela 4-aminobenzoilglicina (ipsalazida), ou ainda por outra molécula de 5-ASA (olsalazina ou azodissalicilato dissódico), constituindo um dímero: A liberação, como no caso da SSZ, depende do rompimento da ligação de nitrogênio pelas bactérias intestinais^{1,15-18}. Um detalhe importante é que a olsalazina provoca diarreia líquida em até 17-19% dos casos¹⁶. Tal efeito é dose-dependente e ocorre mais nos pacientes com RCU extensa (pancolite). A olsalazina, reconhecidamente, reduz a absorção de água e sódio no íleo e cólon.¹⁶ Esta observação é fundamental na comparação dos resultados dos vários estudos com 5-ASA em que a inclusão ou retirada dos trabalhos com olsalazina modifica as conclusões finais¹⁹.

d) Mesalazina recoberta por resina acrílica Eudragit-S e contida em uma matriz (MMX = *Multi Matrix System*) que se desintegra paulatinamente em 24 horas ao longo de todo o cólon³.

No Brasil, somente são comercializados produtos envolvendo o Eudragit-S (ex.: Mesacol[®]), microgrânulos (ex.: Pentasa[®]) e tecnologia MMX (ex.: Mesacol[®] MMX). Formulações com maior conteúdo de mesalazina estão disponíveis, o que permite a utilização da medicação em uma só tomada diária, favorecendo a aderência dos pacientes ao tratamento^{3,7,20-22}.

No tratamento da retocolite ulcerativa (RCU), podemos identificar agentes indutores de resposta e remissão clínica (agentes de indução) assim como aqueles usados para manter a remissão clínica (agentes de manutenção), embora muitos desses medicamentos possam ser utilizados para ambas as situações.

2.1 INDUÇÃO DE REMISSÃO

Recomendações

A terapia de primeira linha para colite esquerda com atividade leve-moderada é a combinação de mesalazina oral e tópica. Dosagem diária superior a 2 g/dia é eficaz e segura na indução da remissão em pacientes com retocolite ulcerativa de leve a moderada. Pacientes com doença de atividade moderada podem se beneficiar com dose inicial igual ou superior a 4 g/dia. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

Na colite distal (margem distal menor que 60 cm da borda anal), o uso do 5-ASA por via retal (supositórios de

500 mg/dia e 1000 mg/dia no caso de proctite ou enema de 1–3 g/dia nas formas de colite distal) é superior ao de corticosteroide por via retal na indução da melhora sintomática e da remissão. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

Não há diferença ao se comparar dose única diária com esquema convencional na falha da indução da remissão e na taxa de eventos adversos. Não há diferença na falha de indução da remissão nem em eventos adversos, comparando as várias formulações de 5-ASA. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

O uso de 5-ASA (mesalazina) se comparado ao da sulfasalazina não tem diferença significativa quanto à falha de indução de remissão global ou clínica. Porém, a mesalazina associa-se a menos eventos adversos. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

2.1.1 Colite distal

Em pacientes com colite distal, a terapia tópica é o tratamento preferencial²³⁻²⁵. Estudo incluindo 38 ensaios clínicos randomizados (ECR) comparou o uso de derivados de 5-ASA retal (supositório, enema ou sob forma de espuma) com placebo ou outra terapia ativa, em pacientes maiores de 12 anos e com doença leve a moderada, apresentando margem distal da doença menor que 60 cm da borda anal ou distal à flexura esplênica. Verificou-se superioridade dessa terapia em relação ao placebo na indução de remissão sintomática, endoscópica e histológica. O *pooled odds ratio* (POR) para remissão sintomática foi de 8,3 (8 estudos, IC95% 4,28 a 16,12; $p < 0,00001$; NNT=2–4), para remissão endoscópica 5,3 (7 estudos, IC95% 3,15 a 8,92; $p < 0,00001$) e remissão histológica de 6,3 (5 estudos, IC95% 2,74 a 14,40; $p < 0,0001$). O uso de 5-ASA por via retal foi superior ao do corticosteroide por via retal na indução da melhora sintomática e da remissão, com um POR de 1,56 (6 estudos, IC95% 1,15 a 2,11; $p=0,004$; NNT=7–31) e 1,65 (6 estudos, IC95% 1,11 a 2,45; $p=0,01$; NNT=5–45), respectivamente²³ (A), resultados estes confirmados em outro estudo²⁴ (A).

2.1.2 Proctite

Na terapia da proctite leve-moderada, os supositórios são mais adequados, por atingirem melhor o alvo da inflamação (apenas 40% dos *foam* enemas e 10% dos enemas líquidos podem ser detectados no reto após 4 horas)²⁶ (B).

O uso de supositórios em comparação com a mesalazina oral mostra uma melhora, em média, significativamente maior na pontuação do índice de atividade da doença ($p < 0,001$) e na taxa de remissão histológica ($p < 0,01$) em pacientes com proctite (≤ 15 cm da borda anal), sem diferença significativa nos eventos adversos, em uma análise de duas e quatro semanas de tratamento^{27,28} (A). Em pacientes com proctite, mesalazina Eudragit-S oral, nas doses de 2,4 g/dia e 3,6 g/dia, foi superior à mesalazina microgrânulos oral na dose de 2,25 g/dia, no sentido de

reduzir um índice de atividade da RCU que inclui aspecto endoscópico (“UC-DAI”)²⁹ (A).

Em pacientes com RCU distal (pelo menos 5 cm acima da borda anal e < 50 cm), a combinação de mesalazina por via oral e retal produz um alívio mais precoce e mais completo do sangramento retal do que a terapia oral ou retal isolada³⁰ (A).

Em metanálise incluindo 12 ECRs (761 pacientes), os autores compararam 5-ASA oral *versus* tópico (enema ou supositório) ou a associação oral e tópica de 5-ASA em pacientes adultos com RCU leve-moderada. Não houve diferença significativa comparando o uso oral *versus* o uso tópico, na remissão da RCU ativa (4 estudos — 214 pacientes), resultado este limitado por alta heterogeneidade estatística ($I^2=64\%$). A associação do derivado de 5-ASA via oral e tópica comparado ao uso do derivado de 5-ASA apenas oral reduziu o risco na taxa de falha na indução da remissão (RR=0,65; IC95% 0,47 a 0,91; NNT=5) entre 3–8 semanas, em pacientes com RCU ativa (4 estudos — 322 pacientes), sem mostrar diferença na incidência de eventos adversos (RR=0,77, IC95% 0,55–1,09)³¹ (A).

2.1.3 Retocolite ulcerativa esquerda

A maioria dos estudos inclui pacientes com RCU leve a moderada, existindo evidências claras da eficácia do uso da mesalazina tanto oral quanto tópica, na retocolite ulcerativa esquerda, quando comparada ao uso de placebo^{23,32} (A).

A terapia de primeira linha para RCU esquerda ativa leve-moderada é a combinação de mesalazina oral e tópica^{25,30} (A).

Revisão sistemática, incluindo 48 ECRs, com duração mínima de tratamento de 4 semanas, avaliou o uso de 5-ASA oral na indução da remissão em 7.776 adultos com RCU ativa leve-moderada. Na comparação do uso oral de 5-ASA com placebo, o derivado de 5-ASA reduz a taxa de falha na indução da remissão global ou clínica como observado na análise de 8 ensaios clínicos, compostos pelo número total de 1.843 pacientes (RR=0,86; IC95% 0,81 a 0,91; NNT=7–13). Houve significância estatística apenas para derivados de 5-ASA na dose ≥ 2 g/dia, confirmando o resultado do estudo anterior (RR=0,91; IC95% 0,85 a 0,98). Não houve diferença em eventos adversos na análise de 6 ensaios clínicos (N=916 pacientes)³² (A). Comparando o uso de derivado de 5-ASA com o de sulfasalazina, não houve diferença na taxa de falha de indução de remissão global ou clínica (RR=0,9; IC95% 0,77 a 1,04) ao se analisar 8 ensaios clínicos (N=526 pacientes). Porém, o uso do derivado de 5-ASA está associado a uma redução de eventos adversos (11 estudos, RR=0,48; IC95% 0,37 a 0,63; NNT=6–10)³² (A). Não se encontrou diferença com significância estatística ao se comparar o uso diário em uma única tomada de mesalazina com o uso em mais de uma tomada diária (uso convencional) na taxa de falha da indução da remissão global e clínica (3 estudos, 738 pacientes) e na taxa de falha de adesão ao regime de tratamento (2 estudos, 358 pacientes). Essa comparação também não mostrou diferenças quanto aos efeitos adversos³² (A). No entanto, as preferências dos pacientes tendem a favorecer mesalazina uma vez ao dia.

Em um estudo randomizado com pacientes com retocolite ulcerativa ativa comparando o uso de mesalazina uma vez ao dia *versus* três vezes ao dia, a grande maioria dos pacientes (313/380, 82%) preferiu um regime de tratamento uma vez ao dia²². Apenas 2% preferiram o regime de tratamento três vezes ao dia e 14% não tinham preferência. Não havia dados disponíveis²² para 6 pacientes (2%). Não foi encontrada diferença, com significância estatística, na falha de indução da remissão global e clínica (11 estudos, 1.968 pacientes), assim como em eventos adversos, comparando as várias formulações de 5-ASA oral³³ (A).

A dosagem entre 2–3 g/dia de mesalazina mostrou ser segura e eficaz para pacientes com RCU com atividade de leve-moderada³² (A). Pacientes com doença de atividade moderada podem se beneficiar de uma dose inicial ≥ 4 g/dia³³ (A).

2.2 MANUTENÇÃO DA REMISSÃO

Recomendações

A sulfassalazina é superior ao 5-ASA na manutenção da remissão. No entanto, excluindo-se os trabalhos com a olsalazina — não disponível no Brasil — e incluindo-se somente os trabalhos com avaliação de 12 meses, a sulfassalazina é tão eficaz quanto o 5-ASA. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

Não há diferença na eficácia ou aderência ao tratamento entre uma tomada (dose total única) diária ou esquema convencional de 5-ASA. No entanto, os pacientes, na maioria das vezes, preferem regimes de dosagem que exigem o uso de medicamentos menos vezes por dia. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

Na comparação das várias formulações de 5-ASA oral, não há diferença na taxa de recidiva e no número de eventos adversos. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

Doses superiores ou iguais a 2 g/dia de derivados de 5-ASA na prevenção de recidiva em pacientes com RCU quiescente são mais eficazes que doses inferiores a 2,0 g/dia. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

Revisão sistemática com 38 ECRs, em um tempo mínimo de tratamento de 6 meses, avaliou o uso de derivados de 5-ASA oral em pacientes com RCU de leve a moderada, em remissão (quiescente) (N=8.127 pacientes). O desfecho primário foi a falha na manutenção de remissão clínica ou endoscópica¹⁹. Na comparação com placebo, o derivado de 5-ASA reduziu a taxa de recidiva (7 estudos com um total de 1.298 pacientes, RR=0,69; IC95% 0,62 a 0,77; NNT=5–8). Não houve diferença significativa quanto aos eventos adversos na análise de quatro estudos (N=875 pacientes). Comparando com o uso de sulfassalazina, o 5-ASA oral aumentou a taxa de recidiva na análise de 12 estudos, alguns de alta qualidade, mas com resultados heterogêneos (N=1.655 pacientes) (RR=1,14; IC95% 1,03 a 1,27; NNT=8–77). Quando a análise se limitou aos estudos com

desfechos em 12 meses (8 estudos), não houve diferença estatística significativa entre a sulfassalazina e o 5-ASA (RR=1,10; IC95% 0,98 a 1,23). Da mesma forma, quando a análise se restringiu aos 7 estudos em que não se utilizou a olsalazina (efeito adverso de diarreia importante), não houve diferença estatística significativa entre a sulfassalazina e o 5-ASA¹⁹ (A). Não houve diferença quanto aos eventos adversos na análise de 7 estudos (N=1.138 pacientes). Na comparação de uma tomada única diária *versus* a tomada convencional, não foi observada diferença significativa em vários parâmetros, a saber: na taxa de recidiva em 6 meses, em análise de três estudos com 1.871 pacientes (incluindo um ECR de alta qualidade); na taxa de recidiva em 12 meses (7 ECRs, 2.826 pacientes) e na não aderência ao esquema terapêutico (7 ECRs, 1.825 pacientes; resultado limitado pela alta heterogeneidade)¹⁹ (A). No entanto, como foi o caso na RCU²² ativa, quando questionados sobre sua preferência, os pacientes preferiram regimes de dosagem que exigiam tomar medicação menos vezes por dia (por exemplo, uma vez ao dia)^{34–36} (A). Essa discrepância reforça a natureza complicada e multifatorial da adesão^{21,37}. A adesão à medicação em ensaios clínicos é geralmente maior do que na prática clínica, uma vez que os participantes são geralmente os mais propensos a colaborar e a aderir aos esquemas terapêuticos³⁷. Além disso, a adesão é continuamente reforçada durante o processo de ensaio clínico. Assim, pode ser difícil detectar diferenças na adesão entre regimes de dose única diária e de múltiplas doses nesse cenário³⁷. Pesquisas futuras devem reavaliar os determinantes da adesão em estudos comunitários de larga escala, levando em conta não apenas os regimes de medicação, mas também outros possíveis componentes da adesão, como relacionamento médico-paciente, comunicação aberta e concordância mútua quanto ao valor do tratamento, entre outros^{21,35,37}. Comparando várias formulações de 5-ASA oral, não foi observada diferença significativa na taxa de recidiva em 12 meses (5 ECRs, 457 pacientes) e nem no número de eventos adversos (4 estudos, 365 pacientes)¹⁹ (A).

Revisão sistemática que avaliou dose de 5-ASA (7 ECRs, 1.534 pacientes) na prevenção de recidiva em pacientes com RCU em remissão (quiescente), mostrou que doses $\geq 2,0$ g/dia foram mais eficazes que $< 2,0$ g/dia (RR=0,79; IC95% 0,64 a 0,97; NNT=5–33)³² (A).

Outra revisão sistemática incluindo 9 ECRs, com limitações metodológicas, avaliou o uso do 5-ASA por via retal em 484 pacientes com RCU distal em remissão. O uso do 5-ASA por via retal comparado com placebo está associado a melhor taxa de manutenção da remissão clínica até 12 meses, na análise de 4 estudos (N=301 pacientes) (RR=2,22; IC95% 1,26 a 3,9; NNT=2–13). Não houve diferença significativa no número de eventos adversos (2 estudos, 160 pacientes), sendo os mais frequentes irritação anal e dor abdominal. Comparando o uso de 5-ASA por via retal com o de 5-ASA oral,

não houve diferença com significância estatística na remissão clínica (2 estudos, 69 pacientes) ou endoscópica (2 estudos, 91 pacientes)³⁸ (A). Uma segunda RS, porém, mostra que o uso de 5-ASA tópico intermitente foi superior ao 5-ASA oral (3 estudos, 129 pacientes), com redução na taxa de recidiva em pacientes com RCU quiescente (RR=0,64, IC95% 0,43 a 0,95; NNT=4)³¹ (A).

Comparando diferentes doses, não foi encontrada diferença com significância estatística entre o uso de enema 4 g/dia *versus* 2 g/dia (1 estudo, 29 pacientes) ou supositório 1 g/dia *versus* 500 mg/dia (1 estudo, 76 pacientes)³⁸ (A).

REFERÊNCIAS

- Klotz U. Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine, its metabolites and other prodrugs of 5-aminosalicylic acid. *Clin Pharmacokinet*. 1985;10:285-302.
- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389:1756-70.
- Ng SC, Kamm MA. Review article: new drugs formulations, chemical entities and therapeutic approaches for the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:815-29.
- Mahadevan U, Sandborn WJ. Clinical pharmacology of inflammatory bowel disease therapy. In: Sartor RB, Sandborn WJ, ed. *Kirsner's Inflammatory Bowel Diseases*, 6th edition. Philadelphia, Saunders, 2004. p. 484-502.
- Greenfield SM, Punched NA, Teare JP, Thompson RPH. Review article: the mode of action of the aminosalicylates in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1993;7:369-83.
- MacDermott RP. Progress in understanding the mechanisms of action of 5-aminosalicylic acid. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3343-5.
- Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31: 202-9.
- Desreumaux P, Ghosh S. Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid – new evidence. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24 (Suppl. 1):2-9.
- Dubuquoy L, Rousseaux C, Thuru X, Peyrin-Biroulet L, Romano O, Chavatte P, et al. PPAR γ as a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2006; 55:1341-9.
- Stolfi C, De Simone V, Pallone F, Monteleone G. Mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and mesalazine in the chemoprevention of colorectal cancer. *Int J Mol Sci*. 2013;14:17972-85.
- Wang N, Kong R, Luo H, Xu X, Lu J. Peroxisome proliferator-activated receptors associated with nonalcoholic fatty liver disease. *PPAR Res*. 2017; 2017:6561701.
- Kong R, Luo H, Wang N, Li J, Xu S, Chen K, et al. Portulaca extract attenuates development of dextran sulfate sodium induced colitis in mice through activation of PPAR γ . *PPAR Res*. 2018;2018:6079101.
- Di Paolo MC, Paoluzi AO, Pica R, Iacopini F, Crispino P, Rivera M, et al. Sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid in long-term treatment of ulcerative colitis: report on tolerance and side-effects. *Dig Liver Dis*. 2001;33:563-9.
- Loftus Jr EV, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:179-89.
- Chan RP, Pope DJ, Gilbert AB, Sacra PJ, Baron JH, Lennard-Jones JE. Studies of two novel sulfasalazine analogs, ipsalazide and balsalazide. *Dig Dis Sci*. 1983;83:609-15.
- Wadworth AN, Fitton A. Olsalazine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in inflammatory bowel disease. *Drugs*. 1991;41:647-64.
- Dhaneshwar SS. Colon-specific prodrugs of 4-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:3564-71.
- Abraham BP, Ahmed T, Ali T. Inflammatory bowel disease: pathophysiology and current therapeutic approaches. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:115-46.
- Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD000544.
- Jackson CA, Clatworthy J, Robinson A, Horne R. Factors associated with non-adherence to oral medication for inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:529-39.
- Kane SV, Robinson A. Review article: understanding adherence to medication in ulcerative colitis – innovative thinking and evolving concepts. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:1051-8.
- Kruis W, Kiudelis G, Rác I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized, non-inferiority trial. *Gut*. 2009;58:233-40.
- Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD004115.
- Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 1997;40:775-81.
- Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(10):979-94.
- van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, Tuynman HA, Sindram JW. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(3):327-32.
- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ferretti M, Brignola C, Miglioli M, et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(1):93-7.
- Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, Ota A, Nakamura S, Hibi T. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation – a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(3):264-73.
- Ito H, Iida M, Matsumoto T, Suzuki Y, Sasaki H, Yoshida T, et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the induction of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(9):1567-74.
- Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(10):1867-71.
- Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Feb; 107(2):167-76; author reply 177.
- Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr; 106(4):601-16.
- Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10: CD000543.
- Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, Mross M, Vinter-Jensen L, Börner N, et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 762-9.
- Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, Leighton JA, Mahadevan U, Marion JE, et al. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2010; 138: 1286-96.
- Keil R, Wasserbauer M, Zádorova Z, Kojecy V, Hlava S, Stovicek J, et al. Adherence, risk factors of non-adherence and patient's preferred treatment strategy of mesalazine in ulcerative colitis: multicentric observational study. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 459-65.
- Feagan BG, MacDonald JK. Once daily oral mesalamine compared to conventional dosing for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1785-94.
- Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD004118..
- Zhao LN, Li JY, Yu T, Chen GC, Yuan YH, Chen QK. 5-Aminosalicylates reduce the risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: an updated meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e94208.
- Lopez A, Pouillon L, Beaugier L, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Colorectal cancer prevention in patients with ulcerative colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;32-33:103-9.

3. TRATAMENTO COM CORTICOSTEROIDE

3.1 INDUÇÃO DE REMISSÃO

Recomendações

Os surtos agudos de RCU não responsivos a derivados de 5-ASA requerem corticosteroides para indução da remissão. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

A prednisona apresenta efeito dose-resposta entre 20 e 60 mg/dia, com 60 mg/dia sendo pouco mais eficaz do que 40 mg/dia, porém, com mais efeitos adversos. (B) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA

Prednisona na dose de 40–60 mg/dia é mantida até que haja melhora clínica significativa e, em seguida, deve ser realizada uma redução de 5–10 mg/semana, até que uma dose diária de 20 mg seja atingida; a partir desse ponto, reduz-se 2,5–5,0 mg/semana. (C) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE BAIXA

Não existe evidência que sustente a utilização clínica da budesonida oral (formulação padrão) na indução de remissão da RCU ativa, sendo a mesalazina superior nesta situação. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

Não existe evidência que sustente o uso de dose superior a 60 mg/dia de metilprednisolona. Além disso, a duração do tratamento, em geral, limita-se a 7–10 dias, pois um período maior não traz benefício adicional. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

Todos os pacientes hospitalizados com RCU grave devem ser investigados para confirmar o diagnóstico e excluir infecção concomitante por *Clostridium difficile* ou citomegalovírus. (C) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE BAIXA Ausência de melhora após 3–5 dias com esteroides IV é uma indicação para iniciar terapia de resgate. (B) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA

Os esteroides sistêmicos não têm indicação para terapia de longo prazo. (C) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE BAIXA

O uso de corticosteroides no momento da cirurgia em pacientes com DII está associado a maior do risco de complicações pós-operatórias totais e infecciosas. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

Na maioria dos casos de retocolite ulcerativa (RCU), os surtos agudos da doença podem ser controlados com derivados do ácido 5-aminossalicílico (5-ASA)¹ (A). Aqueles pacientes que não respondem aos compostos 5-ASA requerem corticosteroides para indução da remissão² (A).

Na necessidade de corticosteroides, cerca de 70% dos pacientes respondem favoravelmente ao primeiro curso; todavia, ao final de um ano de tratamento, apenas metade dos pacientes mantém remissão livre de corticoide, enquanto 22% desenvolvem dependência³ (C).

As evidências que indicam benefício da terapia com corticosteroides orais na RCU com atividade leve a moderada provêm de dois estudos que incluíram pacientes com RCU extensa. O primeiro estudo comparou o uso da prednisolona

oral com o da sulfassalazina oral — ambas associadas à enema de hidrocortisona — sendo demonstrada a indução de remissão em 76% dos pacientes do grupo prednisolona e apenas 52% do grupo sulfassalazina, em duas semanas de tratamento⁴ (B). O segundo estudo também demonstrou que a terapia com esteroide oral associada à retal foi melhor que o uso isolado dessas medicações⁵ (B).

A prednisona apresenta efeito dose-resposta entre 20 e 60 mg/dia; a dose de 60 mg/dia é um pouco mais eficaz que a dose de 40 mg/dia, mas às custas de mais efeitos adversos^{5,6} (B).

Não existem estudos randomizados que avaliaram o tempo e a forma de redução da terapia com esteroide. A maioria das recomendações sugere iniciar com uma dose de 40–60 mg/dia via oral, até que haja uma melhora clínica significativa, não devendo ultrapassar quatro semanas. Esta deve ser seguida por uma redução de 5–10 mg/semana, até que uma dose diária de 20 mg seja atingida. A partir deste ponto, deve-se reduzir a 2,5–5,0 mg/semana⁷ (D).

Em cinco estudos clínicos randomizados (ECRs) com o total de 445 adultos com RCU, um deles avaliou a eficácia de diversos glicocorticoides (prednisona, fluticasona, bclometasona, prednisolona) comparando-os com placebo. A taxa de remissão obtida com glicocorticoides nos estudos individuais variou de 13% a 80%. Os glicocorticoides reduziram significativamente a taxa de “não remissão”; porém, esses resultados são muito limitados em decorrência da alta heterogeneidade entre os estudos (risco relativo [RR]=0,65; intervalo de confiança [IC] 95% 0,45–0,93; I²=81, p<0,001). O número de pacientes necessário para tratamento (NNT) com glicocorticoide para se obter remissão em um paciente foi de 3 (IC 95%, 2–9). Em número absoluto, a taxa de eventos adversos (infecção, ganho de peso, hiperglicemia, acne, hirsutismo e hipertensão arterial) foi maior no grupo que utilizou glicocorticoides comparado com o grupo placebo, porém, sem significância estatística (RR=1,69; IC 95%, 0,30–9,62)² (A).

Outros autores avaliaram o uso da budesonida oral (formulação padrão) para indução de remissão em pacientes com RCU ativa. Um estudo com 72 pacientes comparou o uso da budesonida oral 10 mg/d *versus* prednisolona oral 40 mg/dia com posterior redução gradual, por nove semanas; após nove semanas, os escores endoscópicos médios apresentaram melhora significativa em ambos os grupos (a redução média foi de 1,20 no grupo budesonida *versus* 1,36 no grupo prednisolona; P=0,12). No entanto, a melhora endoscópica e histológica no cólon distal foi favorável à prednisolona, talvez indicando uma liberação subótima de budesonida nessa região. Outro estudo (n=343 pacientes) comparou o uso de budesonida oral 9 mg/dia (liberação de corticosteroide dependente do pH) com mesalazina oral 3 g/dia. O desfecho primário foi a remissão clínica na semana 8. Menos pacientes alcançaram o desfecho primário com budesonida *versus* mesalazina (70/177 [39,5%] *versus* 91/166 [54,8%]) com uma diferença nas proporções de -15,3% (IC 95% [-25,7%, -4,8%]; P=0,520 para não inferioridade).

Os autores concluíram que a mesalazina foi superior à budesonida oral no atingimento da remissão clínica em RCU moderada a moderadamente ativa. Assim, o objetivo de demonstrar a não inferioridade da budesonida oral 9 mg/dia *versus* mesalazina oral 3 g/dia não foi alcançado⁸ (A).

Os corticosteroides são a base da terapia para a RCU ativa grave⁹ (A). Os esteroides são administrados por via intravenosa (IV) na forma de metilprednisolona (60 mg/dia) ou hidrocortisona (100 mg/6–6 horas). Não existe evidência que sustenta o uso de dose maior que 60 mg/dia de metilprednisolona, considerando-se que doses mais elevadas não reduzem as taxas de colectomia. A duração do tratamento é geralmente limitada a 7–10 dias; a continuação com esse tratamento para além desse período não traz benefício adicional¹⁰ (A).

Um ECR (N=66 pacientes), com poder estatístico inadequado para excluir pequenas diferenças, comparou o uso de metilprednisolona (1 mg/kg/dia; dose máxima de 60 mg/dia) injetada em bolo duas vezes ao dia com a mesma dose em infusão contínua, em pacientes hospitalizados com RCU grave. Não houve diferença significativa entre os dois grupos na análise dos desfechos: remissão clínica após 7 dias de tratamento, taxa de colectomia e eventos adversos fármaco-relacionados¹¹ (A).

Todos os pacientes hospitalizados com RCU grave devem ser investigados para confirmar o diagnóstico de atividade da doença e excluir possível infecção concomitante por *Clostridium difficile* ou citomegalovírus¹² (D).

Revisão sistemática incluindo 32 estudos com o total de 1.991 pacientes (1.948 de adultos) avaliou a terapia com corticosteroides intravenosos (hidrocortisona, metilprednisolona ou betametasona) em pacientes com RCU com atividade grave. Para os pacientes adultos, sem comparação com grupo controle, a taxa de resposta global aos esteroides, colectomia em curto prazo (até 2 meses após a internação) e mortalidade foram 67% (IC95% 65 a 69), 27% (IC95% 26 a 29) e 1% (IC95% 0,7 a 1,6), respectivamente¹⁰ (A).

REFERÊNCIAS

- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:501–23.
- Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):590–9.
- Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121(2):255–60.
- Truelove SC, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J.* 1962 29;2(5321):1708–11.
- Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, Wilson CW, Jones FA. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut.* 1960; 1:217–22.
- Baron JH, Connell AM, Kanaghini TG, Lennard-Jones JE, Jones AE. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J.* 1962;2(5302):441–3.
- Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006;130(3):940–87.
- Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Oct 6;(10):CD007698.
- Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet.* 1974;1(7866):1067–70.
- Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(1):103–10.
- Bossa F, Fiorella S, Caruso N, Accadia L, Napolitano G, Valvano MR, Andriulli A, et al. Continuous infusion versus bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(3):601–8.
- Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut.* 2011;60(1):130–3.
- D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2001;120(6):1323–9.
- Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut.* 1996;38(6):905–10.
- Subramanian V, Saxena S, Kang JY, Pollok RC. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(9):2373–81.
- Brassard P, Bitton A, Suissa A, Sinyavskaya L, Patenaude V, Suissa S. Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(11):1795–802; quiz 1803.

4. TRATAMENTO COM TIOPURÍNICOS

4.1 INDUÇÃO DE REMISSÃO

Recomendação

A utilização de tiopurinas na indução de remissão é limitada por seu início lento de ação (B). EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA
Azatioprina (AZA) na dose de 1,5–2,5 mg/kg ao dia é eficaz em pacientes não responsivos ou que não conseguem desmamar da corticoterapia (A). EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA

Ensaio clínico controlado randomizado (ECRs) que incluem um número pequeno de pacientes^{1,2} (B), assim como estudos não controlados^{3,4} (C), têm demonstrado que a azatioprina (AZA) na dose de 1,5–2,5 mg/kg ao dia é eficaz em pacientes não responsivos ou que não conseguem desmamar da corticoterapia⁵. A dependência aos corticosteroides tem sido definida como uma recidiva da doença no prazo de 30 dias após a descontinuação da medicação ou durante a redução da dose, impedindo sua descontinuação por mais de um ano⁶ (C). Um estudo com 80 pacientes não mostrou benefício da AZA 2,5 mg/kg/dia adicionada à terapia com corticosteroide oral no tratamento da retocolite ulcerativa ativa. Não houve diferença com significância estatística na taxa de remissão, em um mês, entre os pacientes que receberam AZA mais corticosteroide e aqueles que receberam corticosteroide mais placebo (78% vs. 68%; $p=ns$)⁷ (A). Outro estudo com 20 pacientes incluiu pacientes com retocolite ulcerativa ativa e comparou o uso de AZA 2,5 mg/kg/dia com o da sulfassalazina e não mostrou diferença significativa na melhora clínica e endoscópica em uma análise de três meses ($p<0,05$)⁸ (B). A AZA na indução tem uma utilização limitada por seu início lento de ação, podendo ser necessários 3–6 meses de tratamento para um efeito ótimo⁹ (B).

4.2. MANUTENÇÃO DA REMISSÃO

Recomendação

As tiopurinas devem ser usadas para manter a remissão; entretanto, pode não ocorrer resposta terapêutica no período de 3 meses (A). EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA.
As tiopurinas são eficazes como terapia de longo prazo (A). EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

As tiopurinas (azatioprina e 6-mercaptopurina, 6-MP) têm sido estudadas como agentes eficazes para a prevenção de recidiva. Duas revisões sistemáticas (RS) que incluíram estudos com limitações metodológicas (cegamento ou alocação inadequados e pequeno tamanho amostral) avaliam a eficácia da azatioprina na manutenção da remissão em pacientes com retocolite ulcerativa.^{10,11}

Totalizando 286 pacientes, um estudo comparou AZA ou 6-mercaptopurina oral com placebo, com duração mínima de 12 meses, ou terapia convencional (ex.: mesalazina). Quatro ECRs (232 pacientes) avaliaram a azatioprina comparando com placebo e houve aumento na manutenção da remissão (RR=1,47; IC95% 1,16–1,85; NNT 4–11; com falha para manter a remissão em 65% dos pacientes no grupo placebo). Não houve diferença na manutenção da remissão quando comparada com sulfassalazina em um ECR com 25 pacientes (RR=1,52; IC95% 0,66–3,50). Na análise dos cinco ECRs, a AZA apresentou maior número de eventos adversos (pancreatite, supressão medular, hepatite e icterícia), porém, sem significância estatística (RR=2,82, IC95% 0,99–8,01)¹⁰ (A). Com base em dados agrupados, o tratamento com tiopurínicos (AZA/6-mercaptopurina) esteve associado a risco quase três vezes maior de qualquer evento adverso (RR=2,82, IC 95% 0,99–8,01) quando comparado com pacientes não expostos a essa terapia (supressão medular em 4% e pancreatite aguda 2% — mais frequentes)¹⁰ (A).

Os autores compararam análogos de tiopurina (AZA e 6-MP) com placebo ou sem tratamento em adultos com retocolite ulcerativa. Cinco ECRs avaliaram o uso da AZA em 257 pacientes. A análise de 2 ECRs (130 pacientes), que incluiu pacientes com doença ativa, mostrou que a AZA não aumentou a incidência de remissão na comparação com placebo (RR=0,85; IC95% 0,71–1,01). Outros três ECRs que incluíram 127 pacientes com retocolite ulcerativa quiescente mostrou redução de recidiva favorável no grupo AZA na comparação com placebo (RR=0,6, IC95% 0,37–0,95)¹¹ (A).

Existem dados limitados sobre os fatores preditivos de resposta à AZA e incerteza em relação à duração do tratamento. Um estudo avaliou dados de 346 pacientes com retocolite ulcerativa em um seguimento de 30 anos (1968–1999). Nesse estudo, a taxa de remissão total com AZA foi de 58%, aumentando para 87% entre os pacientes com terapia por mais de seis meses. Em cinco anos, essa taxa foi de 62%, aplicando uma definição estrita de recidiva, ou 81% quando era permitido uma breve recidiva com um curso curto de corticosteroide. Após a interrupção do tratamento com AZA, o tempo médio de recidiva foi de 18 meses¹² (C). Um estudo realizado em nosso meio avaliou 42 pacientes com retocolite ulcerativa dependente de esteroides e submetidos à terapia com AZA¹³ (C). O estudo mostrou que a AZA promoveu a remissão clínica sustentada sem esteroides por até três anos, e que aqueles que tiveram início mais precoce da retocolite ulcerativa mostravam maior chance de alcançar remissão sem o uso de esteroides.

Analisando 6-MP vs. 5-aminosalicilato vs. metotrexato em pacientes com doença inflamatória intestinal (colite ulcerativa e doença de Crohn), a análise do subgrupo de 34 pacientes com retocolite ulcerativa mostrou a manutenção de remissão em 50% dos pacientes tratados com 6-MP vs. 8,3% com metotrexato ($p=0,031$, NNT=3) e 50% dos pacientes tratados com 6-MP vs. 0% com 5-aminosalicilato ($p=0,019$, NNT=2)¹⁴ (B).

Em 105 pacientes com RCU refratária, tratados com 6-MP de maneira contínua e por longo tempo, a taxa de remissão clínica completa foi de 65%. Dos com resposta completa que continuaram com 6-MP, 35% apresentaram recidiva, embora a remissão completa tenha sido restaurada em 88% com a maioria não exigindo corticoides sistêmicos. Dos com resposta completa que interromperam o tratamento com 6-MP, 87% apresentaram recidiva¹⁵ posteriormente (C).

4.3 EVENTOS ADVERSOS

Recomendação

A maior incidência de mielossupressão ocorre nas primeiras oito semanas de terapia com tiopurínicos, podendo justificar um monitoramento mais frequente neste período. EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA Os eventos adversos dose dependentes incluem supressão medular e lesão hepática. A baixa atividade da TPMT está associada a níveis elevados dos nucleotídeos de tioguanina (6-TGN), metabólitos ativos da AZA e da 6-MP, aumentando o risco de toxicidade para a medula óssea (C). EVIDÊNCIA DE QUALIDADE BAIXA

O aumento dos níveis de 6-metilmercaptopurina (6-MMP) pode estar associado ao desenvolvimento de hepatotoxicidade. EVIDÊNCIA DE QUALIDADE BAIXA Existe maior associação com câncer de pele não melanoma, displasia cervical de alto grau e câncer, não havendo, entretanto, correlação com o risco de desenvolvimento de tumores sólidos (B). EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA

Tratamento com AZA/6-MP está associado com um potencial risco de linfoma, havendo uma correlação positiva entre linfoma e infecção pelo vírus Epstein-Barr (A). EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

A deficiência da enzima tiopurina S-metiltransferase (TPMT), causada por mutações no gene TPMT, é uma anomalia metabólica que aumenta o risco da ocorrência de eventos adversos em doentes tratados com tiopurínicos. A baixa atividade da TPMT está associada a níveis elevados dos nucleotídeos de tioguanina (6-TGN), metabólitos ativos da AZA e da 6-MP, aumentando o risco de toxicidade para a medula óssea. Além disso, o aumento dos níveis de 6-metilmercaptopurina (6-MMP) pode estar associado ao desenvolvimento de hepatotoxicidade¹⁶ (C). Os níveis de TPMT, determinando a atividade enzimática, podem ser verificados antes de iniciar o tratamento com tiopurina, identificando o paciente raro que está em risco de desenvolver mielotoxicidade grave, otimizando a posologia do medicamento¹⁷ (D).

Faltam evidências, no momento, para sustentar o uso rotineiro do teste de genotipagem TPMT para atividade enzimática, salientando-se que o teste TPMT não prediz o risco em longo prazo da mielossupressão ou evento adverso idiossincrático, tais como febre, artralgia e pancreatite¹⁸ (A).

Para avaliar a utilidade da monitorização dos níveis de metabólitos da AZA e da 6-MP, existe a necessidade de

avaliações prospectivas controladas, antes que o seu uso rotineiro seja recomendado, como um acréscimo de benefício na rotina tradicional de monitoramento com hemograma completo, exames hepáticos e reposta clínica¹⁹ (D).

Dois estudos avaliam a co-prescrição de alopurinol na tentativa de reduzir a dose de AZA/6-MP, assim como a toxicidade e a não resposta. Um dos estudos incluiu 110 pacientes com doença inflamatória intestinal, que receberam tiopurina e alopurinol, por apresentar com a monoterapia hepatotoxicidade, outros eventos adversos, reposta inadequada com baixa TGN/metabólitos metilados altos e perfil metabólito adverso para boa resposta clínica. Também foram incluídos pacientes com terapia primária dupla devido a TPMT alta. O ajuste da dose dos tiopurínicos teve por base os níveis de TGN/MMP. Com um seguimento médio de 16 meses, a terapia combinada mostrou sucesso de tratamento em um número significativo de pacientes (remissão clínica em 76% dos pacientes). Alguns efeitos adversos autolimitantes foram encontrados²⁰ (C). Outro contava com 77 pacientes com DII em terapia com tiopurínicos e que apresentavam hepatotoxicidade e/ou resistência à terapia ou outros eventos adversos. Os níveis dos metabólitos da tiopurina foram determinados durante a monoterapia e até 4–8 semanas após o início da terapia combinada. A dose de tiopurina foi ajustada para atingir um nível de 6-TGN intraeritrocitário de 230–400 pmol/8 x 10⁸. O seguimento médio foi de 19 meses, sendo a terapia combinada efetiva e bem tolerada no longo prazo: houve redução da dose de tiopurínicos (p<0,001); a função hepática normalizou em 81% dos pacientes e por até 60 meses, e 65% dos pacientes continuavam com a terapia combinada²¹ (C).

Tratamento com AZA/6-MP está associado a risco potencial de linfoma. Uma análise retrospectiva de dados (2001–2011) envolveu 36.891 pacientes com diagnóstico de retocolite ulcerativa e seguimento de 6,7 anos (mediana). Um total de 4734 pacientes com retocolite ulcerativa (13%) foram tratados com tiopurina (mediana de 1 ano). Os pacientes em tratamento com tiopurínicos tiveram probabilidade quatro vezes maior de desenvolver linfoma (HR ajustado para idade, sexo e raça=4,2, IC95% 2,5–6,8, p<0,0001) em comparação com aqueles que não foram tratados com tiopurínicos. Essa probabilidade aumentou gradualmente com os sucessivos anos de terapia e reduziu-se com a sua interrupção²² (A) Esse estudo confirmou o resultado de uma metanálise publicada anteriormente²³ (A).

O *CESAME study* incluiu 19.486 pacientes com doença inflamatória intestinal (doença de Crohn, retocolite ulcerativa ou doença não classificada) com um seguimento mediano de 35 meses. A probabilidade de desenvolver doença linfoproliferativa mostrou-se cinco vezes maior nos pacientes em uso de tiopurínicos em comparação aos que nunca usaram (HR ajustado=5,28, IC95% 2,01–13,9, p=0,0007)²⁴ (B).

A análise dos dados de 17.834 pacientes com DII identificou 44 casos de linfoma, sendo que 19 tinham sido expostos a AZA/6-MP. Houve uma correlação positiva entre linfoma, infecção pelo vírus Epstein-Barr e terapia com AZA/6-MP²⁵ (C).

Relata-se baixa taxa de mielotoxicidade em pacientes com DII e terapia com AZA/6-MP. Uma revisão sistemática, limitada pela heterogeneidade, de 35 estudos com 9.103 pessoas-ano de seguimento mostrou os seguintes resultados: incidência de mielotoxicidade induzida por drogas de 3% por paciente e ano de tratamento; risco de mortalidade por mielotoxicidade de 0,98%; incidência de mielotoxicidade grave <1% por paciente e ano de tratamento; e risco de mortalidade com mielotoxicidade grave <0,1%²⁶ (B). Exposição prévia a tiopurínicos aumentou o risco de distúrbios mieloides em até sete vezes entre os pacientes com DII²⁷ (B). Houve maior incidência de mielossupressão nas primeiras oito semanas de terapia, podendo justificar um monitoramento mais frequente nesse período²⁸ (C).

Revisão sistemática de estudos observacionais (quatro estudos de coorte e quatro estudos de caso-controle) avaliou a associação entre o uso de tiopurínicos (AZA/6-MP) e o risco de câncer de pele não melanoma em 60.351 pacientes com DII. Comparando o uso com o não uso de tiopurina, os tiopurínicos estiveram associados a um aumento no número de casos de câncer de pele não melanoma na análise de todos os estudos (HR=2,28; IC95% 1,50–3,45), porém, com alta heterogeneidade ($I^2=76%$), mas sem evidência de viés de publicação²⁹ (B).

REFERÊNCIAS

- Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6325):1291-2.
- Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, Binder HJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1975;69(1):96-9.
- Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(6):717-22.
- Holtmann MH, Krummenauer F, Claas C, Kremeyer K, Lorenz D, Rainer O, et al. Long-term effectiveness of azathioprine in IBD beyond 4 years: a European multicenter study in 1176 patients. *Dig Dis Sci*. 2006;51(9):1516-24.
- Arzizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55(1):47-53.
- Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35(3):360-2.
- Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. *Br Med J*. 1974;4(5945):627-30.
- Caprilli R, Carratù R, Babbini M. Double-blind comparison of the effectiveness of azathioprine and sulfasalazine in idiopathic proctocolitis. Preliminary report. *Am J Dig Dis*. 1975;20(2):115-20.
- Sandborn WJ. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*. 2001;48(5):591-2.
- Timmer A, McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 12;9:CD000478.
- Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):630-42.
- Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut*. 2002;50(4):485-9.
- Chebli LA, Chaves LD, Pimentel FF, Guerra DM, Barros RM, Gaburri PD, et al. Azathioprine maintains long-term steroid-free remission through 3 years in patients with steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(4):613-9.
- Maté-Jiménez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(11):1227-33.
- George J, Present DH, Pou R, Bodian C, Rubin PH. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(9):1711-4.
- Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sennett D, Théorêt Y, Seidman EG. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;118(4):705-13.
- Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130(3):940-87.
- Booth RA, Ansari MT, Loit E, Tricco AC, Weeks L, Doucette S, et al. Assessment of thiopurine S-methyltransferase activity in patients prescribed thiopurines: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011 21;154(12):814-23, W-295-8.
- Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501-23; quiz 524.
- Smith MA, Blaker P, Marinaki AM, Anderson SH, Irving PM, Sanderson JD. Optimising outcome on thiopurines in inflammatory bowel disease by co-prescription of allopurinol. *J Crohns Colitis*. 2012;6(9):905-12.
- Hoentjen F, Seinen ML, Hanauer SB, de Boer NK, Rubin DT, Bouma G, et al. Safety and effectiveness of long-term allopurinol-thiopurine maintenance treatment in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(2):363-9.
- Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, Loftus EV Jr, Bazzano LA. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2013;145(5):1007-1015.e3.
- Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*. 2005;54(8):1121-5.
- Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617-25.
- Vos AC, Bakkal N, Minnee RC, Casparie MK, de Jong DJ, Dijkstra G, et al. Risk of malignant lymphoma in patients with inflammatory bowel diseases: a Dutch nationwide study. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(9):1837-45.
- Gisbert JP, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1783-800.
- Lopez A, Mounier M, Bouvier AM, Carrat F, Maynadié M, Beaugerie L et al. Increased risk of acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes in patients who received thiopurine treatment for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(8):1324-9.
- Lewis JD, Abramson O, Pascua M, Liu L, Asakura LM, Velayos FS, Hutfless SM, et al. Timing of myelosuppression during thiopurine therapy for inflammatory bowel disease: implications for monitoring recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(11):1195-201; quiz 1141-2.
- Ariyaratnam J, Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(2):163-9.
- Cohn HM, Dave M, Loftus-Jr EV. Understanding the cautions and contraindications of immunomodulator and biologic therapies for use in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23(8): 1301-15.
- Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet*. 1994;343(8908):1249-52.
- Beaugerie L, Srcek M, Seksik P, Bouvier AM, Simon T, Allez M, Brixi H, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013;145(1):166-175.e8.

5. TRATAMENTO COM METOTREXATO

Recomendações

No momento, não existe evidência suficiente para sustentar o uso do metotrexato (MTX) na indução da remissão de pacientes com retocolite ulcerativa ativa corticod dependente ou mesmo do metotrexato oral na manutenção da remissão em pacientes com retocolite ulcerativa (B). **EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA**
 Não há evidência de que diferentes doses ou vias de administração do metotrexato possam causar diferentes impactos sobre a taxa de remissão na retocolite ulcerativa (B). **EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA**

O metotrexato (MTX), antagonista folato, é um medicamento imunossupressor com propriedades anti-inflamatórias, sendo eficaz no tratamento de diversas enfermidades inflamatórias, incluindo a doença de Crohn e retocolite ulcerativa. Seu mecanismo de ação é a inibição da enzima diidrofolato redutase, interferindo, assim, com a biossíntese de purinas e pirimidinas, que impede a síntese de DNA, RNA e proteínas celulares. Além desses efeitos citotóxicos, o MTX pode ter efeitos anti-inflamatórios em relação à inibição da síntese dos eicosanoides e outras citocinas.

5.1. INDUÇÃO DE REMISSÃO

No momento, existe evidência insuficiente para sustentar o uso do metotrexato (MTX) na indução da remissão de pacientes com retocolite ulcerativa ativa corticod dependente¹ (A). Estudo comparativo entre o uso de metotrexato 12,5 mg/semana *versus* placebo por via oral na indução da remissão em 67 pacientes com retocolite ulcerativa de moderada a grave demonstrou ausência de diferença significativa (risco relativo [RR]=0,96; IC95% 0,58–1,59) na taxa de remissão clínica e suspensão total de esteroides; e tempo médio para primeira remissão de 4,1 meses no grupo metotrexato e 3,4 meses no grupo placebo. A exclusão de pacientes decorrente de eventos adversos não teve diferença significativa entre os grupos (RR=2,47; IC95% 0,23–25,91). Três pacientes foram excluídos do estudo devido à suspeita dos seguintes efeitos colaterais: leucopenia transitória, cefaleia e erupção cutânea grave. Os dois primeiros pacientes receberam metotrexato e o terceiro paciente recebeu placebo² (B).

Em um estudo comparativo, 34 pacientes com retocolite ulcerativa dependentes de esteroides foram estratificados em grupos de acordo com o uso de 6-mercaptopurina (6-MP) (grupo A, 1,5 mg/Kg/dia, via oral), MTX (grupo B, 15 mg/semana, oralmente) e derivados do ácido 5-aminosalicílico (grupo C, 3 g/dia, via oral). Os pacientes foram acompanhados por um período de 30 semanas. Em relação à remissão atingida, houve uma taxa significativamente maior ($P<0,05$) para os pacientes com retocolite ulcerativa do grupo A (78,6%) em comparação com o grupo C (25%), sem diferenças estatísticas no grupo B (58,3%) *versus* C. No que se refere à manutenção da remissão, pacientes com retocolite ulcerativa do grupo A (63,6%) apresentaram taxas

significativamente mais altas ($P<0,0015$ e $P<0,001$, respectivamente) *versus* 14,3% do grupo B e nenhuma no grupo C. Apareceram efeitos colaterais notáveis em 13,3% dos pacientes do grupo A e 11,5% do grupo B (para todo o grupo de pacientes com retocolite ulcerativa e doença de Crohn). Os eventos adversos relacionados ao uso do MTX foram náusea e dispepsia, alopecia leve, pequeno aumento nos níveis de aspartato aminotransferase, abscesso peritoneal, hipoalbuminemia, erupção cutânea e pneumonia atípica³ (B).

Uma série de pequenos estudos mostrou heterogeneidade na conceituação de resposta, no tempo de seguimento, na dose de metotrexato empregada (7,5–25 mg/semana) e na via de administração (oral, subcutânea, intramuscular)^{1,4-6}.

Um estudo analisou dados de 91 pacientes com retocolite ulcerativa, corticod dependentes ou refratária, que receberam MTX por via oral (14 mg/semana, em média) ou parenteral (25 mg/semana, em média) demonstrando que 37% (25/68) dos pacientes do grupo MTX oral foi capaz de “desmamar” com sucesso a corticoterapia, em comparação com 30% (7/23) do grupo em uso parenteral, em até 12 meses de seguimento⁴ (B). Não foi possível estabelecer o impacto da dose ou da via de administração sobre as taxas de remissão na retocolite ulcerativa⁵ (D).

O MTX (25 mg/semana, por via intramuscular ou subcutânea) também foi estudado num ensaio multicêntrico incluindo 111 pacientes com retocolite ulcerativa dependente de esteroides (ensaio METEOR)⁷. Atingiu-se desfecho primário, remissão livre de esteroides na semana 16 (definido como escore completo de Mayo ≤ 2 sem item >1 e retirada completa de esteroides e nenhum uso de outra terapia imunossupressora [IS] ou terapia com anti-TNF ou colectomia) em 31,7% dos pacientes designados para MTX e em 19,6% dos pacientes que receberam placebo (uma diferença de 12,1% [IC 95%: -4,0% a 28,1%]; $P=0,15$, n.s.). A taxa de remissão clínica livre de esteroides na semana 16 (definida como um subgrupo clínico de Mayo ≤ 2 sem item >1 , sem esteroides, IS e agentes anti-TNF ou colectomia) foi de 41,7% para MTX e 23,5% para placebo (uma diferença de 18,2% [IC 95%: 1,1% a 35,2%]; $P=0,04$). A proporção de pacientes com cicatrização endoscópica sem esteroides (subscore endoscópico de Mayo de 0 ou 1) na semana 16 foi de 35% no grupo MTX *versus* 25,5% no grupo placebo (uma diferença de 9,5% [IC 95%: -7,5% a 26,5%], $P=0,28$, n.s.). Mais pacientes que receberam placebo interromperam o estudo devido a eventos adversos (47,1%), causados principalmente por retocolite ulcerativa, em comparação com os pacientes que receberam MTX (26,7%; $P=0,03$). Uma proporção maior de pacientes no grupo MTX teve náusea e vômito (21,7%) em comparação com o grupo placebo (3,9%; $P=0,006$).

5. 2 MANUTENÇÃO DE REMISSÃO

O metotrexato não demonstrou ter um papel bem estabelecido na manutenção da remissão em pacientes com retocolite ulcerativa (falta de evidência)⁶ (A). O uso de metotrexato oral (12,5 mg/semana) em pacientes com retocolite ulcerativa utilizado na manutenção da remissão

foi comparado com de placebo em 67 pacientes com retocolite ulcerativa ativa. O subgrupo de 32 pacientes que apresentou remissão clínica foi acompanhado por nove meses ou até a ocorrência da primeira recidiva. No grupo metotrexato, 64,3% apresentaram recidiva em comparação com 44,4% no grupo placebo, não havendo diferença significativa (RR=1,45; IC 95%=7,76–2,76; n.s.)^{2,6} (B). Outro

estudo comparou metotrexato oral 15 mg/semana com placebo em pacientes com retocolite ulcerativa quiescente (N=56)⁷ (B), não tendo encontrado diferença entre o MTX e o placebo (*risk ratio* [RR]=0,12; IC 95%=0,01–2,18; n.s.)⁸ (B) (RR=0,59; IC95% 0,04–7,90). Entretanto, esse resultado pode estar comprometido devido à grande heterogeneidade entre esses dois estudos ($I^2=70\%$)⁶.

REFERÊNCIAS

- Chande N, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8:CD006618.
- Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology*. 1996;110(5):1416-21.
- Maté-Jiménez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R. 6-mercaptopurine or methotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(11):1227-33.
- Khan N, Abbas AM, Moehlen M, Balart L. Methotrexate in ulcerative colitis: a nationwide retrospective cohort from the Veterans Affairs Health Care System. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1379-83.
- Swaminath A, Taunk R, Lawlor G. Use of methotrexate in inflammatory bowel disease in 2014: A User's Guide. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014;5(3):113-21.
- Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, Ullman TA, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):630-42.
- Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos KH, Peyrin-Biroulet L, Allez M, et al. Methotrexate is not superior to placebo for inducing steroid-free remission, but induces steroid-free clinical remission in a larger proportion of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2016; 150: 380-8.
- Onuk MD, Kaymakoglu S, Demir K, et al. Low-dose weekly methotrexate therapy in remission maintenance in ulcerative colitis [abstract] . *Gut* 1996; 39 (Suppl 3):A75 .

6. TRATAMENTO COM INIBIDORES DA CALCINEURINA

INTRODUÇÃO

A retocolite ulcerativa é uma colite crônica de origem desconhecida. Os pacientes com doença grave devem ser internados. Corticosteroides por via intravenosa são a primeira opção de tratamento, com taxa de resposta de aproximadamente 60%. A não resposta ao tratamento com corticosteroide após 4–7 dias, e não existindo indicação cirúrgica, implica na terapia de resgate com ciclosporina, tacrolimus ou infliximabe¹⁻³. A ciclosporina leva a uma resposta favorável inicial em aproximadamente 80% dos casos.

A ciclosporina é um imunossupressor macrolídeo que inibe a produção de interleucina-2 ativada pelos linfócitos T através de uma via dependente de calcineurina, assim como a síntese de outras citocinas inflamatórias.⁴

O tacrolimus, um inibidor da calcineurina assim como a ciclosporina, apresenta um mecanismo de ação similar.¹⁻³

6.2. CICLOSPORINA

Recomendações

Pacientes com retocolite ulcerativa grave não responsiva a corticosteroide e sem indicação cirúrgica são candidatos à terapia de resgate com ciclosporina ou infliximabe. A eficácia de ciclosporina na dose de 2 mg/kg/dia, sob infusão contínua, equivale à de 4 mg/kg/dia. Não existe evidência clara da superioridade de ciclosporina em relação ao infliximabe, sendo ambas factíveis em casos graves de retocolite ulcerativa não responsiva a corticosteroide. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

A monitorização dos níveis séricos de ciclosporina é necessária (150–250 ng/mL para o uso da dose de 2 mg/kg/dia e 250–450 ng/mL para a dose de 4 mg/kg/dia). (C) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE BAIXA

O uso prévio de azatioprina acarreta menor grau de resposta à ciclosporina. A associação com azatioprina, na forma de manutenção, após a indução de remissão com ciclosporina IV, reduz em 40% a 50% a taxa de colectomia. A profilaxia do *Pneumocystis jirovecii* (carinii) é recomendável durante os intervalos de imunossupressão tríplice (corticosteroide oral, azatioprina e ciclosporina oral), após a fase de ciclosporina intravenosa. (B) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA

Dois estudos estabelecem a eficácia da ciclosporina intravenosa como terapia de resgate em pacientes com retocolite ulcerativa grave e não respondedores à corticoterapia intravenosa.^{5,6} (A)

O primeiro incluiu 11 pacientes que receberam ciclosporina intravenosa (4 mg/kg/dia, sob infusão contínua) e 9 que receberam placebo. Dois dos 11 pacientes do grupo ciclosporina IV apresentaram falha de resposta à terapia (não indução da remissão), comparado com o total de pacientes do grupo placebo (risco relativo [RR]=0,18; IC95% 0,05–0,64). Não houve diferença,

com significância estatística, na taxa de colectomia entre o grupo tratamento e placebo, em um seguimento inferior a um mês (3/11 e 4/9, respectivamente; RR=0,6; IC95% 0,18–2,06). Do total dos pacientes do grupo placebo, 5 migraram para o grupo ciclosporina IV sendo respondedores a ciclosporina⁵ (A).

No segundo estudo, 15 pacientes foram tratados com ciclosporina IV (4 mg/kg/dia, sob infusão contínua) e os outros 5 foram tratados com metilprednisolona (40 mg/dia). Após o oitavo dia de terapia, cinco dos 15 pacientes do grupo ciclosporina apresentaram falha na indução da remissão, assim como 7/15 do grupo esteroide IV (RR=0,71; IC95% 0,29–1,75), não havendo diferença estatística. A taxa de colectomia (RR=1,0; IC95% 0,24–4,18) foi semelhante entre os grupos. Em um ano de seguimento, 7/9 pacientes respondedores do grupo ciclosporina permaneceram em remissão *versus* 4/8 do grupo esteroide ($p > 0,05$)⁶ (A).

Estudo controlado randomizado duplo cego com 73 pacientes que receberam diferentes doses de ciclosporina intravenosa (doses de 4 mg/kg/dia, n=38; 2 mg/kg/dia, n=35), a avaliação da resposta no oitavo dia não mostrou diferença significativa (83% e 82%, respectivamente; número de pacientes necessário para tratamento (NNT)=NS). A taxa de colectomia entre os grupos, em curto prazo (14 dias), foi de 9% e 13%, nos grupos 2 e 4 mg/kg, respectivamente. Portanto, ciclosporina na dose de 2 mg/kg/dia, tornou-se o padrão na prática clínica (menor toxicidade)⁷ (A). A monitorização dos níveis séricos de ciclosporina é necessária (150–250 ng/mL para o uso de 2 mg/kg/dia e 250–450 ng/mL para 4 mg/kg/dia)¹⁻³ (D).

A reunião de ensaios clínicos demonstrou taxa de resposta a ciclosporina IV que variou de 76% a 85%⁵⁻⁷ (A), com um tempo médio de resposta de 4 dias⁷ (A).

No que se refere à eficácia em longo prazo, várias séries de casos avaliaram a necessidade de colectomia em pacientes tratados com ciclosporina. A resposta inicial à ciclosporina foi observada em 83% de 113 pacientes tratados com ciclosporina, sendo a colectomia evitada durante a internação. Porém, 33% desses pacientes necessitaram de colectomia em 1 ano, 54% em tempo médio de 5 anos e 88% em 7 anos⁸ (B). Esse mesmo estudo mostrou que o uso prévio de azatioprina acarretava menor grau de resposta à ciclosporina. A taxa de colectomia nos pacientes com uso prévio de azatioprina foi de 59% *versus* 31% naqueles que iniciaram azatioprina no momento da resposta à ciclosporina⁸ (B). Em contrapartida, a associação com azatioprina, na forma de manutenção, após a remissão com ciclosporina, reduz em 40%–50% a taxa de colectomia⁸ (B).

A ciclosporina não aumenta a taxa de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos à proctocolectomia⁹⁻¹¹ (C). Os eventos adversos graves (0%–17%) relacionados ao uso da ciclosporina na retocolite ulcerativa incluem hipertensão, nefrotoxicidade, infecção e convulsões (particularmente em pacientes com hipocolesterolemia ou hipomagnesemia). Os eventos adversos menos graves (31%–51%), porém mais comuns, incluem parestesias, hipertricose, cefaleia, alteração da função hepática, hipercalemia e hiperplasia gengival¹² (C). A taxa de mortalidade com o uso da ciclosporina na retocolite ulcerativa é de aproximadamente 1,8%–3,5%¹² (C).

A profilaxia do *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) é recomendável durante os intervalos de imunossupressão tríplice (corticosteroide oral, azatioprina e ciclosporina oral), após o uso de ciclosporina intravenosa¹⁻³ (D).

Metanálise composta por seis estudos retrospectivos (coorte histórica) analisou os resultados obtidos no tratamento de terapia de resgate em pacientes com retocolite ulcerativa grave corticorefratária (N=321), ou seja, com ciclosporina (N=142) ou infliximabe (N=179). Não foi observada diferença na taxa de colectomia entre os grupos aos 3 meses de tratamento (*odds ratio* [OR]=0,86; IC95% 0,31–2,41; p=0,775) e aos 12 meses (OR=0,60; IC95% 0,19–1,89; p=0,381). O número de reações adversas (OR=0,76; IC95% 0,34–1,70; p=0,508) e as complicações pós-operatórias (OR=1,66; IC95% 0,26–10,50; p=0,591) não foram significativamente diferentes entre os grupos¹³ (A).

Ensaio clínico (N=115), sem cegamento, não incluído na metanálise acima, comparando o tratamento com ciclosporina e o com infliximabe, evidenciou não haver diferença entre os tratamentos em relação à eficácia na RCU grave corticorefratária, sendo a resposta clínica no 7º dia de tratamento de cerca de 85% em ambos os grupos (p=0,50). Também não houve diferença na taxa de colectomia após 3 meses de tratamento (ciclosporina 18% vs. infliximabe 21%, p=0,66) ou no número de eventos adversos graves (p=0,23)¹⁴ (B).

Outro estudo comparativo entre a terapêutica com ciclosporina e com infliximabe incluiu 83 pacientes com RCU grave corticorefratária, sendo 45 no grupo ciclosporina e 38 no grupo infliximabe. A ciclosporina aumentou o risco de colectomia em 20% (número necessário para causar dano [NNH]=5; IC95% 2–2116) nos primeiros 3 meses e em 21% (NNH=5; IC95% 2–215) no primeiro ano¹⁵ (B).

6.3. TACROLIMUS

Recomendação

Tacrolimus por via oral pode reduzir a atividade da doença na retocolite ulcerativa grave refratária a corticoide. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

O tacrolimus também é um inibidor da calcineurina com mecanismo de ação semelhante ao da ciclosporina.¹⁻³

O uso do tacrolimus foi avaliado em estudo que incluiu 62 pacientes hospitalizados com RCU moderada a grave corticorefratária, sendo avaliado comparativamente o seu uso ao de placebo durante duas semanas. As taxas de resposta clínica (50% vs. 13%; p=0,003), de cicatrização da mucosa (44% vs. 13%; p=0,012) e de remissão clínica (9% vs. 0%; p=0,238) foi superior no grupo tacrolimus quando comparado ao placebo, respectivamente¹⁶ (A).

Em outro estudo, 63 pacientes com RCU ativa refratária, foi utilizado tacrolimus em diferentes doses (10–15 ng/mL ou 5–10 ng/mL) ou placebo duas vezes ao dia por 2 semanas. A dose inicial de tacrolimus utilizada foi de 0,025 mg/kg duas vezes ao dia, sendo, em seguida, ajustada para manter os níveis sanguíneos preestabelecidos. Comparando a dose de 10–15 ng/mL vs. a dose de 5–10 ng/mL vs. placebo, verificou-se que: o escore de atividade da doença melhorou em 68% vs. 38,1% vs. 10% (p<0,001 para alta dose de tacrolimus vs. placebo; outras comparações não significativas); as taxas de remissão clínica em até 2 semanas foram de 20% vs. 10,5% vs. 5,9% (não significativo); e de cicatrização da mucosa em até 2 semanas foi de 78,9% vs. 44,4% vs. 12,5% (não significativo).¹⁷ (B)

REFERÊNCIAS

- Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-19.
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012;6(10):991-1030.
- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501-23; quiz 524.
- Gerber DA, Bonham CA, Thomson AW. Immunosuppressive agents: recent developments in molecular action and clinical application. *Transplant Proc*. 1998;30:1573-9.
- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994;330(26):1841-5.
- D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120(6):1323-9.
- Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125(4):1025-31.
- Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, Arts J, Ferrante M, Vermeire S, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(6):760-5.
- Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(1):79-84.
- Hyde GM, Jewell DP, Kettlewell MG, Mortensen NJ. Cyclosporin for severe ulcerative colitis does not increase the rate of perioperative complications. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(10):1436-40.
- Nelson R, Liao C, Fichera A, Rubin DT, Pekow J. Rescue therapy with cyclosporine or infliximab is not associated with an increased risk for postoperative complications in patients hospitalized for severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(1):14-20.
- Sternthal MB, Murphy SJ, George J, Kornbluth A, Lichtiger S, Present DH. Adverse events associated with the use of cyclosporine in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(4):937-43.
- Chang KH, Burke JP, Coffey JC. Infliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2013; 28(3):287-93.
- Laharie D, Bourrille A, Branche J, Allez M, Bounnik Y, Filippi J, et al. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9857): 1909-15.
- Croft A, Walsh A, Doeck J, Cooley R, Howlett M, Radford-Smith G. Outcomes of salvage therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: cyclosporin vs. infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38(3):294-302.
- Ogata H, Kato J, Hirai F, Hida N, Matsui T, Matsumoto T, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(5):803-8.
- Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut*. 2006; 55(9):1255-62.

7. TRATAMENTO COM AGENTES BIOLÓGICOS

INTRODUÇÃO

O tratamento farmacológico da retocolite ulcerativa (RCU) visa reduzir o processo inflamatório e manter a remissão dos sintomas^{1,2}. Apesar do progresso terapêutico, as opções de tratamento da RCU ativa de moderada a grave permanecem limitadas, devido ao controle parcial obtido com a terapia convencional (sulfasalazina, aminossalicilatos, glucocorticoides e imunossupressores) em parte considerável dos pacientes, e devido à existência de eventos adversos. Atualmente, os medicamentos de escolha para a abordagem terapêutica desses pacientes são os agentes anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- α), infliximabe (IFX), adalimumabe (ADA), golimumabe e, mais recentemente, o agente anti-integrina (vedolizumabe), antagonista seletivo dessa molécula de adesão no intestino.

7.1 INDUÇÃO DE REMISSÃO

Recomendações

Na indução de remissão, todos os agentes biológicos (ADA, golimumabe, IFX e vedolizumabe) apresentam resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa superior ao placebo. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

A comboterapia com IFX associado a azatioprina em pacientes com RCU de atividade moderada a grave, sem uso prévio de anti-TNF- α , é mais eficaz que a monoterapia com IFX na taxa de indução de remissão. (B) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA

Como terapia de resgate, a ciclosporina e o IFX podem ser usados em pacientes com RCU grave não-controlada, não respondedores ao corticoide. (B) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA

O IFX utilizado como terapia de resgate em pacientes com colite aguda grave ou fulminante é eficaz no curto prazo (3 meses) e no longo prazo (3 anos) na redução da necessidade de colectomia. (B) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA

7.1.1 INFLIXIMABE

7.1.1.1. Monoterapia/comboterapia

Diversos estudos compararam o infliximabe associado à azatioprina *versus* infliximabe associado a placebo e azatioprina associada a placebo, enquanto outros compararam infliximabe com placebo.

Estudos como ACT1 e ACT2, envolvendo pacientes com retocolite ulcerativa de atividade moderada a grave (Escore de Mayo 6–12) refratários aos corticosteroides isoladamente ou em associação com azatioprina ou 6-mercaptopurina (ACT 1) ou com 5-aminossalicilatos (ACT 2) foram

realizados visando a avaliação da resposta clínica após 8 semanas. Foram excluídos pacientes com uso prévio de anti-TNF- α . Houve melhor resposta clínica entre os pacientes tratados com infliximabe (5 mg/kg IV) se comparados ao grupo placebo (69% *vs.* 37% no ACT 1; $p < 0,001$) e (65% *vs.* 29% no ACT 2; $p < 0,001$). Os pacientes em uso de infliximabe também apresentaram maior taxa de resposta clínica na semana 30 ($p \leq 0,002$ em ambos os estudos)³ (A).

Pacientes com retocolite ulcerativa corticorefratária foram randomizados para receber infliximabe (5 mg/kg IV) ou placebo nas semanas 0 e 2. A taxa de remissão (escore de sintomas da retocolite ulcerativa menor que 2) foi de 39% no grupo infliximabe e 30% no grupo placebo até a 6ª semana, com uma diferença não estatisticamente significativa de 9% entre os grupos (IC 95% 19–34%; $p = 0,76$). Nesse período, a qualidade de vida relacionada a saúde, utilizando o Questionário de Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ) e o instrumento EQ-5D não foi significativamente diferente entre os grupos ($p = 0,22$ e $0,3$, respectivamente)⁴ (A).

No estudo UC-SUCCESS, foram randomizados 239 pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave (Mayo escore 6–12), sem terapia prévia com inibidores TNF. Na semana 16, houve uma taxa de remissão clínica livre de corticoide (Mayo escore ≤ 2) maior com a associação de infliximabe com azatioprina (39,7%) em comparação com o infliximabe apenas (22,1%; $p = 0,0170$) ou azatioprina apenas (23,7%; $p = 0,813$). As maiores melhorias de qualidade de vida medidas pelo questionário IBDQ e formulário SF-36, desde o início do estudo, foram observadas na associação de infliximabe e azatioprina ($p < 0,05$ em comparação com o uso apenas de azatioprina ou infliximabe isolado)⁵ (A).

7.1.1.2. Terapia de resgate

É consenso que pacientes com diagnóstico de colite aguda grave e fulminante devam ser internados e submetidos a tratamento com altas doses de corticoide intravenoso. Naqueles que não respondem ao tratamento após um período de 48 a 72 horas, algum tipo de terapia de resgate deve ser introduzido antes de se indicar tratamento cirúrgico. Apesar do tratamento intensivo, cerca de 50 a 60% dos pacientes são submetidos a tratamento cirúrgico e com colectomia. Os autores concluíram que o infliximabe estaria indicado como terapia de resgate no tratamento de pacientes com colite moderada e grave visando reduzir o número de colectomias⁹ (B). Na falha do uso de corticoide intravenoso no controle dos sintomas, pacientes com colite grave foram randomizados para receber infliximabe (N=24) ou placebo (N=21). Os autores observaram a redução significativa no número de colectomias nos pacientes que receberam uma única dose de infliximabe (5mg/kg de peso corporal) em comparação com aqueles que receberam placebo (IFX=29% *vs.* placebo=67%; odds ratio=4,9; IC95% 1,4–17; $p = 0,017$), em um seguimento de 3 meses⁶ (B). Após a randomização, verificou-se que o grupo de pacientes que tinham diagnóstico prévio de RCU teve maior número de pacientes que receberam infliximabe quando comparado ao grupo de pacientes que manifestavam a doença pela primeira

vez (21 vs. 9). Podemos, portanto inferir que os pacientes com maior dano tecidual (secundário à doença) relacionado ao tempo pertenciam ao grupo infliximabe.

No entanto, após análise multivariada, o número de pacientes que manifestavam a doença pela primeira vez e que, consequentemente, receberam tratamento, foi maior do que o número de pacientes no grupo placebo, que também se beneficiaram da utilização do infliximabe (OR=3,6; IC95% 1,0–13,7). Os resultados da mesma coorte de pacientes foram avaliados 3 anos após o tratamento⁷ (B). Aproximadamente 50% dos pacientes tratados com IFX não necessitaram de cirurgia, e a maioria permaneceu em remissão sem o uso de corticosteroides. No entanto, 76% dos pacientes recrutados para o grupo placebo foram colectomizados (p=0,012)⁷ (B). Podemos concluir, portanto, que o benefício do tratamento de resgate com infliximabe mantém-se em longo prazo⁷ (B).

7.1.1.2.1 IFX versus ciclosporina

Diversos autores compararam os resultados do uso da ciclosporina versus infliximabe como terapia de resgate em pacientes com RCU grave não responsiva a corticosteroides. Foram incluídos seis estudos retrospectivos (coorte histórico), com um total de 321 pacientes analisados (142 no grupo ciclosporina vs. 179 no grupo infliximabe). Não houve diferença entre os grupos na taxa de colectomia aos 3 meses (odds ratio (OR)=0,86; IC95% 0,31–2,41; p=0,775) e aos 12 meses (OR=0,60; IC95% 0,19–1,89; p=0,381). Não foi encontrada diferença no número de reações adversas (OR=0,76; IC95% 0,34–1,70; p=0,508) e nas complicações pós-operatórias (OR=1,66; IC95% 0,26–10,50; p=0,591)⁸ (B).

Em ensaio clínico aberto randomizado controlado (N=115), cujo objetivo foi comparar ciclosporina com infliximabe, não verificada diferença entre as drogas em relação à eficácia na RCU grave sem resposta ao uso de corticosteroides. A resposta clínica no 7º dia foi de aproximadamente 85% em ambos os grupos (p>0,50). Também não houve diferença na taxa de colectomia em 3 meses (ciclosporina 18% vs. infliximabe 21%, p=0,66) e no número de eventos adversos graves (p=0,23)⁹ (B).

Outro estudo clínico aberto comparou a eficácia entre as duas drogas. Pacientes com RCU grave corticorefratária (N=83) receberam ciclosporina (n=45) ou infliximabe (n=38). A ciclosporina aumentou o risco de colectomia em 20% (NNH=5; IC95% 2–2116) em até 3 meses e em 21% (NNH=5; IC95% 2–215) em até 1 ano¹⁰ (B).

7.1.2 ADALIMUMABE

O estudo ULTRA 1 avaliou a eficácia do adalimumabe (ADA) na indução da remissão até 8 semanas em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave que não obtiveram resposta com corticosteroides e/ou imunossupressores. Foram incluídos 186 pacientes (média de idade=37 anos), que foram randomizados para uso de adalimumabe (160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2 e, em seguida, 40 mg a cada duas semanas) versus placebo, por via subcutânea. Outros 390 pacientes foram randomizados, seguindo uma alteração do

protocolo, para adalimumabe alta dose (160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2 e, em seguida, 40 mg a cada duas semanas) versus baixa dose (80 mg na semana 0 e, em seguida, 40 mg a cada duas semanas) versus placebo, por via subcutânea. Nenhum paciente nesse estudo tinha sido tratado com anti-TNF- α previamente. Os desfechos avaliados foram: remissão clínica (escore Mayo ≤ 2 , sem subescore individual superior a 1 e redução ≥ 1 do sangramento retal em 8 semanas) e resposta clínica (redução do escore Mayo ≥ 3 , redução $\geq 30\%$ do valor inicial e redução do subescore de sangramento retal ≥ 1 ou subescore de sangramento retal absoluto 0 ou 1). Nesse estudo 18,5% dos pacientes do grupo ADA 160 mg dose inicial (p=0,031 vs. placebo, número de pacientes necessário para tratamento [NNT]=11) e 10% com ADA 80 mg dose inicial (não significativa vs. placebo) entraram em remissão na 8ª semana, em comparação com 9,2% do grupo placebo. A resposta clínica na 8ª semana foi de 54% com ADA 160 mg dose inicial (não significativa vs. placebo) e 51,5% com ADA 80 mg dose inicial (não significativa vs. placebo), em comparação com 44,6% com placebo¹¹ (A).

Um segundo estudo (ULTRA 2), no qual 40% dos pacientes tinham sido tratados previamente com anti-TNF, mostrou uma taxa de remissão clínica superior nos pacientes tratados com adalimumabe quando comparados àqueles tratados com placebo na 8ª semana (16,5% vs. 9,3%; p=0,019)¹² (A).

A incidência de eventos adversos foi similar com ADA ou placebo no estudo ULTRA 1 (50,2% vs. 48,4%, respectivamente). O evento adverso mais frequente foi a piora ou *flare-up* da retocolite ulcerativa (ADA 3,6% vs. placebo 4,0). A maioria dos eventos adversos foi de gravidade leve a moderada¹¹ (A).

Uma metanálise, que incluiu os estudos ULTRA 1 e ULTRA 2, teve como objetivo verificar as taxas de remissão na 8ª semana de tratamento, tendo evidenciado um efeito clinicamente relevante com o ADA, com risco relativo (RR) de 1,85 (IC95% 1,26–2,72); $I^2=0\%$ e NNT=13 (IC95% 7–42). Ao passo que 17,2% (65/378) dos pacientes do grupo Adalimumabe estava em remissão, essa taxa para o grupo placebo foi de 9,3% (35/376)¹³ (A).

Outro ensaio clínico, duplo-cego, avaliou o uso do ADA na terapia de indução e manutenção de 273 pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave não responsivos a corticosteroides e/ou imunossupressores, sem uso prévio de anti-TNF- α ¹⁷. Os pacientes foram randomizados para receber ADA 160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2 e, em seguida, 40 mg a cada duas semanas, ou 80 mg na semana 0 e, em seguida, 40 a cada duas semanas, ou placebo, por via subcutânea. Até a 8ª semana não houve diferença significativa na taxa de remissão, porém, mais pacientes tratados com ADA 160 mg dose inicial tiveram resposta clínica se comparados ao grupo com placebo (50% versus 35%; p=0,044)¹⁴ (A).

7.1.3 GOLIMUMABE

O ensaio clínico PURSUIT-SC avaliou a eficácia do golimumabe no período de indução da remissão da retocolite ulcerativa moderada a grave¹⁵ (A).

O PURSUIT-SC foi um ensaio clínico integrado que incluiu um estudo de determinação da dose Fase 2 e estudos de confirmação da dose Fase 3, duplo-cegos, que avaliou a terapia com golimumabe subcutâneo em pacientes sem terapia prévia com anti-TNF- α , portadores de retocolite ulcerativa moderada a grave (Mayo score 6–12 e subescore endoscópico ≥ 2 pontos), que não responderam à terapia convencional. No estudo de confirmação da dose, as taxas de resposta clínica na semana 6 foi 51% entre os pacientes tratados com golimumabe 200 mg, seguido de golimumabe 100 mg, e 30,3% naqueles do grupo placebo, uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). O golimumabe também esteve associado a uma taxa significativamente maior de remissão do que o placebo (17,8% comparado com 6,4%; $p < 0,0001$)¹⁵ (A).

7.1.4 VEDOLIZUMABE

Em quatro ensaios clínicos randomizados (ECRs), demonstrou-se que o vedolizumabe é eficaz na indução da remissão em adultos com RCU¹⁶. A taxa de indução de remissão clínica com vedolizumabe entre 4 a 6 semanas (77%), observada em 606 adultos com RCU foi superior à do grupo placebo (92%); RR=0,86 (IC95% 0,8–0,91); NNT=6–12; $I^2=0\%$. O vedolizumabe também mostrou menor taxa de falha na resposta clínica (48%) em 6 semanas, na análise de três ECRs (N=601 adultos), quando comparado ao grupo com placebo (72%) RR=0,68 (IC95% 0,59–0,78); NNT=4 a 7; $I^2=0\%$. A recidiva clínica em 52 semanas foi de 56,7% no grupo vedolizumabe, em comparação com 84,1% do grupo placebo ($p < 0,0001$, NNT=4), em um ECR (N=373 adultos). Não houve diferença com significância estatística para eventos adversos (qualquer ou grave) entre os grupos¹⁶ (A).

A terapia de indução de remissão com vedolizumabe (na dose de 300 mg) foi comparada com placebo por via endovenosa em 6 de 374 pacientes com retocolite ulcerativa ativa na coorte 1 do estudo GEMINI 1¹⁷. A taxa de resposta foi de 47,1% no grupo vedolizumabe *versus* 25,5% no grupo placebo ($p < 0,001$). A remissão clínica ocorreu em 16,9% no grupo vedolizumabe e em 5,4% no grupo placebo ($p = 0,001$). Nesta coorte, 42,2% dos pacientes haviam utilizado anti-TNF- α ¹⁷ (A).

7.2 MANUTENÇÃO DA REMISSÃO

Recomendações

Na manutenção da remissão, golimumabe e IFX mostraram eficácia semelhante em remissão clínica, remissão clínica sustentada e cicatrização da mucosa. (B) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA

7.2.1 IFX

Nos pacientes que respondem ao tratamento de indução da remissão, o infliximabe deve ser utilizado na manutenção da remissão. No ACT 1, a resposta clínica até a semana 54 ocorreu em 46% dos pacientes que receberam infliximabe

5 mg/kg IV comparado a 20% no grupo placebo ($p < 0,001$). Houve significativa melhora na qualidade de vida com o uso do infliximabe quando comparado com placebo. Não houve diferença na proporção de pacientes com eventos adversos entre os grupos infliximabe e placebo. Entretanto, mais eventos adversos ocorreram entre os pacientes que receberam infliximabe no estudo ACT 1 do que entre aqueles do estudo ACT 2 (87,6% comparado com 81,8%). O evento adverso mais comum no ACT 1 foi o agravamento da retocolite ulcerativa (infliximabe 19,0% *versus* placebo 33,1%), enquanto no ACT 2 foi a cefaleia (infliximabe 15,7% *versus* placebo 14,6%). Houve mais eventos adversos graves no grupo placebo de ambos os ECRs (ACT 1: infliximabe 21,5% *vs.* placebo 25,6%; ACT 2: infliximabe 10,7% *vs.* placebo 19,5%). Um número maior de pacientes interrompeu o tratamento por evento adverso no grupo placebo em ambos os ECRs³ (A). No longo prazo, os estudos ACT-1 e ACT-2 Extension incluíram 229 dos 489 pacientes tratados nos estudos ACT-1 e ACT-2 e esses pacientes foram acompanhados por um período de até três anos com tempo médio de seguimento de 113 semanas. Dezesseis pacientes (7%) tiveram a dose de infliximabe otimizada para 10 mg/kg a cada 8 semanas. Dos 229 pacientes, 70 (30,6%) pacientes interromperam uso do infliximabe: 24 (10,5%) devido a efeitos adversos; 11 (4,8%) por perda de eficácia; 1 (0,4%) necessitou de colectomia; e 34 (14,8%) por outras razões, como a retirada do consentimento informado, perda de seguimento e não aderência do paciente. Na semana 104, 67,9% (108 dos 159) dos pacientes que ainda estavam em acompanhamento apresentavam-se sem sinais de atividade da doença¹⁸ (B).

7.2.2 Adalimumabe

O estudo ULTRA 2, no qual 40% dos pacientes tinham sido tratados previamente com anti-TNF- α , mostrou uma taxa de remissão clínica superior nos pacientes tratados com adalimumabe do que naqueles tratados com placebo na semana 52 (17,3% *vs.* 8,5%; $p = 0,004$). Essa diferença também foi favorável ao ADA, até um ano, entre os pacientes sem terapia prévia com anti-TNF- α (22% *vs.* 12,4%; $p = 0,029$; NNT=11) e com terapia anti-TNF- α prévia (10,2% *vs.* 3%; $p = 0,039$; NNT=14). Dos pacientes que estavam em remissão na semana 8, 8,5% do grupo ADA e 4,1% do placebo permaneceram em remissão na semana 52 ($p = 0,047$)¹² (A).

A incidência de eventos adversos foi similar com ADA ou placebo no estudo ULTRA 2 (82,9% *vs.* 83,8%). O evento adverso mais frequente foi a piora ou *flare-up* da retocolite ulcerativa (ADA 22,6% *vs.* placebo 29,2%). A maioria dos eventos adversos foi de gravidade leve a moderada. Um maior número de pacientes do grupo placebo interrompeu o tratamento devido a um evento adverso (13,1%) em comparação com os pacientes do grupo ADA (8,9%)^{11,12} (A).

No estudo de Suzuki et al., que avaliou o uso do ADA na terapia de indução e manutenção de 273 pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave não responsivos a corticosteroides e/ou imunossuppressores, sem uso prévio de anti-TNF- α , na 52ª semana, mais os pacientes em terapia de manutenção com ADA, comparado com placebo, tiveram

resposta clínica (31% versus 18%; $p=0,021$) e remissão (23% versus 7%; $p=0,001$). Não houve diferença no número de eventos adversos graves entre os grupos¹⁴ (A).

No longo prazo, uma extensão dos estudos ULTRA 1 e 2 avaliou a eficácia do uso do adalimumabe até o quarto ano de seguimento. A partir da semana 52, 600 dos 1094 pacientes incluídos nos estudos ULTRA 1 ou 2 receberam adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas ou necessitaram de reajuste de dose para 40 mg semanalmente (141 pacientes). Foi realizada análise *intention to treat*. Desse total, 199 ainda estavam em acompanhamento ao final de 4 anos. A taxa de remissão baseada no escore de Mayo parcial (sem o critério endoscópico), a remissão pelo escore IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), a cicatrização de mucosa e a descontinuação do corticoide na semana 208 foi de 24,7%, 26,3%, 27,7% e 59,2%, respectivamente. Considerando apenas a população de pacientes que passou a ser acompanhada no período denominado ULTRA 3 (a partir da semana 52), a remissão medida pelo escore parcial de Mayo foi de 63,6% e a cicatrização de mucosa foi de 59,9% (*non-responder imputation*)¹⁹ (B).

7.2.3 Golimumabe

No ensaio clínico PURSUIT-M, que teve como objetivo avaliar a eficácia do golimumabe na manutenção da remissão, os pacientes cuja doença tinha respondido à terapia de indução em dois ensaios prévios (incluindo PURSUIT-SC) foram randomizados para receber golimumabe sc 50 mg, golimumabe sc 100 mg (subcutâneo) ou placebo. A resposta clínica foi mantida durante 54 semanas em 47,0% no grupo golimumabe 50 mg, 49,7% no grupo 100 mg e 31,2% no placebo ($p=0,010$ e $p<0,001$, respectivamente)²⁰. A proporção de pacientes que estavam em remissão nas semanas 30 e 54 foi maior no grupo golimumabe 100 mg (27,8%) e no grupo golimumabe 50 mg (23,2%) do que no grupo placebo (15,6%; $p=0,004$ e $p=0,122$, respectivamente), embora a diferença entre golimumabe 50 mg e placebo não tenha sido estatisticamente significativa. O número de eventos adversos foi similar nos grupos 50 mg e 100 mg. No entanto, entre os pacientes com golimumabe 50 mg, 8,4% tiveram um evento adverso grave e 5,2% interromperam o tratamento devido a um evento adverso, em comparação com 14,3% e 9,1%, respectivamente, no grupo de pacientes que utilizaram a dose de 100 mg. A principal causa de interrupção de tratamento, contudo, foi piora clínica da doença²⁰ (A).

7.2.4 Vedolizumabe

Metanálise que incluiu quatro ensaios clínicos randomizados (ECRs) e avaliou a eficácia do vedolizumabe na indução da remissão nas semanas 4 e 6 também avaliou sua eficácia ao final do primeiro ano. A recidiva clínica em 52 semanas foi de 56,7% no grupo vedolizumabe comparado com 84,1% no grupo placebo ($p<0,0001$, $NNT=4$) em 1 ECR (N=373 adultos). Não houve diferença com significância estatística para eventos adversos (qualquer ou grave) entre os grupos¹⁶ (A).

O estudo GEMINI 1, mencionado anteriormente, também incluiu uma coorte 2, na qual participaram 521 pacientes e que avaliou o vedolizumabe *open-label*. Os pacientes da coorte 1 e da coorte 2 que apresentaram resposta clínica ao vedolizumabe na semana 6 (n=373) foram randomizados para receber vedolizumabe 300 mg (uma vez a cada 8 semanas versus 4 semanas) EV ou placebo, por até 52 semanas. Apenas 56% completaram o tratamento e todos foram incluídos na análise por intenção de tratamento (*intention-to-treat* ou ITT). Houve remissão clínica na 52ª semana em 41,8% com vedolizumabe 8/8 semanas ($p<0,001$ vs. placebo, $NNT=4$); 44,8% com vedolizumabe 4/4 semanas ($p<0,001$ vs. placebo, $NNT=4$) e 15,9% com placebo. A resposta clínica continuou até a semana 52 em 56% com vedolizumabe 8/8 semanas ($p<0,001$ vs. placebo, $NNT=3$); 52% com vedolizumabe 4/4 semanas ($p<0,001$ vs. placebo, $NNT=4$) e em 23,8% com placebo. O vedolizumabe 8/8 ou 4/4 semanas esteve associado a aumento da cicatrização da mucosa ($p<0,001$ para ambas as comparações com placebo). Não houve diferença significativa comparando as duas terapias agrupadas de vedolizumabe com o grupo placebo¹⁷ (A).

7.3 GOLIMUMABE VERSUS IFX VERSUS ADALIMUMABE VERSUS VEDOLIZUMABE

Por falta de estudos comparativos diretos entre os vários agentes biológicos no tratamento da retocolite ulcerativa com atividade moderada a grave, uma metanálise comparou indiretamente esses agentes (metanálise em rede). Foram incluídos cinco ECRs que avaliaram a eficácia do golimumabe (1 ECR), infliximabe (2 ECRs) e adalimumabe (2 ECRs), no tratamento da RCU ativa de moderada a grave em pacientes adultos sem uso prévio de terapia anti-TNF- α . Os desfechos avaliados incluíram resposta clínica, remissão clínica, cicatrização da mucosa após terapia de indução (6–8 semanas), terapia de manutenção (1 ano), bem como resposta clínica e remissão sustentada (indução com manutenção)²¹ (B).

Para terapia de indução, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre golimumabe e adalimumabe ou entre golimumabe e infliximabe. O uso de infliximabe foi estatisticamente superior ao uso de adalimumabe na indução para todos os desfechos considerados. Na manutenção de remissão, o golimumabe e o infliximabe apresentaram eficácia semelhante para alcançar tanto a remissão clínica quanto a remissão clínica sustentada, enquanto o adalimumabe não foi significativamente superior ao placebo na remissão clínica sustentada²¹.

O golimumabe e o infliximabe também apresentaram eficácia semelhante para alcançar a manutenção, resposta clínica, resposta clínica sustentada e cicatrização da mucosa. O golimumabe na dose de 50 mg e 100 mg foi estatisticamente superior ao adalimumabe para resposta clínica e resposta clínica sustentada, e o golimumabe 100 mg foi também superior ao adalimumabe na cicatrização da mucosa. Portanto, essa metanálise em rede (evidência indireta) sugeriu que o infliximabe foi estatisticamente superior ao

adalimumabe na indução, e que o golimumabe foi estatisticamente superior ao adalimumabe para desfechos sustentados. O infliximabe e o golimumabe foram comparáveis em termos de eficácia²¹ (B).

Outra metanálise em rede com sete ECRs, com pacientes apresentando as mesmas características da metanálise anterior, que incluiu um ECR comparando vedolizumabe com placebo, mostrou que todos os agentes biológicos

(adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe) apresentaram maior resposta clínica, remissão clínica e cicatrização mucosa do que o placebo na terapia de indução. Sugeriu-se também que o infliximabe foi mais eficaz que o adalimumabe na indução da resposta clínica (OR=2,36; IC95% 1,22–4,63) e na cicatrização da mucosa (OR=2,02; IC95% 1,133–3,59). Não houve outras comparações indiretas com significância estatística²² (B).

REFERÊNCIAS

1. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008;2(1):24-62.
2. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501-23.
3. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76.
4. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kühbacher T, Ghosh S, Arnott ID, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2003;52(7):998-1002.
5. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(2):392-400.e3.
6. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1805-11.
7. Gustavsson A, Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis - 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(8):984-9.
8. Chang KH, Burke JP, Coffey JC. Infliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2013; 28(3):287-93.
9. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J et al. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9857):1909-15.
10. Croft A, Walsh A, Doecke J, Cooley R, Howlett M, Radford-Smith G. Outcomes of salvage therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: ciclosporin vs. infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(3):294-302.
11. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780-7.
12. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65.e1-3.
13. Yang Z, Ye XQ, Zhu YZ, Liu Z, Zou Y, Deng Y, et al. Short-term effect and adverse events of adalimumab versus placebo in inducing remission for moderate-to-severe ulcerative colitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015 15;8(1):86-93.
14. Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 2014; 49(2):283-94.
15. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):85-95;quiz e14-5.
16. Mosli MH, MacDonald JK, Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, et al. Vedolizumab for Induction and Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis: A Cochrane Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(5):1151-9.
17. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710.
18. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Long term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis the ACT-1 and ACT-2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:201-11.
19. Colombel JF, Sandborn WJ, Gosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA and 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109:1771-80.
20. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014; 146(1):96-109.e1.
21. Thorlund K, Druyts E, Toor K, Mills EJ. Comparative efficacy of golimumab, infliximab, and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta-analysis accounting for differences in trial designs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 9(5):693-700.
22. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, Bonovas S. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(10):704-11.

8. TRATAMENTO COM INIBIDORES DE “JANUS KINASE” (JAK)

RECOMENDAÇÕES

Na retocolite ulcerativa, tofacitinibe é superior ao placebo em termos de indução da resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa, independentemente da exposição prévia a agentes anti-TNF. (A) EVIDÊNCIA DE ALTA QUALIDADE.

Na manutenção da remissão na retocolite ulcerativa, tofacitinibe apresenta eficácia superior ao placebo na remissão clínica e cicatrização da mucosa, independentemente da exposição prévia a agentes anti-TNF. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

Os inibidores de JAKs já estão incorporados no manejo de doenças imunomediadas como artrite reumatoide (AR) (no Brasil, desde 2014).¹ Tofacitinibe (CP-690,550) é uma pequena molécula para uso oral cujo peso molecular é 312,3 Da. A inibição da JAK1, JAK3, e, em menor grau, JAK2,²⁻⁵ resulta no bloqueio da sinalização de diversas citocinas, incluindo interleucina (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 e interferon-gama, entre outras.²⁻⁵ Estas citocinas estão diretamente envolvidas na patogênese da doença inflamatória intestinal exercendo suas funções na sinalização de diferentes vias inflamatórias incluindo ativação e proliferação linfocitária.²⁻⁶ Tofacitinibe (TOFA) foi aprovado pela ANVISA para o tratamento da RCU moderadamente ou gravemente ativa com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância aos corticosteroides, azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP) ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) em março de 2019.⁷

Os resultados favoráveis iniciais do TOFA em estudo clínico multicêntrico randomizado na RCU⁸ permitiram a consolidação de um programa de fase III (OCTAVE) em pacientes com RCU moderadamente ou gravemente ativa.⁹ No estudo de indução OCTAVE 1 (n=476 no grupo TOFA; n=122 no grupo placebo) a remissão clínica na semana 8 (definida como escore de Mayo \leq 2, sem nenhum subscore $>$ 1 e um subscore de sangramento retal de 0) foi 18,5% no grupo TOFA (10 mg via oral, duas vezes ao dia) *versus* 8,2% no grupo placebo (P=0,007). No estudo de indução OCTAVE 2 de metodologia similar, a remissão clínica na semana 8 foi observada em 16,6% no grupo TOFA *versus* 3,6% no grupo placebo (P<0,001).⁹ Uma observação interessante é a de que em ambos os estudos os efeitos do tratamento foram similares entre aqueles que receberam ou não tratamento prévio com antagonistas do TNF.⁹ No estudo de manutenção (OCTAVE *sustain trial*), duas doses foram avaliadas, 10 mg duas vezes ao dia (n=197) e 5 mg duas vezes ao dia (n=198)

e comparadas ao placebo (n=198) por 52 semanas em pacientes que completaram os estudos OCTAVE 1 ou 2 e obtiveram uma resposta clínica definida por queda no escore de Mayo total de pelo menos três pontos, acompanhada de queda no subscore de sangramento retal de pelo menos um ponto ou um subscore de sangramento retal absoluto de 0 ou 1. As taxas de remissão na semana 52 foram 34,3% e 40,6% nos grupos de 5 mg e 10 mg de TOFA, respectivamente, comparados com 11,1% no grupo placebo (P < 0,001 para ambas as comparações com placebo).⁹ Nos estudos de indução OCTAVE 1 e 2, os desfechos secundários de cicatrização de mucosa, definida como um subscore endoscópico de Mayo \leq 1, na semana 8, ocorreram mais frequentemente de forma significativa no grupo TOFA (10 mg) comparado ao grupo placebo (OCTAVE 1: 31,3% TOFA x 15,6% placebo; P<0,001; OCTAVE 2: 28,4% TOFA x 11,6% placebo; P<0,001). Mais uma vez, o tratamento prévio com antagonistas do TNF não pareceu influenciar os resultados. No estudo OCTAVE de manutenção, as taxas de cicatrização de mucosa na semana 52 foram 37,4% e 45,7% nos grupos que receberam 5 mg e 10 mg de TOFA, respectivamente, *versus* 13,1% no grupo placebo (P<0,001 para ambas as comparações).⁹ Estes achados enfatizam que pacientes com exposição prévia a agentes biológicos, principalmente anti-TNFs, ainda podem receber TOFA e experimentar taxas de remissão clínica e cicatrização de mucosa em torno de 30%-45%.⁹

Com relação aos eventos adversos, observou-se uma taxa numericamente maior de infecção por herpes zoster (usualmente menor que 1,5%) no grupo TOFA, no estudo de manutenção, principalmente com a dose mais alta (10 mg duas vezes ao dia). Nenhum caso de infecção por herpes zoster foi considerado sério ou resultou em descontinuação da droga.⁹ Assim, vacinação contra herpes zoster deve ser considerada no caso do tratamento com TOFA. Ao longo dos três estudos, observou-se que os níveis de lipídios (i.e., colesterol total, LDL e HDL) aumentaram com a administração de TOFA (usualmente em menos de 30% dos pacientes) com *plateau* após 4 semanas.⁹ Em pacientes com artrite reumatoide ou psoríase, TOFA também se associou com elevação de lipídios sem, no entanto, aumento no risco de eventos cardiovasculares.⁹ Mais casos de câncer de pele não melanoma ocorreram nos estudos OCTAVE com TOFA (5 casos) *versus* placebo (1 caso). Todos os casos haviam sido expostos previamente às tiopurinas.⁹ Nenhum caso de tuberculose foi relatado nos três estudos.^{8,9} Dados do estudo aberto de longo prazo (OCTAVE open), com TOFA na RCU, em andamento, contribuirão para o perfil de segurança no longo prazo da droga.⁹

REFERÊNCIAS

1. da Mota LM, Cruz BA, de Albuquerque CP, Gonçalves DP, Laurindo IM, Pereira IA, et al. Update on the 2012 Brazilian Society of Rheumatology Guidelines for the treatment of rheumatoid arthritis: position on the use of tofacitinib. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55:512-21.
2. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2017;66:199-209.
3. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. JAK inhibition in inflammatory bowel disease. *Exp Rev Clin Immunol.* 2017;13:693-703.
4. De Vries LCS, Wildenberg ME, De Jonge WJ, D'Haens GR. The future of Janus Kinase inhibitors in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2017;11:885-93.
5. Teixeira FV, Damião AOMC, Kotze PG. Tofacitinib in the management of ulcerative colitis refractory to anti-TNF and anti-integrin therapies. *Arq Gastroenterol* 2018;55(2):198-200.
6. Boland BS, Sandborn WJ, Chang JT. Update on Janus kinase antagonists in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43:603-17.
7. Xeljanz. Bula do produto, último acesso em 10/Jun/2019. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=15998882016&pIdAnexo=3354659
8. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2012;367:616-24.
9. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376:1723-36.

9. TRATAMENTO COM PROBIÓTICOS

Recomendações

O probiótico VSL#3 aumenta as taxas de resposta e remissão clínica na RCU ativa. (B) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA

Alguns probióticos, em especial *Escherichia coli* Nissle 1917, podem fornecer eficácia semelhante à do derivado de 5-ASA na manutenção da remissão clínica em pacientes com RCU em remissão. (B) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA

O probiótico VSL#3 é eficaz para a manutenção da remissão na bolsite crônica e na prevenção da bolsite após anastomose ileoanal e bolsa ileal para RCU. (B) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA

INTRODUÇÃO

Probióticos são definidos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro”, de acordo com a *Food and Agriculture Organization*¹.

O uso dos probióticos tem sido proposto com a finalidade de proporcionar benefícios para a saúde humana há muito tempo. Porém, nos últimos anos, houve um interesse crescente para a sua utilização na doença inflamatória intestinal (DII), devido ao papel do microbioma na sua patogênese². Uma vez que a retocolite ulcerativa (RCU) refratária se associa a antígenos da microbiota intestinal e disbiose, o uso de probióticos tem sido sugerido para modular a microbiota existente.

Diversos estudos avaliaram a utilização de agentes probióticos como terapia adjuvante no tratamento da RCU e da doença de Crohn (DC). As diferentes abordagens de tratamento para essas condições podem ser divididas em tratamento durante a fase aguda (terapia de indução) e tratamento para controle em longo prazo dos sintomas (terapia de manutenção).

9.1 INDUÇÃO DA REMISSÃO

Revisão sistemática composta por 23 estudos controlados e randomizados (ECRs) avaliou os efeitos dos probióticos na indução e manutenção da remissão na RCU, DC e bolsite (N=1.763 pacientes com DII)³. Na análise de subgrupo, 9 ECRs (n=649 pacientes com RCU) avaliaram os efeitos da suplementação com probióticos *versus* placebo *versus* tratamento convencional (ex., sulfassalazina, derivados do 5-aminossalicílico (5-ASA), corticosteroides, imunossupressores), com ou sem placebo. No geral, houve benefício estatisticamente significativo em favor do uso de suplementação com probióticos na indução da resposta ou remissão clínica na RCU ativa. (risco relativo [RR]=1,51; IC 95% 1,10–2,06; NNT 3–25), porém, com heterogeneidade significativa ($I^2=65\%$, $p=0,004$). Na análise de sensibilidade, em que se procurou reduzir a heterogeneidade, foram excluídos 2 estudos em que os controles receberam derivados

do 5-ASA em vez de placebo. Nesse caso, a análise dos 7 estudos restantes (n=443 pacientes com RCU) mostrou que, em geral, a suplementação com probióticos foi, em geral, superior ao placebo na indução da resposta ou remissão clínica na RCU ativa (RR=1,80; IC 95% 1,36–2,39), com heterogeneidade satisfatória ($I^2=4\%$, $p=0,39$)³ (A).

Outra revisão sistemática, com 7 ECRs, avaliou a taxa de remissão clínica, comparando-se o tratamento com probióticos *versus* não probióticos em 399 pacientes com RCU. Os autores demonstraram maior taxa de remissão com probióticos comparativamente ao obtido com placebo (*odds ratio* [OR] 2; IC95% 1,35–2,96). Em dois ECRs que avaliaram o uso de VSL#3, que serão descritos abaixo, foi sugerido um benefício no emprego deste. Ao se comparar o uso de probióticos com um controle ativo, geralmente derivados do 5-ASA, a taxa de remissão clínica não apresentou diferença estatística significativa (OR=1; IC95% 0,85–1,18)⁴ (A).

Revisão sistemática, composta por quatro ECRs, realizada com o objetivo de comparar o uso de probióticos *versus* o de terapia convencional na indução da remissão em pacientes com RCU ativa, não mostrou diferença intergrupos significativa quanto à taxa de remissão ou de melhora clínica (2 estudos compararam probióticos com placebo, 1 comparou probiótico com mesalazina e outro comparou a associação de probiótico a um derivado de 5 ASA, a balsalazida)⁵ (A).

Estudos sustentam o benefício no uso do VSL#3 para indução da remissão ou resposta clínica em pacientes adultos com RCU leve a moderada. Foi realizado um estudo comparativo em 147 pacientes adultos com RCU de moderada atividade empregando-se o VSL#3 *versus* placebo duas vezes ao dia, por via oral, durante 12 semanas. Na análise por intenção de tratamento (ITT), onde 57% dos pacientes concluíram o estudo, foi verificada maior taxa de melhora superior (>50%) no índice de atividade da doença (UCDAI), na semana 6, no grupo VSL#3 quando comparado com o placebo (32,5% no grupo VSL#3 *versus* 10% no placebo ($P=0,001$; NNT=5). As taxas de remissão clínica obtidas no grupo probiótico e no grupo placebo, em até 12 semanas de observação, foram de 42,9% *versus* 15,7%, respectivamente ($p<0,001$; NNT=4)⁶ (B).

A associação do VSL#3 ao derivado de 5-ASA oral e/ou imunossupressores (azatioprina ou 6-mercaptopurina) pode reduzir os escores de atividade da doença em pacientes com RCU leve a moderada com recidivas frequentes. Comparando-se o uso de VSL#3 *versus* placebo, em até 8 semanas de observação, verificou-se um decréscimo no escore do UCDAI da ordem de 50% ou mais em 63,1% dos pacientes no grupo probiótico e de 40,8% no grupo placebo (Per Protocol [PP], $p=0,01$; ITT, $p=0,031$; NNT=5), havendo uma redução superior ou igual a 3 pontos no escore UCDAI de 60% *versus* 43,9%, respectivamente (PP, $p=0,017$; ITT, $p=0,046$; NNT=7). Também foi verificada uma redução do sangramento retal (PP, $p=0,014$; ITT, $p=0,036$). Não houve diferença na taxa de remissão clínica intergrupos (UCDAI ≤ 2 pontos [escala 0–12]) (47,7 vs. 32,4%; $p=0,07$), nem nos escores endoscópicos (PP, $p=0,086$; ITT, $p=0,366$)⁷ (B).

9.2 MANUTENÇÃO DA REMISSÃO

Três estudos compararam o uso de probióticos com o de mesalazina e não detectaram diferenças na taxa de recidiva (análise de 3 ECRs, com 555 pacientes; OR=1,33; IC 95% 0,94–1,90) e nos eventos adversos (análise de 2 ECRs, com 430 pacientes). Um ECR com 32 pacientes comparou probióticos com placebo e não encontrou diferença na taxa de recidiva até um ano (75% vs. 92%; OR=0,27; IC 95% 0,03–2,68) e o número de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos⁸ (A).

Revisão sistemática, que incluiu 23 ECRs (N=1.763 pacientes com DII), demonstrou que os probióticos podem ter efeito semelhante ao dos derivados de 5-ASA, sem eventos adversos adicionais³ (A). A análise de 5 ECRs (N=729) não mostrou vantagem no tratamento de manutenção com probióticos quando comparados com o grupo controle (probióticos *versus* 5-ASA, probióticos mais 5-ASA *versus* 5-ASA somente ou probióticos mais 5-ASA *versus* placebo mais 5-ASA) [RR=0,89; IC 95% 0,66–1,21; I²=35%]. Uma análise de 3 ECRs (n=505 pacientes com RCU em remissão), comparando probióticos com derivados de 5-ASA, no entanto, mostrou que a eficácia dos probióticos foi comparável à do derivado do 5-ASA na terapia de manutenção em pacientes com RCU em remissão (RR=0,96; IC 95% 0,76–1,19; I²=0%), em especial com o probiótico *Escherichia coli* Nissle 1917³. Tratamento com probióticos associado a derivado de 5-ASA não mostrou vantagem sobre placebo associado a derivado de 5-ASA, na RCU em remissão, porém, salienta-se a alta heterogeneidade dos estudos (RR=0,67; IC 95% 0,33–1,38; I²=78%). Em análise de sensibilidade, não houve diferença significativa na manutenção da remissão com *Escherichia coli* Nissle 1917 (3 ECRs que compararam o probiótico *versus* 5-ASA ou probiótico mais 5-ASA *versus* placebo mais 5-ASA; N=513) ou com *Lactobacillus* (1 ECR que comparou

o probiótico *versus* 5-ASA somente ou com 5-ASA mais probiótico; N=187). Todavia, o VSL#3 associou-se a um aumento significativo na manutenção da remissão em um estudo (1 ECR que comparou probiótico mais 5-ASA *versus* placebo mais 5-ASA) em 29 pacientes pediátricos com RCU em remissão (RR=0,29; IC 95% 0,10–0,83). Uma análise de 6 ECRs não mostrou diferenças no número de eventos adversos entre os grupos probióticos e controle (derivados 5-ASA, placebo; RR=0,99; IC95%, 0,67–1,44, I²=43%)³ (A).

9.3 BOLSITE

A proctocolectomia total com anastomose ileoanal e bolsa ileal pode ser necessária em alguns pacientes com RCU por intratabilidade medicamentosa ou por desenvolvimento secundário de displasia ou câncer. A bolsite é uma inflamação idiopática, não específica, do reservatório ileal, podendo ocorrer em cerca de 30%–50% dos pacientes com RCU que têm bolsa ileal⁹ (B).

Em uma revisão sistemática, 11 ECRs avaliaram intervenções para o tratamento ou prevenção da bolsite em pacientes adultos com RCU, após anastomose ileoanal, e 5 ECRs avaliaram os probióticos. Para indução da remissão, na bolsite aguda, não houve diferença com significância estatística entre *Lactobacillus* GG e placebo, em um estudo com 20 pacientes⁹ (B). Na manutenção da remissão na bolsite crônica, o VSL#3 foi eficaz em uma análise de 2 ECRs, com 76 pacientes (OR=25; IC 95% 10–62; NNT=2 para prevenir 1 recidiva)⁹ (B). Para a prevenção da bolsite, o VSL#3, comparado com o placebo, foi eficaz em um estudo que incluiu 40 pacientes (20% vs. 40%, p=0,03, NNT=5) e não mostrou diferença em 1 estudo *open-label* com 28 pacientes (0% vs. 8,3%, p=0,25)⁹ (B). Assim, o VSL#3 é eficaz para a manutenção da remissão em bolsite crônica assim como para a prevenção de bolsite, após anastomose ileoanal e bolsa ileal para RCU^{3,10} (B).

REFERÊNCIAS

1. FAO/WHO, Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, 2001, Accessed on 2019 feb 28. Available at: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/009/a0512e/a0512e00.pdf>.
2. Szajewska H, Setty M, Mrukowicz J, Guandalini S. Probiotics in gastrointestinal diseases in children: hard and not-so-hard evidence of efficacy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(5):454-75.
3. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(1):21-35. Erratum in: *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(12):2526-8.
4. Sang LX, Chang B, Zhang WL, Wu XM, Li XH, Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010;16(15):1908-15.
5. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 17;(4):CD005573.
6. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(11):1202-9, 1209.e1.
7. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM et al. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(10):2218-27.
8. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12):CD007443.
9. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, Pardi DS. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 16;(6):CD001176.
10. 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.

10. TRATAMENTO CIRÚRGICO

10.1. CIRURGIA DE EMERGÊNCIA

Recomendações

Deve-se considerar a cirurgia de emergência para pacientes com RCU grave e piora da condição, apesar do tratamento clínico, ou nenhuma melhora significativa após 48–96 horas de tratamento médico adequado. (C) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE BAIXA

Nos casos de megacólon tóxico, a cirurgia está indicada se o paciente não melhorar em 48–72 horas. (C) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE BAIXA

A decisão para cirurgia não deve ser adiada (>5 dias de terapia intensiva), pois isso pode aumentar a morbidade e mortalidade. (C) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE BAIXA

No caso de cirurgia de emergência, a colectomia subtotal com uma ileostomia terminal deve ser considerada como o primeiro passo no tratamento cirúrgico da RCU grave. (C) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE BAIXA

Deve-se considerar a cirurgia de emergência para pacientes com RCU grave e piora da condição, apesar do tratamento clínico, ou nenhuma melhora significativa após 48–96 horas de tratamento médico adequado¹ (D). Nos casos de megacólon tóxico, a cirurgia está indicada se o paciente não melhorar em 48–72 horas^{2,3} (D). Outras indicações para a cirurgia incluem perfuração e hemorragia colorretal maciça⁴ (D). A decisão para cirurgia não deve ser adiada, pois isso pode aumentar as taxas de morbidade e mortalidade¹ (D)⁵ (C).

Em pacientes submetidos à cirurgia de emergência por falha no tratamento clínico, observou-se mortalidade maior naqueles em que a intervenção foi adiada para depois de 5 dias de não-resposta à terapia com corticosteroide IV, comparada à verificada naqueles operados antes dos 5 dias ($p=0,03$)⁵ (C). Outro estudo também mostrou maior número de complicações graves quando a cirurgia foi adiada para depois de 8 dias, após a falha com uso de corticosteroide intravenoso (29% com corticosteroide mais ciclosporina), em qualquer ponto de seguimento médio de 5,4 anos⁶ (B).

No caso de cirurgia de emergência, colectomia subtotal com ileostomia terminal deve ser considerada como o primeiro passo no tratamento cirúrgico da RCU grave, permitindo ao paciente recuperar seu estado geral de saúde, normalizar a nutrição e dar tempo para considerar a opção de proctocolectomia total com anastomose ileoanal e bolsa ileal ou, talvez, ileostomia permanente⁷ (B). Existem evidências mostrando a segurança da cirurgia minimamente invasiva ou laparoscópica na colectomia subtotal de emergência nos pacientes com RCU grave^{8,9} (C). A cirurgia reconstrutiva é mais bem executada 6 meses após a cirurgia primária¹⁰ (D).

Os agentes imunossupressores (azatioprina e 6-mercaptopurina) não estão associados ao aumento de complicações após a colectomia^{11,12} (B). Vários estudos mostram que a ciclosporina não aumenta a taxa de complicações pós-ope-

ratórias em pacientes submetidos à proctocolectomia^{13,14} (C). Porém, o uso de corticosteroides em pacientes com doença inflamatória intestinal aumenta substancialmente o risco de infecções pós-operatórias¹⁵ (A).

No momento, existe incerteza quanto ao risco de complicações pós-operatórias em pacientes com RCU que receberam infliximabe no pré-operatório. Uma metanálise que incluiu 13 estudos observacionais não encontrou associação entre o uso e não uso de infliximabe no pré-operatório e o número de complicações precoces pós-operatórias totais (*odds ratio* [OR]=1,09; intervalo de confiança [IC] 95% 0,87–1,37; $I^2=28\%$), ou complicações infecciosas (OR=1,10; IC95% 0,51–2,38; $I^2=67\%$) e complicações não infecciosas (OR=1,10; IC95% 0,76–1,59; $I^2=31\%$). Esses resultados, porém, devem ser interpretados com cautela devido às várias limitações, como a heterogeneidade significativa quando se combinam os estudos na análise das complicações infecciosas¹⁶ (B).

A taxa de mortalidade é maior na colectomia de emergência quando comparada à cirurgia eletiva¹⁷ (C).

10.2 CIRURGIA ELETIVA

Recomendações

As indicações de tratamento cirúrgico eletivo na RCU incluem: intratabilidade; carcinoma documentado, displasia de alto grau, presença de displasia associada a lesões ou massas (DALM), lesões do tipo não adenoma com displasia na mucosa plana circunjacente; estenose; retardo do crescimento; inabilidade física, disfunção psicossocial ou efeitos adversos intoleráveis da medicação. (C) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE BAIXA

Existe controvérsia a respeito da conduta a ser tomada após diagnóstico de displasia de baixo grau em mucosa plana. (C) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE BAIXA

A proctocolectomia com ileostomia pode ser considerada como procedimento de primeira linha para pacientes em risco significativo de falha na bolsa, tais como, pacientes com deficiência na musculatura esfinteriana anal, doença anopereanal anterior ou reserva fisiológica limitada secundária a comorbidades. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

A proctocolectomia total com a formação de reservatório ileal anastomosado ao canal anal (bolsa íleo-anal) [ileal pouch-anal anastomosis ou IPAA, do inglês] é a cirurgia eletiva mais utilizada atualmente em pacientes com RCU; pode ser feita por via aberta ou minimamente invasiva. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

Ileostomia de proteção na proctocolectomia restaurativa reduz o risco de fístula anastomótica. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

As complicações pós-operatórias na proctocolectomia restaurativa incluem fístula anastomótica, sepse pélvica e/ou abscesso, estenose da anastomose e obstrução intestinal. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

As morbidades em longo prazo na IPAA incluem infertilidade, disfunção sexual e bolsite. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

As indicações de tratamento cirúrgico eletivo na RCU incluem: intratabilidade; carcinoma documentado, displasia de alto grau, presença de displasia associada a lesões ou massas (DALM) tipo não adenoma, lesões tipo adenomas com displasia na mucosa plana circunjacente; estenose; retardo do crescimento; inabilidade física, disfunção psicossocial ou efeitos adversos intoleráveis da medicação^{1,3} (D).

Há controvérsia na conduta a ser tomada após um diagnóstico de displasia de baixo grau em mucosa plana. Alguns estudos demonstram que a progressão da displasia de baixo grau para displasia de alto grau ou carcinoma é de aproximadamente 55%. Porém, outros estudos demonstram dados com uma taxa de progressão menor¹⁸⁻²¹ (B).

Raramente, a cirurgia é necessária no controle das manifestações extraintestinais^{22,23} (D). Entre as manifestações que respondem melhor à cirurgia podemos incluir a episclerite, o eritema nodoso, as ulcerações aftosas e artropatia de grandes articulações. As manifestações com menor probabilidade de responder à cirurgia incluem: hepática, vascular, hematológicas, cardiopulmonar e neurológicas^{1,3} (D).

Qualquer que seja a indicação para a cirurgia, os pacientes devem ser informados sobre as diferentes opções disponíveis. A proctocolectomia com ileostomia definitiva ainda pode ser considerada como procedimento de primeira linha para pacientes que optam por não se submeter a uma proctocolectomia restaurativa²⁴ (D) ou para aqueles em risco significativo de falha na bolsa, tais como pacientes com deficiência na musculatura esfíncteriana anal, doença anoperineal anterior ou reserva fisiológica limitada secundária a comorbidades²⁵ (B). As complicações mais comuns nessa cirurgia, independentemente da técnica empregada, minimamente invasiva ou aberta, são: estenose ou prolapso do estoma²⁶ (C), obstrução intestinal, infecção/fístula, dor persistente, dificuldade na cicatrização da ferida perineal, disfunção sexual e da bexiga, e infertilidade^{27,28} (C).

A proctocolectomia total com a formação de reservatório ileal anastomosado ao canal anal (bolsa íleo-anal) [IPAA, do inglês] é a cirurgia eletiva mais utilizada atualmente em pacientes com RCU; pode ser feita por via aberta ou minimamente invasiva²⁹ (A). Ela pode ainda ser realizada em 1, 2 ou 3 tempos, dependendo das condições clínicas do paciente.

Um estudo (N=1.500) comparou a proctocolectomia restaurativa com e sem ileostomia de proteção e mostrou resultados funcionais semelhantes entre os dois procedimentos, porém, com risco maior de fístula anastomótica no grupo sem o desvio proximal do trânsito (sem ileostomia) (odds

ratio [OR]=2,37; p=0.002]. Houve reoperação em 30% dos pacientes submetidos à IPAA por complicações pós-operatórias, devido à fístula, sepsé pélvica e/ou abscesso, estenose da anastomose e obstrução intestinal³⁰ (A).

Os pacientes submetidos à IPAA podem também apresentar morbidades em longo prazo, como aumento do risco de infertilidade³¹ (A), disfunção sexual por lesão da inervação pélvica³² (A) e bolsite, que pode ocorrer em até 50% dos pacientes no longo prazo³³ (D).

A íleo-reto anastomose (IRA) também é uma opção mais simples de reconstrução do trânsito após colectomia subtotal³⁴⁻³⁷ (C). Todavia, devemos considerar a técnica somente para situações especiais³⁴ (C). A IRA pode ser indicada em mulheres jovens com intenção de engravidar, pacientes com curta história da doença, aqueles com aparelho esfíncteriano deficiente e nos casos de colite indeterminada ou colite de Crohn. Contudo, para indicar a IRA, o reto remanescente tem de ter boa complacência e a inflamação deve ser facilmente controlada com tratamento tópico com 5-ASA³⁴ (C). Apesar de menor risco de complicações pós-operatórias, o paciente submetido à IRA deve ser avaliado periodicamente com retoscopia uma vez que a cirurgia está mais associada ao câncer do reto remanescente³⁶ (C).

Em face da dificuldade encontrada na dissecação dos últimos centímetros do reto e da necessidade de uso de vários disparos de grampeamento cirúrgico para fechar o coto retal antes da anastomose com o reservatório ileal, alguns autores ingleses descreveram uma técnica usada na cirurgia do câncer retal adaptada para a cirurgia da retocolite ulcerativa: proctocolectomia via perineal conhecida como TaTME (*Transanal total Mesorectal Excision*)³⁸ (D). Várias são as vantagens da técnica em relação à proctocolectomia convencional abdominal: facilidade técnica na pelve masculina estreita, facilidade em pacientes obesos e a não necessidade do uso do duplo grampeamento para anastomose, fato que está relacionado a maior risco de fístula anastomótica e sepsé pélvica e consequente perda do reservatório³⁹ (D). A técnica evoluiu no último ano com a adaptação da plataforma do TAMIS (*transanal minimally invasive surgery*) ao procedimento⁴⁰ (D). Recentemente, cirurgiões da Universidade de Leuven, na Bélgica, descreveram o benefício da proctocolectomia com ressecção do reto por abordagem perineal (TAMIS), com preservação do mesorreto e anastomose primária sem a necessidade de ileostomia protetora⁴⁰ (D). Portanto, a proctocolectomia pode também ser realizada por via perineal com vantagens em algumas situações clínicas especiais³⁸⁻⁴⁰ (D).

REFERÊNCIAS

- Ross H, Steele SR, Varma M, Dykes S, Cima R, Buie WD, et al. Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(1):5-22.
- Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012; 6(10):991-1030.
- Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501-23;quiz 524.
- Gruclera A, Steinhagen RM. Current surgical management of ulcerative colitis. *Mt Sinai J Med*. 2009;76(6):606-12
- Pal S, Sahni P, Pande GK, Acharya SK, Chattopadhyay TK. Outcome following emergency surgery for refractory severe ulcerative colitis in a tertiary care centre in India. *BMC Gastroenterol*. 2005 30;5:39.

6. Randall J, Singh B, Warren BF, Travis SP, Mortensen NJ, George BD. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg*. 2010;97(3):404-9.
7. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Maylin V, Lavergne-Slove A, Valleur P. Subtotal colectomy for severe acute colitis: a 20-year experience of a tertiary care center with an aggressive and early surgical policy. *J Am Coll Surg*. 2003;197(3):379-85.
8. Holubar SD, Larson DW, Dozois EJ, Pattana-Arun J, Pemberton JH, Cima RR. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: a reasonable approach? *Dis Colon Rectum*. 2009; 52(2):187-92.
9. Marceau C, Alves A, Ouaisi M, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y. Laparoscopic subtotal colectomy for acute or severe colitis complicating inflammatory bowel disease: a case-matched study in 88 patients. *Surgery*. 2007; 141(5):640-4.
10. Andersson P, Söderholm JD. Surgery in ulcerative colitis: indication and timing. *Dig Dis* 2009;27(3):335-40. [PMID: 19786761]
11. Subramanian V, Pollok RC, Kang JY, Kumar D. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *Br J Surg*. 2006;93(7):793-9.
12. Zmora O, Khaikin M, Pishori T, Pikarsky A, Dinnewitzer A, Weiss EG, et al. Should ileoanal pouch surgery be staged for patients with mucosal ulcerative colitis on immunosuppressives? *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(3):289-92.
13. Campbell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporin use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(1):79-84.
14. Hyde GM, Jewell DP, Kettlewell MG, Mortensen NJ. Cyclosporin for severe ulcerative colitis does not increase the rate of perioperative complications. *Dis Colon Rectum*. 2001; 44(10):1436-40.
15. Abernethy FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*. 2003;125(2):320-7.
16. Yang Z, Wu Q, Wang F, Wu K, Fan D. Meta-analysis: effect of preoperative infliximab use on early postoperative complications in patients with ulcerative colitis undergoing abdominal surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36(10):922-8.
17. Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, Korzenik J, Hodin R, Sands BE. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2008;134(3):680-7.
18. Ullman TA, Loftus EV Jr, Kakar S, Burgart LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(4):922-7.
19. Ullman T, Croog V, Harpaz N, Sachar D, Itzkowitz S. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1311-9.
20. Lim CH, Dixon MF, Vail A, Forman D, Lynch DA, Axon AT. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut*. 2003; 52(8):1127-32.
21. Befrits R, Ljung T, Jaramillo E, Rubio C. Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. *Dis Colon Rectum*. 2002; 45(5):615-20.
22. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferrri F, Fedeli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(46):7227-36.
23. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40 Suppl 2:S253-9.
24. Metcalf AM. Elective and emergent operative management of ulcerative colitis. *Surg Clin North Am*. 2007;87(3):633-41.
25. Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F, Lavery IC, Manilich E, Connor J, et al. Quantification of risk for pouch failure after ileal pouch anal anastomosis surgery. *Ann Surg*. 2003;238(4):605-14; discussion 614-7.
26. Carlstedt A, Fasth S, Hultén L, Nordgren S, Palselius I. Long-term ileostomy complications in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis*. 1987; 2(1):22-5.
27. Wikland M, Jansson I, Asztely M, Palselius I, Svaninger G, Magnusson O et al.. Gynaecological problems related to anatomical changes after conventional proctocolectomy and ileostomy. *Int J Colorectal Dis*. 1990;5(1):49-52.
28. Metcalf AM, Dozois RR, Kelly KA. Sexual function in women after proctocolectomy. *Ann Surg*. 1986; 204(6):624-7.
29. Ahmed Ali U, Keus F, Heikens JT, Bemelman WA, Berdah SV, Gooszen HG, et al. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1):CD006267.
30. Weston-Petrides GK, Lovegrove RE, Tilney HS, Heriot AG, Nicholls RJ, Mortensen NJ, et al. Comparison of outcomes after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Arch Surg*. 2008;143(4):406-12.
31. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55(11):1575-80.
32. Huetting WE, Buskens E, van der Tweel I, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies comprising 9,317 patients. *Dig Surg*. 2005; 22(1-2):69-79.
33. Pardi DS, D'Haens G, Shen B, Campbell S, Gionchetti P. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15(9):1424-31.
34. Uzzan M, Cosnes J, Amiot A, Gornet JM, Seksik P, Cotte E, Tiret E, Panis Y, Treton X. Long-term Follow-up After Ileorectal Anastomosis for Ulcerative Colitis: A GETAID/GETAID Chirurgie Multicenter Retrospective Cohort of 343 Patients. *Ann Surg*. 2016 Sep 21. [Epub ahead of print]
35. Nordenvall C, Olén O, Nilsson PJ, Ekbohm A, Bottai M, Myrelid P. The Fate of Reconstructive Surgery Following Colectomy for Inflammatory Bowel Disease in Sweden: A Population-based Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2016;10(10):1165-71.
36. Ishii H, Hata K, Kishikawa J, Anzai H, Otani K, Yasuda K, et al. Incidence of neoplasias and effectiveness of postoperative surveillance endoscopy for patients with ulcerative colitis: comparison of ileorectal anastomosis and ileal pouch-anal anastomosis. *World J Surg Oncol*. 2016;14:75.
37. Andersson P, Norblad R, Söderholm JD, Myrelid P. Ileorectal anastomosis in comparison with ileal pouch anal anastomosis in reconstructive surgery for ulcerative colitis--a single institution experience. *J Crohns Colitis*. 2014;8(7):582-9.
38. Leo CA, Samaranyake S, Perry-Woodford ZL, Vitone L, Faiz O, Hodgkinson JD, et al. Initial experience of restorative proctocolectomy for ulcerative colitis by transanal total mesorectal rectal excision and single-incision abdominal laparoscopic surgery. *Colorectal Dis*. 2016; 18(12):1162-1166.
39. de Buck van Overstraeten A, Wolthuis AM, D'Hoore A. Transanal completion proctectomy after total colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: a modified single stapled technique. *Colorectal Dis*. 2016;18(4):O141-4.

MUTIRÃO

DE DOENÇA
INFLAMATÓRIA
INTESTINAL

GEDIIB



*Ação Social do GEDIIB
que realiza exames de
calprotectina e colonoscopia*

- Identificação e triagem dos pacientes rede pública
- Realização gratuita de colonoscopia
- Engajamento de Médicos especialistas e profissionais de saúde
- Curso atualização para corpo clínico
- Encaminhamento do paciente identificado



Junte-se a nós, participe! contato@gediib.org.br

APP DO GEDIIB



DISPONÍVEL
GRATUITAMENTE
NAS LOJAS
playstore e apple
store



SCORE IBD LATAM
(Inglês e Espanhol)



GEDIIB G CALC
(Português)

O GEDIIB está disponibilizando 2 aplicativos, um em português, o APP GEDIIB G CALC e outro em Inglês e Espanhol, o SCORE IBD LATAM.

ÍNDICES DOS APLICATIVOS

Retrocolite Úlcetiva

- Escores Clínicos
- Adultos
- Mayo Parcial
- Mayo Completo
- Classificação de Montreal
- Pediátricos
- PUCAI
- Classificação de Paris
- Escores Endoscópicos

Doença de Crohn

- Escores Clínicos
- Adultos
- Índice de sinais de alerta
- CDAI
- HBI
- Classificação de Montreal
- Pediátricos
- PCDAI
- Classificação de Paris
- Escores Endoscópicos
- CDEIS
- SES-CD
- Rutgeerts
- IADP

Imunizações

- Imunossupressão em DII
- Tipos de vacinas
- Orientações sobre imunizações em DII
- Vacinas recomendadas para pacientes imunossuprimidos
- Vacinas contraindicadas para pacientes imunossuprimidos
- Intervalo de descontinuidade de fármacos para realizar vacinação com vacinas vivas atenuadas
- Intervalo entre vacinação com vírus vivo atenuado e início de imunossupressores/ biológicos

RAPIDEZ DE AÇÃO: 69,4% dos pacientes apresentaram **diminuição do sangramento retal** após a indução com REMICADE®.³

CICATRIZAÇÃO DA MUCOSA: 62% dos pacientes apresentaram **remissão endoscópica** após a indução.³

REMICADE® demonstra **eficácia e segurança** respaldada por mais de 18 anos de **EXPERIÊNCIA CLÍNICA**.^{2,5}



REMICADE® NA DII MODERADA A GRAVE²

REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe (infiximabe). Observação importante: Consulte a bula completa antes de prescrever o medicamento. **FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:** Pó liofilizado para solução concentrada para infusão em embalagem com 1 frasco-Ampola contendo 100 mg de infiximabe. Uso único. **USO INTRAVENOSO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS. INDICAÇÕES:** Artrite Reumatóide (AR), Espondilite Anquilosante (EA), Artrite Psoriásica (AP), Psoríase em placa, Doença de Crohn (DC) adulto e pediátrico, Doença de Crohn (DC) Fistulizante, Colite ou Retocolite ulcerativa adulto e pediátrico. **CONTRAINDICAÇÕES:** Hipersensibilidade aos componentes do produto ou a proteínas murinas; infecções graves (tuberculose (Tb), seps, abscessos e infecções oportunistas); insuficiência cardíaca (IC) moderada/grave. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Infecções: Recomenda-se cautela ao considerar o uso de REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe em pacientes com infecção crônica ou com histórico de infecção recorrente. **Tuberculose:** Avaliar pacientes quanto aos fatores de risco para Tb, incluindo contato próximo com uma pessoa com Tb ativa e testados para a presença de Tb latente antes de iniciar o tratamento com REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe. O tratamento da Tb ativa ou latente deverá ser iniciado antes do tratamento com REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe. Deve-se considerar tratamento em pacientes com fatores de riscos significativos para Tb que tenham teste negativo para Tb latente. Pacientes em tratamento devem ser cuidadosamente monitorados para sinais e sintomas de Tb ativa durante e após o tratamento, incluindo pacientes com resultado negativo para Tb latente. Interromper REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe se o paciente desenvolver infecção séria ou seps. **Reações à infusão:** Reações de hipersensibilidade (tipo 1) podem ocorrer durante ou dentro de 2 horas após a infusão. Medicamentos para tratamento de reações de hipersensibilidade devem estar disponíveis. Reduzir a velocidade da infusão também pode diminuir reações à infusão. O tratamento profilático prévio para as reações à infusão pode reduzir a ocorrência de reações subsequentes. **Reações à infusão após readministração de REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe:** Considerar risco-benefício da readministração de REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe após longo período sem tratamento (2 a 4 anos), acompanhando sinais e sintomas de hipersensibilidade tardia. **Administração concomitante de inibidor de TNF- α e anacina, abatacepte ou outros biológicos** não é recomendada. **Substituição entre drogas modificadoras da doença (DMARDs) biológicas:** Ao substituir uma DMARD biológica por outra, monitorar sinais de infecção. **Reações hematológicas:** Cautela em pacientes tratados com REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe que apresentam ou apresentaram previamente citopenias significativas. **Vacinações:** recomenda-se atualizar todas as vacinas antes de iniciar REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe. **Vacinas de vírus vivos/Agentes terapêuticos infecciosos:** não é recomendado o uso concomitante com REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe. **Processo autoimune:** Se o paciente desenvolver sintomas sugestivos de síndrome semelhante ao lúpus com REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe deve-se descontinuar o tratamento. **Eventos neurológicos:** REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe e outros inibidores de TNF- α têm sido associados a um maior risco de ocorrência de distúrbios neurológicos. Cuidado ao considerar o uso de REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe e avaliar sua descontinuação em pacientes que apresentem ou desenvolvam esses distúrbios. **Malignidades:** Durante os estudos clínicos e no início da comercialização de REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe houve relatos de malignidades como linfomas, leucemia, cânceres de pele, de colo do útero e outras malignidades que não linfomas. O potencial papel da terapia com bloqueador de TNF- α no desenvolvimento de malignidades não é conhecido. Deve-se ter precaução adicional ao considerar a terapia em pacientes com histórico de malignidade ou ao continuar o tratamento em pacientes que desenvolveram malignidade. **Insuficiência cardíaca:** usar REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe com extrema cautela e somente após considerar outras opções de tratamento. **Eventos hepatobiliares:** avaliar pacientes com sinais ou sintomas de disfunção hepática para evidência de dano hepático. Se houver desenvolvimento de icterícia e/ou aumento da ALT(alanina aminotransferase) > 5 vezes o limite superior dos valores normais, descontinuar REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe e realizar investigação completa da anormalidade. Avaliar e monitorar portadores crônicos da hepatite B antes, durante e após descontinuação do tratamento. **POPULAÇÕES ESPECIAIS:** **Idosos:** recomenda-se cautela ao se tratar pacientes idosos devido a maior incidência de infecções nessa população em geral. **Pacientes pediátricos:** REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe não foi estudado em crianças com DC, colite ou retocolite com menos de 6 anos de idade. Segurança e eficácia em AR juvenil não foram estabelecidas. **Gravidez (Categoria B) e lactação:** Não se sabe se REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe causa dano fetal quando administrado em gestantes ou se afeta a capacidade reprodutiva. Administrar em gestantes somente se realmente necessário. Crianças expostas in utero ao infiximabe podem apresentar risco de infecções aumentado, inclusive generalizada, que pode ser fatal. Não se sabe se REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe é excretado no leite humano ou absorvido sistemicamente após ingestão. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Não é recomendada a administração concomitante de REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe com agentes terapêuticos infecciosos ou biológicos utilizado para tratar as mesmas condições que REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe, incluindo anacina e abatacepte. **REAÇÕES ADVERSAS:** Essenciais: reações anafiláticas, distúrbios desmielinizantes do Sistema Nervoso Central (esclerose múltipla, neurite óptica), acidentes vasculares cerebrais, isquemia/infarto do miocárdio (alguns fatais) e arritmia (até 24 horas após a infusão), perda visual transitória (durante ou dentro de 2 horas após a infusão); reações no local da injeção, vasculite (principalmente cutânea), linfoma de célula T hepatosplênica (a grande maioria em DC e colite ulcerativa, principalmente em adolescentes e adultos jovens), linfoma, malignidades pediátricas, leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel, câncer de colo do útero, mialgia, artralgia; dermatose bolhosa IgA linear; pustulose exantemática generalizada aguda (PELA). **Comuns:** erupção cutânea, prurido, urticária, sudorese aumentada, pele seca, dermatite fúngica, onicomicose, eczema, seborreia, alopecia, cefaleia, vertigem, tontura, náusea, diarreia, dor abdominal, dispnéia, estenose intestinal, vômito, constipação, infecção do trato respiratório superior e inferior, dispnéia, sinusite, pleurisia, edema pulmonar, fadiga, dor no tórax, edema, ondas de calor, dor, calafrios/rigidez, infecção viral, febre, abscesso, celulite, monilíase, reação tipo sarcóide, rubor, tromboflebite, equimose, hematoma, hipertensão, hipotensão, anemia, leucopenia, linfadenopatia, neuropatia, trombocitopenia, insônia/sonolência, aumento de transaminases, função hepática anormal, ITU, conjuntivite, palpitação, bradicardia, autoanticorpos. **POSOLOGIA:** **USO IV em adultos (>18 anos)** para todas as indicações de bula e em crianças e adolescentes (entre 6 e 17 anos) somente para DC e colite ou retocolite ulcerativa. **AR:** 3 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6. Manutenção a cada 8 semanas. **EA:** 5 mg/kg, nas semanas 0, 2 e 6. Manutenção a cada 6 a 8 semanas. **AP e Psoríase em placas:** 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6. Manutenção a cada 8 semanas. **DC adulto e pediátrico**/DC fistulizante, Colite ou Retocolite Ulcerativa em adultos e pacientes pediátricos:** 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6. Manutenção a cada 8 semanas. *AR usar sempre em combinação com metotrexato (MTX). **DC pediátrico: deve ser administrado concomitantemente com imunomoduladores, incluindo 6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA) ou MTX. **Ajuste de dose:** Para AR considerar ajuste de dose até 10 mg/kg ou administração de 3 mg/kg a cada 4 semanas. Para DC moderada a grave adulto e pediátrico, considerar ajuste de dose de até 10 mg/kg. Para Colite ou Retocolite Ulcerativa em pacientes adultos, considerar ajuste de dose de até 10 mg/kg. Para maiores informações sobre ajuste, otimização de dose e readministração: consultar bula completa. **SUPERDOSE:** Em caso de superdose, acompanhar os pacientes para sinais e sintomas de reações ou eventos adversos e instituir tratamento sintomático apropriado imediatamente. Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001. **ARMAZENAMENTO:** Conservar sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Se a reconstituição e a diluição forem realizadas em condições assépticas, a solução de infusão de REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe poderá ser utilizada dentro de 24 horas se armazenada entre 2 e 8°C. Não congelar. **USO RESTRITO A HOSPITAIS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Uso restrito a hospitais. REMICADE®: JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA. MS 1.1236.3403. Informações adicionais para prescrição: vide bula completa. SAC 0800 701 1851 – www.janssen.com.br – Cód. CCDS 1812 VPS13. Bio-Manguinhos Infiximabe - Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos -Bio-Manguinhos. MS1.1063.0142. SAC 0800 021 0310. Versão 07. Versão correspondente a VPS13. Os medicamentos REMICADE® e Bio-Manguinhos Infiximabe são parte de uma Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), desta forma as informações de segurança e eficácia dos produtos são as mesmas. O infiximabe sendo produzido pela PDP utiliza a mesma tecnologia e o mesmo processo produtivo do Remicade inovador, tendo inclusive a mesma célula mãe.

Contraindicação: Não use REMICADE®/Bio-Manguinhos Infiximabe caso tenha uma infecção grave, incluindo tuberculose. **Interação Medicamentosa:** A combinação de infiximabe e anacina não é recomendada.

Os medicamentos REMICADE® e Bio-manguinhos infiximabe são parte de uma Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), desta forma as informações de segurança e eficácia dos produtos são as mesmas. O infiximabe sendo produzido pela PDP utiliza a mesma tecnologia e o mesmo processo produtivo do Remicade® inovador, tendo inclusive a mesma célula mãe.

Referências: 1. Chebli JM, Gabruri PD, Chebli LA, da Rocha Ribeiro TC, Pinto AL, Ambrogini Júnior O, et al. A guide to prepare patients with inflammatory bowel diseases for anti-TNF- α therapy. Med Sci Monit. 2014 Mar;26(20):487-98. 2. Bula de Remicade 2017. 3. Rutgeerts P, et al. Infiximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2005 Dec 8;353(23):2462-76. PubMed PMID: 16339095. 4. Singh S, et al. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Jan;47(1):162-175. PubMed PMID: 29205406. 5. US. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products, de US.FOOD & DRUG ADMINISTRATIONS Site: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dai/index.cfm?event=overview.process&AppNo=1037722>.

REMICADE® e BIO-MANGUINHOS INFLIXIMABE: o mesmo produto, uma nova embalagem.

Realizadores:



Parceiros:



Material educacional exclusivo para o profissional de saúde responsável técnico das clínicas de infusão cadastradas no Programa de Pacientes da Janssen. Impresso em agosto/2019. Cód. CP-104862



XELJANZ® É O PRIMEIRO MEDICAMENTO ORAL INIBIDOR DA JAK APROVADO NO BRASIL PARA O TRATAMENTO DA COLITE ULCERATIVA^{1,2}

Melhora clínica significativa a partir do terceiro dia³



XELJANZ® é uma pequena molécula da classe dos inibidores de JAK que age dentro das células⁴



XELJANZ® inibe as vias de sinalização mediadas por JAK que regulam a produção de várias citocinas pró-inflamatórias envolvidas na patogênese da RCU⁴



Como uma molécula pequena, não se espera que o XELJANZ® seja imunogênico⁵

POSOLOGIA⁵

Todos os pacientes

Manhã

Noite

Indução (8 semanas)

10mg

10mg

Manutenção

5mg

5mg



Armazene em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C)⁵



Administrado por via oral, com ou sem alimento⁵

DOSE ORAL⁵

- Sem injeções⁵.
- Sem infusões⁵.
- Sem jejum⁵.

Referências bibliográficas 1. Diário Oficial da União - Nº 52, segunda-feira, 18 de março de 2019. 2. Sandborn, W. J., Su, C., Sands, B. E., D'Haens, G. R., Vermeire, S., Schreiber, S., ... & Friedman, G. (2017). Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*, 376(18), 1723-1736. 3. Hanauer, S., Panaccione, R., Danese, S., Cheifetz, A., Reinisch, W., Higgins, P. D., ... & Quirk, D. (2019). Tofacitinib induction therapy reduces symptoms within 3 days for patients with ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(1), 139-147. 4. Danese, S., Grisham, M., Hodge, J., & Telliez, J. B. (2015). JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 310(3), G155-G162. 5. Bula do medicamento. https://www.pfizer.com.br/sites/g/files/g10044511f/product_attachments/Xeljanz_FS.pdf. Acesso em 02/10/2018.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: NÃO UTILIZAR O PRODUTO EM COMBINAÇÃO COM MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS E IMUNOSSUPRESSORES POTENTES COMO AZATIOPRINA OU CICLOSPORINA. CONTRAINDICAÇÃO: HIPERSENSIBILIDADE AO XELJANZ® OU A QUALQUER COMPONENTE DE SUA FORMULAÇÃO.

XELJANZ® (citrato de tofacitinibe). Indicações: Pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais DMARDs; para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa que apresentaram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato ou a outros medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs); e para pacientes adultos com colite ulcerativa moderada a grave com uma resposta inadequada a corticosteroides, azatioprina (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP) ou antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF). Contraindicações: Hipersensibilidade ao XELJANZ® ou a qualquer componente da formulação. Advertências e Precauções: Não iniciar XELJANZ® em pacientes com uma infecção ativa, incluindo infecções localizadas. Considerar terapia antituberculose antes da administração de XELJANZ® em pacientes com uma história de tuberculose latente ou ativa, e para pacientes com um teste negativo para tuberculose latente, mas que possuem fatores de risco para uma infecção por tuberculose. Monitorar o desenvolvimento de sinais e sintomas de infecção, incluindo tuberculose, durante e após o início do tratamento com XELJANZ®. Interromper o tratamento se o paciente desenvolver infecção grave, infecção oportunista ou sepsis. Cautela ao tratar idosos e diabéticos devido à maior incidência de infecções. O risco de herpes zoster parece ser maior em pacientes japoneses e coreanos tratados com XELJANZ®. Cautela nos pacientes com maior risco de perfuração gastrointestinal. Não é recomendado iniciar o tratamento com XELJANZ® em pacientes com contagem baixa de linfócitos (ou seja, menos de 500 células/mm³) devido a uma maior incidência de infecções. Não é recomendado iniciar o tratamento com XELJANZ® em pacientes com CAN menor do que 1000 células/mm³. Não é recomendado iniciar o tratamento com XELJANZ® em pacientes com Hb<9 g/dL. Interromper o tratamento quando Hb<8 g/dL ou quando Hb diminuir >2 g/dL durante o tratamento. O tratamento com XELJANZ® foi associado a aumentos nos parâmetros lipídicos. Aumentos no colesterol total e LDL associados a XELJANZ® podem ser reduzidos aos níveis pré-tratamento com uso de estatinas. O tratamento com XELJANZ® foi associado com um aumento da incidência de elevação das enzimas hepáticas. A maioria destas anormalidades ocorreu em estudos com base na terapia DMARD. A monitorização hepática de rotina e pronta investigação das causas da elevação das enzimas são recomendadas. Se houver suspeita de lesão induzida por drogas, interromper a administração de XELJANZ®. Reações como angioedema e urticária que podem refletir a hipersensibilidade ao medicamento foram observadas em pacientes que receberam Xeljanz®. Alguns eventos foram graves. Muitos desses eventos ocorreram em pacientes com histórico de alergias múltiplas. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade grave, interrompa prontamente o uso de tofacitinibe enquanto avalia a causa ou as causas potenciais da reação. Recomenda-se que vacinas vivas atenuadas não sejam administradas concomitantemente com XELJANZ®. O tratamento com XELJANZ® não é recomendado no comprometimento hepático grave. A segurança e eficácia de XELJANZ® em crianças desde neonatos até menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Gravidez: Categoria de Risco C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Lactação: Mulheres não devem amamentar durante o tratamento com XELJANZ®. Dirigir veículos e operar máquinas: não há estudos sobre este tipo de efeito. Este medicamento contém lactose. Reações adversas: Reações adversas mais comumente relatadas na população com Artrite Reumatoide (que ocorreram em 32% dos pacientes tratados com Xeljanz® em monoterapia ou em combinação com DMARDs); cefaleia, infecções do trato respiratório superior, nasofaringite, hipertensão, náusea e diarreia. Reações adversas mais comumente relatadas na população com Artrite Psoriásica: bronquite, diarreia, dispnéia, fadiga, dor de cabeça, nasofaringite e faringite. Além dessas, foram relatadas como comuns: pneumonia, herpes zoster, infecção do trato urinário, aumento de peso, dor abdominal, vômitos, gastrite, artralgia, anemia, púrpura, edema periférico, insônia, tosse, rash cutâneo e hipersensibilidade ao medicamento. Interações: Evitar combinação com DMARDs biológicos e imunossupressores potentes tais como azatioprina e ciclosporina devido à possibilidade de imunossupressão aumentada e risco aumentado de infecção. Reduzir dose de XELJANZ® para 5 mg duas vezes ao dia se o paciente estiver tomando 10 mg duas vezes ao dia, ou para 5 mg uma vez ao dia se o paciente estiver tomando 5 mg duas vezes ao dia, quando em uso de inibidores potentes de CYP3A4 (ex: cetoconazol) e em pacientes que recebem uma ou mais medicações concomitantes que resultem na inibição moderada da CYP3A4 e inibição potente da CYP2C19 (ex: fluconazol). A coadministração com indutores potentes de CYP pode resultar em perda ou redução da resposta clínica (ex: rifampicina). Posologia para o tratamento da Artrite Reumatoide: XELJANZ® pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros DMARDs não biológicos. A dose recomendada é 5 mg, via oral, duas vezes ao dia. Posologia para o tratamento da Artrite Psoriásica: A dose recomendada de Xeljanz® é de 5 mg administrada duas vezes ao dia, em combinação com DMARDs sintéticos convencionais (csDMARDs). Posologia para o tratamento da colite ulcerativa: a dose recomendada de Xeljanz® é de 10 mg administrada oralmente duas vezes ao dia para indução por pelo menos 8 semanas e 5 mg administradas duas vezes ao dia para manutenção. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com 65 anos de idade ou mais, em pacientes com comprometimento renal leve e em pacientes com comprometimento hepático leve. A dosagem de Xeljanz® deve ser reduzida para 5 mg duas vezes ao dia se o paciente estiver tomando 10 mg duas vezes ao dia e a dose de Xeljanz® deve ser reduzida para 5 mg uma vez ao dia se o paciente estiver tomando 5 mg duas vezes ao dia em pacientes com comprometimento renal moderado ou grave e em pacientes com comprometimento hepático moderado. Pacientes submetidos a hemodiálise devem receber a dose de XELJANZ® após a sessão do dia. Caso essa tenha sido administrada antes do procedimento de diálise, doses suplementares não são recomendadas no período pós-dialítico. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. MS - 1.0216.0235. Para informações completas, consulte a bula do produto (XELCOR_35). Documentação científica e informações adicionais estão à disposição da classe médica mediante solicitação. Laboratórios Pfizer Ltda. Rua Alexandre Dumas, 1860, São Paulo - SP - CEP 04717-904. Tel.: 0800-7701575. www.pfizer.com.br.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Laboratórios Pfizer Ltda. - CNPJ: 46.070.868/0022-93 - Rua Alexandre Dumas, 1860 - Chácara Santo Antonio - São Paulo - SP - CEP 04717-904
Copyright © Pfizer Ltda 2019. Todos os direitos reservados. www.pfizer.com.br
Material de distribuição exclusiva à profissionais habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos.
PP-XEL-BRA-0264 - JULHO/2019

Fale Pfizer
0800-7701575
www.pfizer.com.br





PENTASA®
mesalazina

● **ÚNICA
MESALAZINA
COM EXCLUSIVA
TECNOLOGIA DE
MICROGRÂNULOS¹**



EFICÁCIA EM CURTO PRAZO - Pentasa 4 g* - 1x/dia²

52% dos pacientes atingiram remissão clínica e endoscópica em **8 SEMANAS**.



EFICÁCIA A LONGO PRAZO - Pentasa 2 g - 1x/dia³

70,9% dos pacientes atingiram remissão clínica com melhor aderência ao tratamento.



COMPRIMIDO
500 mg
cx. com 50 compr.



SACHÊ
1 g
cx. com 30 sachês



SACHÊ
2 g
cx. com 30 sachês



SUPOSITÓRIO
1 g
cx. com 28 sup.



ENEMA LÍQUIDO
1 g em 100 mL
cx. com 7 frascos

*2 sachês de 2 g ou 4 sachês de 1 g.

Referências bibliográficas: 1. Bula do produto conforme registro na ANVISA Nº MS 1.2876.0002 http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/fmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=19814652016&pl-dAnexo=3652396 - acesso em 13/12/2018. 2. Flourié B, Hagège H, Tucet G et al. MOTUS study investigators. Randomised clinical trial: once vs. twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther, 2013; 37(8): 767-75. PMID: 23451806. 3. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, Mross M, Vinter-Jensen L, Böner N, Silvennoinen J, Tan G, Pool MO, Stijnen T, Diemel P, Klugmann T, Vermeire S, Bhatt A, Veerman H. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 Jul;7(7):762-9.

Pentasa® - mesalazina - Comprimidos: USO ADULTO E PEDIÁTRICO (acima de dois anos de idade). Enema, Sachê e Supositórios: USO ADULTO. INDICAÇÕES: Comprimidos, Enema e Supositórios: Doença Inflamatória Intestinal (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa). Sachê: Retocolite Ulcerativa. CONTRAINDICAÇÕES: hipersensibilidade à mesalazina ou aos salicilatos ou a qualquer componente das formulações; em casos de doenças renais ou hepáticas severas. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** pacientes alérgicos à sulfasalazina devem ter cautela com uso de Pentasa; descontinuar em caso de reações de intolerância aguda, cólicas abdominais, dor abdominal aguda, febre, dor de cabeça severa e erupção cutânea, discrasia sanguínea, mio e pericardite. Usar com cautela quando coexistir asma, função hepática ou renal prejudicada. **USO DURANTE A GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:** Pentasa® deve ser utilizado com cautela durante a gravidez e lactação. **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS OU OUTROS GRUPOS DE RISCO: Comprimidos:** Não é recomendado o uso de Pentasa® em crianças com menos de dois anos de idade. **Enema, Sachê e Supositórios:** Não é recomendado o uso de Pentasa® em crianças. **Interações medicamentosas e com exames laboratoriais:** A terapia combinada de Pentasa® com azatioprina ou 6-mercaptopurina ou tioguanina mostra maior frequência de mielossupressão; raramente pode ocorrer alteração nas funções hepáticas e renais. **Interação com alimento: Comprimidos e Sachê:** O trânsito e a liberação de mesalazina após administração oral são independentes da coadministração de alimento, enquanto que a absorção sistêmica será reduzida. **Enema e Supositórios:** Não há dados disponíveis até o momento sobre a interação de Pentasa® com alimentos. **Reações adversas:** diarreia, náusea, dor abdominal, cefaleia, vômitos, eczema e erupção cutânea; reações de hipersensibilidade; como prurido, desconforto retal e urgência podem ocorrer. **POSOLOGIA: Comprimidos:** Retocolite Ulcerativa - Adultos: Tratamento agudo: Dose individual de até 4 gramas divididas ao longo do dia. Tratamento de manutenção: Dose inicial recomendada de 2 g uma vez ao dia; Retocolite ulcerativa - Crianças com mais de dois anos de idade: Tratamento agudo e de manutenção: Dose individual recomendada de 20 a 30 mg/kg de peso corpóreo ao dia, em doses divididas; Doença de Crohn - Adultos: Tratamento agudo e de manutenção: dosagem individual de até 4 g ao dia, em doses divididas; Doença de Crohn - Crianças com mais de dois anos de idade: Tratamento agudo e de manutenção: Dose individual recomendada de 20 a 30 mg/kg de peso corpóreo ao dia, em doses divididas. **Enema:** Para adultos: Um enema ao deitar. **Sachê:** Retocolite Ulcerativa - Adultos (em pacientes acima de 18 anos de idade): Tratamento agudo: Dose individual de até 4 gramas por dia a ser tomada uma vez ao dia (4 sachês de 1g ou 2 sachês de 2g) ao mesmo tempo pela manhã; ou em doses divididas duas vezes ao dia (2 sachês de 1 g ou 1 sachê de 2 g) tomados pela manhã e à noite. Tratamento de manutenção: Dose inicial recomendada de 2 g uma vez ao dia (2 sachês de 1g ou 1 sachê de 2g). **Supositórios:** Proctite ulcerativa - Adultos: Um supositório, uma a duas vezes ao dia por 4 semanas. / **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA** / Material de uso exclusivo à classe médica / **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.** / Reg. MS: 1.2876.0002 / Farm. Resp.: Sílvia Takahashi Viana - CRF/SP: 38.932 - Laboratórios Ferring Ltda. Praça São Marcos, 624 - 05455-050 - São Paulo - SP / CNPJ: 74.232.034/0001-48. (CCDS 2017/12_v16)

CONTRAINDICAÇÕES: hipersensibilidade aos salicilatos ou a qualquer componente das formulações. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** A terapia combinada de Pentasa® com azatioprina ou 6-mercaptopurina ou tioguanina mostra maior frequência.

PEN-101 - Jun/2019

Laboratórios Ferring Ltda.
Praça São Marcos, 624 • 05455-050
(11) 3024.7500 • São Paulo • SP

FALE FERRING
0800 772 4656



FERRING
PHARMACEUTICALS

abbvie



Na AbbVie,
Combinamos
Ciência Avançada,
Conhecimento e
Paixão Para
Solucionar Alguns
Dos Desafios Mais
Sérios de Saúde
do Mundo.

Pessoas.
Paixão.
Possibilidades.

www.abbvie.com.br



Grupo de Estudos da Doença
Inflamatória Intestinal do Brasil