

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas da
Retocolite Ulcerativa

Nº 514

Fevereiro/2020



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas da
Retocolite Ulcerativa



2020 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde – DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT

Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES/MS

Grupo Elaborador

Bárbara Corrêa Krug - HCPA

Camila Araújo da Silva - HAOC

Camila Francisca Tavares Chacarolli – CPCDT/DGITIS

Candice Beatriz Treter Gonçalves - HCPA

Dalila Fernandes Gomes – CPCDT/DGITIS

Haliton Alves de Oliveira Junior - HAOC

Jessica Yumi Matuoka - HAOC

Paulo Dorneles Picon - HCPA

Rafael da Veiga Chaves Picon – HCPA

Colaboração Externa

César Al-Alam Elias – Rede Saúde Divina Providência

Revisão

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla – Coordenadora CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Sarah Nascimento Silva - Coordenadora Substituta - CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – Coordenadora-Geral CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Vânia Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – Conitec, tem como atribuição incorporar, excluir ou alterar o uso de tecnologias em saúde, tais como medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de diagnóstico, condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde,



Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de toda sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação em Saúde e Insumos Estratégicos deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



APRESENTAÇÃO

A proposta de atualização do PCDT para Retocolite Ulcerativa possui como norteadora a Portaria nº 49, 22 de outubro de 2019, que trouxe o Relatório nº 480 Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, o qual recomendou incorporar o infliximabe e o vedolizumabe e não incorporar o adalimumabe e o golimumabe.

Assim, a proposta de atualização do documento passou por revisão de seu conteúdo subsidiado por evidências científicas e apresenta as seguintes tecnologias incorporadas: infliximabe e vedolizumabe, conforme Relatório nº 480, de 2019. O texto foi apresentado aos membros do Plenário da CONITEC em sua 83ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da Conitec, presentes na 83ª reunião do Plenário, realizada nos dias 06 e 07 de novembro de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 68 do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa foi realizada entre 29 de novembro e 18 de dezembro de 2019. Todas as contribuições foram analisadas e os resultados podem ser vistos a seguir (o texto na íntegra encontra-se em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2019/CP_CONITEC_68_2019_PCDT_Retocolite_Ulcerativa.pdf).



Foram 323 contribuições ao todo, sendo que 133 responderam “sim” a pergunta “Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto?” e 62 destes responderam a pergunta “Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto?”.

Na avaliação geral, 274 (85%) das contribuições classificaram a proposta de PCDT como boa ou muito boa. As contribuições obtidas por meio do relatório foram, em sua maioria, realizadas por pessoa física: 311 (96%). As contribuições foram provenientes de representações de pacientes (187), profissional da saúde e sociedades médicas (80) e interessados no tema (10). A maioria dos indivíduos era branca (65%), do sexo feminino (61%) e com idade superior aos 40 anos (51%). Das contribuições, 157 (49%), 78 (24%), 59 (18%), 16 (5%) e 13 (4%) eram das regiões Sudeste, Nordeste, Sul, Centro-Oeste e Norte, respectivamente. Do total das contribuições, 115 (36%) ficou sabendo da consulta pública por meio de redes sociais; 114 (35%) por meio de associações/entidades de classe; 64 (20%) por meio de amigos, colegas ou profissionais de trabalho; 13 (4,0%) pelo site da Conitec; 7 (2,0%) pelo Diário Oficial da União; 7 (2%) por e-mail; 3 (1%) por outro meio.

Houve, em média, mais de uma demanda por contribuição. Seguem abaixo as demandas das contribuições e as respostas do Grupo Elaborador:

	Demanda das contribuições	Nº	Resposta
1	Incorporação de adalimumabe	72	Em conformidade com a Portaria SCTIE/MS nº 49, de 22/10/2019, não se pode endossar adalimumabe para o tratamento da retocolite ulcerativa (RCU). ¹ Além disso, revisão sistemática com meta-análise em rede detectou que adalimumabe é inferior a infliximabe (com ou sem azatioprina) na indução de cicatrização da mucosa do cólon de pacientes com RCU. ²
2	Incorporação de golimumabe	35	Em conformidade com a Portaria SCTIE/MS nº 49, de 22/10/2019, não se pode endossar golimumabe para o tratamento da retocolite ulcerativa. ¹ Além disso, revisão sistemática com meta-análise em rede detectou tendência de superioridade da combinação de infliximabe e azatioprina sobre golimumabe na indução de cicatrização da mucosa do cólon de pacientes com RCU. ²
3	Incorporação de tofacitinibe	66	A Conitec, em sua 84ª reunião ordinária, no dia 4 de dezembro de 2019, recomendou a não incorporação no SUS do citrato de tofacitinibe (TOFA) para o tratamento de retocolite ulcerativa (RCU) moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais ou biológicos. ³ Nos dois únicos ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase 3 que avaliaram eficácia de TOFA no tratamento de indução e



			<p>manutenção de remissão clínica, o fármaco foi comparado a placebo em pacientes com RCU moderada a grave refratários a tratamento convencional ou a anticorpo anti-fator de necrose tumoral.^{4,5} Assim, TOFA nunca foi diretamente comparado a infliximabe (IFX) ou a vedolizumabe (VDZ) – biofármacos endossados por este PCDT –, e os delineamentos dos estudos supracitados se assemelham muito ao do ECR GEMINI 1, que comprovou a eficácia de VDZ frente a placebo e integra as Referências deste PCDT.⁶ Além disso, análise da superfície sob a curva de classificação cumulativa de uma meta-análise em rede demonstrou que IFX e VDZ são provavelmente os melhores biofármacos de primeira linha, em detrimento de TOFA, para indução de remissão clínica em pacientes com RCU.⁷ Enquanto não houver ECR que compare diretamente TOFA a IFX ou a VDZ, não se pode endossar o uso desse fármaco neste PCDT.</p>
4	Incorporação de ustequinumabe	48	<p>O emprego de ustequinumabe (UST) para tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa (RCU), no âmbito do SUS, nunca foi apreciado pela Conitec e não há registro de solicitação formal de sua incorporação.⁸</p> <p>No estudo UNIFI, único ensaio clínico randomizado (ECR) de fase 3 que avaliou a eficácia de UST no tratamento de indução de remissão – três braços: UST 130 mg por via intravenosa (IV), UST 6 mg/kg IV ou placebo IV – e manutenção de remissão clínica – três braços: UST 90 mg por via subcutânea (SC) a cada 12 semanas, UST 90 mg SC a cada 8 semanas ou placebo SC –, UST foi testado em pacientes com RCU moderada a grave refratários a: (i) tratamento convencional; (ii) qualquer anticorpo anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF); (iii) vedolizumabe (VDZ).⁹ Aproximadamente metade dos participantes tinha história de falha terapêutica a anti-TNF e/ou VDZ, sendo que 16,6% de toda a amostra era refratária a anti-TNF e VDZ.¹⁰</p> <p>Na 8ª semana de seguimento, análise de subgrupo da eficácia do tratamento de indução de pacientes com história de falha somente a anti-TNF identificou que 27/113 (23,9%) dos tratados com UST (130 mg ou 6 mg/kg) atingiram remissão clínica <i>versus</i> 2/112 (1,8%) pacientes do grupo placebo – número necessário tratar (NNT) = 4,5. Entre os com história de falha a VDZ independentemente de anti-TNF, 13/117 (11,1%) dos tratados com UST atingiram remissão clínica <i>versus</i> 0/49 pacientes semelhantes do grupo placebo ($p = 0,011$) – NNT = 9,0. Já dentre os refratários a anti-TNF e VDZ, 12/113 (10,6%) dos tratados com UST atingiram remissão clínica <i>versus</i> 0/47 dos tratados com placebo ($p = 0,019$) – NNT = 9,4.¹⁰ Assim, em pacientes com RCU moderada a grave e história de falha terapêutica a anti-TNF e VDZ, UST induziu remissão clínica em cerca de um em cada nove indivíduos tratados. Essa pequena magnitude de efeito (i.e., o NNT) está em linha com meta-análise em rede que detectou que pacientes com doença inflamatória intestinal e história de falência primária a anti-TNF têm probabilidade 36% menor de atingir indução de remissão clínica com UST de segunda linha – risco relativo de 0,64 (IC-95%: 0,52–0,80).¹¹</p>



		<p>Na 44ª semana de seguimento, análise de eficácia do tratamento de manutenção dos pacientes com história de falha a anti-TNF e/ou VDZ que atingiram remissão na fase estendida de indução (i.e., até 16ª semana) revelou que 52/161 (32,3%) dos tratados com UST (a cada 8 ou 12 semanas) sustentaram remissão clínica <i>versus</i> 15/88 (17,0%) dos tratados com placebo – NNT = 6,5.¹⁰ Análise de subgrupo identificou que pacientes com história de falha a anti-TNF se beneficiaram do tratamento com UST a cada 8 semanas (mas não a cada 12 semanas) – <i>odds ratios</i> (OR) para remissão clínica de 5,1 (IC-95%: 1,87–14,03) e 4,1 (1,85–9,22) em falhados somente a anti-TNF e em falhados a pelo menos um anti-TNF independentemente de VDZ, respectivamente. Em contrapartida, o ECR GEMINI 1 demonstrou que pacientes com RCU refratários a anti-TNF tratados com VDZ 300 mg IV a cada 8 semanas sustentaram remissão clínica na 52ª semana de seguimento: 16/43 (37,2%) <i>versus</i> 2/38 (5,3%) nos grupos VDZ e placebo, respectivamente – $p < 0,001$; NNT = 3,1.¹² Ainda, o estudo UNIFI não demonstrou superioridade de UST contra placebo no subgrupo de refratários a VDZ – OR para remissão clínica de 4,1 (0,84–20,56) e 4,8 (1,00–23,04) em falhados a qualquer anti-TNF e VDZ e em falhados a VDZ independentemente de anti-TNF, respectivamente. O tratamento com UST 90 mg a cada 12 semanas foi igualmente ineficaz nesse último subgrupo.¹⁰</p> <p>Ainda não há estudo publicado que tenha comparado, direta- ou indiretamente, UST a VDZ ou ao anti-TNF endossado por este PCDT – infliximabe (IFX) – no tratamento de pacientes com RCU. Todavia, análise da superfície sob a curva de classificação cumulativa de uma meta-análise em rede demonstrou que IFX e VDZ (endossados por este PCDT) são provavelmente os melhores biofármacos de primeira linha para tratamento de indução de remissão clínica em pacientes com RCU.⁷ Ainda, conforme este PCDT, refratários a IFX podem ser tratados com VDZ e vice-versa. Portanto, caso o estudo UNIFI tivesse demonstrado a eficácia de UST na manutenção de remissão clínica de pacientes refratários a VDZ (o que não ocorreu), esse poderia ser endossado como biofármaco de terceira linha neste PCDT.</p> <p>Em suma: (i) a eficácia de UST para indução e manutenção de remissão clínica de paciente com RCU moderada a grave nunca foi diretamente comparada a outros biofármacos por meio de ECR; (ii) contra placebo, UST é marginalmente eficaz no tratamento de indução de pacientes refratários a anti-TNF e VDZ; (iii) UST é ineficaz no tratamento de manutenção de pacientes com história de falha a VDZ; (iv) o conhecimento vigente não permite sustentar que UST seja superior a IFX ou a VDZ como tratamento de primeira ou segunda linha, seja para indução ou para manutenção de remissão clínica. Logo, em pacientes com RCU moderada a grave, UST é redundante como biofármaco de primeira e segunda linha visto que este PCDT já endossa IFX e VDZ para essas funções; VDZ parece ser mais eficaz que UST como biofármaco de segunda linha em ECRs independentes; UST tem utilidade clínica discutível como biofármaco de terceira linha haja vista a ausência de demonstração de eficácia em pacientes refratários a VDZ.</p>
--	--	---



5	Incorporação de mais biofármacos	121	Idem resposta acima.
6	Endossar infliximabe como opção de tratamento para retocolite ulcerativa grave (fulminante)	28	Segundo um grande ensaio clínico randomizado (ECR) e uma revisão sistemática com meta-análise que incluiu esse ECR, tanto infliximabe quanto ciclosporina são eficazes e seguros para o tratamento de retocolite ulcerativa grave (fulminante) refratária a corticoesteroides. ^{13,14} Logo, ambos os fármacos podem ser empregados no tratamento dessa subpopulação visto que já estão incorporados no SUS e são contemplados por este PCDT.

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na reunião do plenário realizada nos dias 04 e 05 de fevereiro de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 505/2020.



DECISÃO

PORTARIA CONJUNTA Nº 6, DE 26 DE MARÇO DE 2020

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a Retocolite Ulcerativa no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação no 505/2020 e o Relatório de Recomendação no 514 - Fevereiro de 2020 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Retocolite Ulcerativa. Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da Retocolite Ulcerativa, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalsms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da Retocolite Ulcerativa.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os



fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 861/SAS/MS, de 4 de novembro de 2002, publicada no Diário Oficial da União nº 214, de 5 de novembro de 2002, seção 1, página 87.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

Secretário de Atenção Especializada à Saúde

DENIZAR VIANNA

Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

RETocolite Ulcerativa

1. INTRODUÇÃO

A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal crônica caracterizada por episódios recorrentes de inflamação que acomete predominantemente a camada mucosa do cólon¹⁵. A doença usualmente afeta o reto e também variáveis porções proximais do cólon, em geral de forma contínua, ou seja, sem áreas de mucosa normais entre as porções afetadas¹⁶.

Muitos pacientes permanecem em remissão por longos períodos, mas a probabilidade de ausência de recidiva por 2 anos é de apenas 20%. As recidivas geralmente ocorrem na mesma região do cólon das outras agudizações¹⁶. Entretanto, cerca de 20 a 50% dos pacientes pode apresentar extensão proximal da doença ao longo do seguimento¹⁷.

A doença pode iniciar em qualquer idade. O pico de incidência parece ocorrer dos 20 aos 40 anos e muitos estudos mostram um segundo pico de incidência nos idosos¹⁵. Dados de um estudo transversal da Bahia descreveram média de 39,4 anos ao diagnóstico¹⁸. A maioria dos estudos evidencia discreto predomínio no sexo masculino¹⁹, embora alguns estudos recentes tenham demonstrado o contrário^{18,20-22}.

A América Latina como um todo é considerada uma região de baixa prevalência da doença quando comparada com países como os Estados Unidos, Reino Unido e Austrália¹⁵. Inexistem dados nacionais de prevalência ou incidência. Uma estimativa é sugerida em estudo populacional no estado de São Paulo, o qual identificou incidência de 3,8 a 6,7 por 100.000 habitantes/ano nas duas últimas décadas²³.

O sintoma principal da RCU é a diarreia com sangue²⁴. Cerca de 90% dos pacientes apresentam hematoquezia na apresentação²⁵. Sintomas associados como dor abdominal em cólica, tenesmo, urgência evacuatória e exsudato mucopurulento nas fezes podem acompanhar o quadro. Os casos mais graves são acompanhados de sintomas sistêmicos como febre, anemia e emagrecimento. Os sintomas tendem a variar conforme extensão da doença, evidenciando-se manifestações locais nos pacientes com proctite, enquanto pacientes com colite extensa apresentam usualmente febre,



emagrecimento, perda sanguínea significativa e dor abdominal. Em até 10% dos casos a apresentação ocorre com manifestações extraintestinais (MEI)^{25,26}.

As MEI ocorrem entre 10 a 35% dos pacientes e podem apresentar comprometimento articular, cutâneo, hepatobiliar, oftalmológicas, hematológicas e influenciar no metabolismo ósseo^{27,28}. Elas podem ou não estar relacionadas à atividade inflamatória intestinal e em alguns casos apresentam sintomas mais severos do que os intestinais²⁸. Aqueles com diagnóstico de colangite esclerosante primária e RCU apresentam comportamento diferente dos demais, com maior risco de câncer colorretal e doença mais extensa²⁹.

Os pacientes podem ser estadiados pela Classificação de Montreal conforme maior extensão de comprometimento macroscópico na colonoscopia como tendo: 1) proctite ou retite: com doença limitada ao reto, 2) colite esquerda: quando afeta o colon distalmente à flexura esplênica e pancolite: envolvimento de porções proximais à flexura esplênica¹⁷.

A gravidade da doença é melhor avaliada pela intensidade dos sintomas e pode ser classificada pelos critérios estabelecidos por Truelove e Witts³⁰, úteis na definição terapêutica.

As agudizações são classificadas em três categorias:

- leve: menos de 3 evacuações por dia, com ou sem sangue, sem comprometimento sistêmico e com velocidade de sedimentação globular normal;
- moderada: mais de 4 evacuações por dia com mínimo comprometimento sistêmico;
- grave: mais de 6 evacuações por dia com sangue e com evidência de comprometimentos sistêmicos, tais como febre, taquicardia, anemia e velocidade de sedimentação globular acima de 30. Casos com suspeita de megacólon tóxico também devem ser considerados graves.

Sendo assim o objetivo principal do tratamento é atingir remissão clínica livre de corticoide e, posteriormente, manter a remissão em longo prazo, evitando recidivas. O tratamento nesse PCDT será dividido em indução de remissão e manutenção da remissão. A abordagem terapêutica será dividida conforme extensão da doença e gravidade da agudização, conforme principais consensos mundiais^{31,32}.

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.



2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- K51.0 Enterocolite ulcerativa
- K51.2 Proctite ulcerativa
- K51.3 Retossigmoidite ulcerativa
- K51.5 Colite esquerda
- K51.8 Outras colites ulcerativas

3. DIAGNÓSTICO

A dosagem sanguínea de proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS ou VSG) auxiliam na avaliação diagnóstica, mas podem não estar alteradas na doença distal (retite)¹⁷, e, portanto, não são recomendadas neste protocolo como forma de confirmação do diagnóstico.

O diagnóstico é estabelecido pela avaliação da história clínica, exames laboratoriais, exame endoscópico e achados histopatológicos. Os exames endoscópicos (colonoscopia ou retossigmoidoscopia) são parte fundamental do diagnóstico e classificação da doença.

O achado colonoscópico mais típico é o comprometimento da mucosa desde a margem anal, estendendo-se proximalmente de uma forma contínua e simétrica, com clara demarcação entre mucosa inflamada e normal²⁵. Inicialmente a mucosa apresenta-se com diminuição ou perda da trama vascular submucosa com eritema e edema. Com a progressão da doença a mucosa torna-se granular, friável, recoberta por exsudato mucopurulento e, nos casos mais severos, visualizam-se úlceras. Pacientes com RCU de longa duração podem apresentar perda das haustrações, pseudopólipos inflamatórios e encurtamento do cólon¹⁵. Há ainda descrição de comprometimento periapendicular em alguns pacientes com doença distal. Esse achado não parece influenciar no índice de remissão, recidivas ou progressão proximal^{33,34}.

A avaliação histológica no diagnóstico da RCU baseia-se no achado de distorção arquitetural difusa de criptas, infiltrado inflamatório transmucoso com plasmocitose basal, eventualmente associado à componente de atividade evidenciado por criptites e abscessos crípticos. Depleção de mucina é menos específica, mas auxilia no diagnóstico³⁵. Mesmo na presença de achados típicos, a



histologia deve ser avaliada em conjunto com os demais aspectos com vistas ao diagnóstico correto¹⁵.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com diagnóstico comprovado por exame endoscópico (colonoscopia ou retossigmoidoscopia) e alterações histológicas sugestivas de RCU em uma das situações abaixo:

- com doença intestinal ativa (independente da extensão);
- em remissão clínica (pacientes com diagnóstico prévio e em tratamento, mesmo na ausência de sintomas ou alterações na colonoscopia atual).

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes com outras doenças inflamatórias intestinais ou com contraindicação ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo.

6. CASOS ESPECIAIS

6.1. Pacientes pediátricos

Deve-se evitar o uso prolongado de corticoides, devendo-se sempre tentar o seu emprego em dias alternados para minimizar o retardo de crescimento induzido por esses medicamentos. Levando-se em conta essas ressalvas e o ajuste das doses pelo peso, o tratamento deve seguir os mesmos princípios do tratamento dos adultos. As doses máximas são as mesmas para adultos em cada situação clínica. Recomendam-se as seguintes doses³⁶:

- azatioprina: 2-2,5 mg/kg por dia, dose única diária;
- ciclosporina: 4-6 mg/dia, infusão contínua ou em 2 administrações diárias;
- infliximabe: 5 mg/kg, indução nas semanas 0, 2 e 6 e manutenção a cada 8 semanas;
- mesalazina: 30-50 mg/kg por dia, divididos em 2 a 3 administrações;
- prednisona: 1-2 mg/kg por dia (dose inicial) divididos em 1 ou 2 administrações;
- sulfassalazina: 50-75 mg/kg por dia, divididos em 2 a 4 administrações.



O uso de infliximabe na população pediátrica foi testado em estudo clínico randomizado (ECR) e seu uso é sugerido como primeira escolha para pacientes com doença refratária a corticoide e sem resposta à azatioprina^{37,38}. Infliximabe é aprovado no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso a partir dos 6 anos de idade. Conforme consta em bula, segurança e a eficácia do vedolizumabe não foram estabelecidas em pacientes com idade de 0 a 17 anos³⁹. Logo, infliximabe não é preconizado para pacientes menores de 6 anos e vedolizumabe não é preconizado para menores de 18 anos.

6.2. Mulheres grávidas e nutrizes

A sulfassalazina interfere com o metabolismo normal do ácido fólico, que deve ser suplementado no período pré-concepção. A taxa de malformações com seu uso é quase igual à da população em geral^{40,41}. É segura durante os dois primeiros trimestres da gestação e na amamentação. No último trimestre, seu uso pode aumentar o risco de *kernicterus*⁴².

Mesalazina é considerada segura durante a gestação⁴¹⁻⁴³. A troca de sulfassalazina por mesalazina pode ser alternativa em pacientes que desejam engravidar. Tanto sulfassalazina quanto mesalazina possuem baixo risco durante a amamentação⁴¹.

A ciclosporina é segura na gravidez, conforme descrito em metanálise que incluiu 410 gestantes^{41,44}. Entretanto, seu uso não é recomendado durante a amamentação, pois dose terapêutica do medicamento foi identificada em crianças lactentes de mãe expostas à ciclosporina⁴¹.

Os corticosteroides podem ser usados durante a gestação para controle de doença ativa, preferindo-se aqueles mais metabolizados pela placenta, como prednisona⁴¹. Baixos níveis são detectados no leite materno, sendo sugerido adiar amamentação por 4 horas após tomar o medicamento⁴¹.

O uso da azatioprina parece seguro na gravidez. Conforme meta-análise recente, não há diferença de desfechos com seu uso. Entretanto, outra meta-análise sugere maior risco de parto prematuro.

Seu uso deve ser considerado pesando risco e benefícios, tendo em vista risco de reativação da doença na gravidez, que está associada a piores desfechos⁴¹. Sugere-se manutenção do



medicamento na maioria dos casos. O uso de azatioprina possui baixo risco durante a amamentação⁴¹.

O infliximabe teve sua segurança na gestação avaliada em uma meta-análise e duas revisões sistemáticas de estudos observacionais, os quais não identificaram aumento na incidência de desfechos gestacionais desfavoráveis^{41,45,46}. Devido à detecção de infliximabe no feto até os 6 meses de vida, especialistas sugerem suspensão dos anti-TNF na 24 – 26ª semana de gestação quando possível, levando em consideração gravidade da doença⁴¹. Vacinação contra BCG no neonato exposto ao anti-TNF durante a gestação deve ser postergada, devendo ocorrer após os 6 meses pelo risco de tuberculose disseminada.

Vedolizumabe não é preconizado durante a gestação e puerpério tendo em vista o escasso corpo de evidência e a limitada experiência de uso desse fármaco^{41,47}.

6.3. Pacientes com manifestações extra-intestinais (MEI) significativas

As manifestações articulares são as MEI mais comuns, ocorrendo em até 20% dos pacientes com RCU. Deve-se fazer o diagnóstico diferencial com outras causas de artrite e artralguas. As manifestações articulares dividem-se em axial (tipo I) e periférica (tipo II)¹⁷.

As manifestações articulares tipo I, caracterizam-se por ser pauciarticulares (menos de 5 articulações), acometer grandes articulações de forma assimétrica e, normalmente acompanham agudização da RCU e respondem ao tratamento da doença intestinal. Pode-se utilizar sulfassalazina para tratamento sintomático da artralgia/artrite¹⁷.

As manifestações articulares tipo II são caracterizadas por acometer pequenas articulações (mais de 5), periféricas, simetricamente e tem seu curso independente da doença de base. O tratamento dessas manifestações pode necessitar uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) ou corticoide sistêmico para controle sintomático por curto prazo¹⁷. Entretanto, o uso de AINES deve ser evitado pelo risco de reativação da RCU. Casos refratários devem ser encaminhados para Centros de Referência no tratamento de RCU e para um reumatologista.



Pacientes com pioderma gangrenoso, fosfatase alcalina elevada, icterícia, qualquer outro sinal de colestase ou com suspeita de colangite esclerosante primária associada devem ser encaminhados a Centros de Referência no tratamento da RCU.

7. TRATAMENTO

O tratamento compreende aminossalicilatos orais e por via retal, corticoides, imunossuppressores e terapia biológica, e é feito de maneira a tratar a fase aguda e, após, manter a remissão, sendo o maior objetivo atingir a remissão clínica livre de corticoide¹⁶. Sabe-se que aqueles pacientes que atingem a cicatrização da mucosa (CM), definida na maioria dos estudos como subescore endoscópico de Mayo⁴⁸ igual a 0 ou 1 (mucosa normal ou eritema, redução da trama vascular, friabilidade leve), apresentam melhores desfechos a longo prazo, como menor risco de colectomia e melhor curso clínico da doença, conforme achados de estudos de coorte e meta-análise de estudos prospectivos⁴⁹⁻⁵³.

O tratamento das agudizações leves a moderadas é feito basicamente com aminossalicilatos, orais e tópicos, e com corticóides. Dentre os aminossalicilatos (sulfassalazina e mesalazinas) não há diferença estatística quanto à eficácia nesse grupo de pacientes. A terapia tópica, com supositórios de mesalazina na proctite e enema de mesalazina para a colite esquerda, foi reavaliada em meta-análises que mostraram que a terapia tópica é superior ao placebo na doença distal tanto na indução quanto na manutenção^{54,55}. Nos pacientes com colite esquerda o tratamento tópico associado ao via oral é superior a qualquer um deles isolados^{31,56}.

Os pacientes refratários aos aminossalicilatos ou aqueles com doença moderada podem alternativamente usar prednisona^{31,57}. Sugere-se o tratamento empírico de *Strongyloides* antes do início do tratamento com prednisona. Os pacientes que não respondem completamente, que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência, ou mais de 3 cursos de prednisona no ano, caracterizando corticorresistência ou corticodependência, podem beneficiar-se do uso de azatioprina³¹.

Pacientes com doença ativa moderada a grave devem ser tratados inicialmente com aminossalicilatos e corticoide. Aqueles que não respondem completamente ao corticoide ou que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência podem beneficiar-se do uso de



azatioprina³¹. Os pacientes com falha ao uso de azatioprina, sem critério para colite aguda grave e com indicação de internação devem ser tratados com infliximabe.

Aqueles com doença grave com sinais de comprometimento sistêmico (febre, taquicardia, anemia) devem ser tratados em ambiente hospitalar por equipe clínico-cirúrgica treinada e devem utilizar corticoide intravenoso inicialmente^{15,30,58}. Os que tiverem piora e não melhorarem em poucos dias devem ser considerados para colectomia de urgência ou uso de ciclosporina intravenosa em centro com experiência no seu emprego. Nos pacientes com colite aguda grave em uso de azatioprina ou com insuficiência renal, pode-se utilizar indução com infliximabe⁵⁸⁻⁶⁰.

Pacientes com um episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção. Nos demais casos, após a melhora da fase aguda, deve ser iniciada a terapia para prevenção de recorrências. Os pacientes com proctite e colite esquerda podem ser mantidos em remissão com supositórios de mesalazina e enema retal de mesalazina, respectivamente⁶¹.

Os pacientes que atingiram remissão com aminossalicilato ou terapia com imunobiológico devem manter terapia de manutenção com os mesmos medicamentos utilizados na indução.

Não existem evidências conclusivas de que o uso de adesivos de nicotina possa ser útil no tratamento desta doença⁶². Não há evidência até o presente momento para tratamento da RCU com probiótico⁶³, metotrexato^{64,65}, heparina não fracionada e óleo de peixe (Omega-3)⁶⁶.

7.1. Tratamento de indução

7.1.1. Proctite (retite)

Pacientes com proctite leve a moderada devem ser tratados com um supositório de mesalazina 1 g por dia durante a fase aguda^{31,54}. O tratamento tópico nesses pacientes deve ser priorizado, pois garante maiores concentrações locais do medicamento e menos efeitos adversos.

Mesalazina tópica é superior ao placebo tanto para induzir remissão clínica quanto endoscópica⁵⁴. Nos pacientes com doença moderada, pode ser necessária associada de terapia via oral com sulfassalazina ou mesalazina, conforme utilizado para colite esquerda, descrito no item 7.1.2.



Os pacientes intolerantes, que não tiverem condições de aderir à terapia por via retal ou refratários ao tratamento com aminossalicilatos podem alternativamente ser tratados como preconizado para a pancolite. Obtida a remissão dos sintomas, os pacientes deverão ser manejados de acordo com o item 7.2 Manutenção da remissão clínica.

7.1.2. Colite esquerda leve a moderada

Pacientes com colite esquerda devem ser tratados com enemas de mesalazina de 1 ou 3 g/dia associados à mesalazina por via oral (VO) entre 2,4 a 4,8 g ao dia ou sulfassalazina entre 2 a 4g ao dia. O tratamento tópico associado ao via oral é superior a qualquer um deles isolados nesse grupo de pacientes^{31,56}. Casos moderados podem se beneficiar de doses maiores do medicamento pela via oral (mesalazina 4,8 g ou sulfassalazina 4 g)⁶⁷.

Enemas de corticoide também são superiores ao placebo na doença leve a moderada, embora sejam menos eficazes que a terapia tópica com mesalazina⁶⁸.

Os pacientes intolerantes, que não tiverem condições de aderir à terapia por via retal ou refratários ao tratamento com aminossalicilatos podem alternativamente ser tratados como preconizado para a pancolite.

Nos casos moderados, conforme classificação de Truelove e Witts³⁰, deve-se utilizar curso de prednisona, com redução gradual da dose até sua suspensão (ver item 7.4 - Esquema de administração).

Obtida a remissão dos sintomas, os pacientes deverão ser manejados de acordo com o item 7.2 Manutenção da remissão clínica.

7.1.3. Pancolite leve a moderada

Inicia-se com sulfassalazina ou mesalazina via oral, conforme esquema de administração (item 7.4). Tendo em vista não haver diferença estatística quanto à eficácia entre sulfassalazina e mesalazina nesse grupo de paciente, é facultativa ao médico a escolha do medicamento inicial.

Meta-análises dos ensaios clínicos que usaram mesalazina na retocolite ulcerativa em atividade mostraram igual eficácia da sulfassalazina e da mesalazina e superioridade de ambas em relação ao placebo (Apêndice - tabela a) na indução de remissão clínica e endoscópica^{67,68}. Meta-análise



da Cochrane de 2016 identificou superioridade da sulfassalazina sobre a mesalazina na análise global da manutenção da remissão do tratamento, entretanto, quando analisados estudos com desfecho de 12 meses ou excluídos estudos com olsalazina (indisponível o Brasil), não se evidenciou diferença estatística entre os tratamentos (55). Sugere-se considerar ambos os tratamentos igualmente eficazes, porém, dando-se preferência à sulfassalazina em função do seu baixo custo, mas sem desconsiderar o risco de infertilidade masculina associada a esse fármaco, não existente com a mesalazina.

Não há evidência de superioridade do uso de formulações de liberação lenta da mesalazina, que permitiriam o seu uso em dose única, não sendo estes fármacos, portanto, incluídos neste protocolo⁶⁹.

Os pacientes que desenvolverem reações ao uso de sulfassalazina como reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave ao uso da sulfassalazina devem utilizar mesalazina. Após melhora, as doses devem ser reduzidas: sulfassalazina, reduzir para 1 g de 12 em 12 h; mesalazina, reduzir para 2 g ou 2,4 g ao dia³² (20). Em caso de falha a indução com sulfassalazina ou mesalazina, não há benefício da troca entre elas. Sugere-se nesses casos o uso de corticoide³².

Nos casos moderados, alternativamente, pode ser usada prednisona na dose de 40-60 mg (0,75-1 mg/kg/dia não excedendo 60 mg), por via oral, com redução gradual da dose (ver item 7.4)^{57,58,70}. Em casos que responderem apenas parcialmente à prednisona, ou em que não se consiga reduzir a dose do corticoide sem recaídas deve-se iniciar o uso de azatioprina 2-2,5 mg/kg/dia⁷¹⁻⁷³. Casos refratários a essa terapia devem ser tratados como doença grave.

7.1.4. Retocolite moderada a grave

Os pacientes com quadro moderado a grave devem ser tratados inicialmente com corticoide via oral e aminossalicilatos. Deve-se iniciar imunossupressor naqueles com corticodependência.

Naqueles com falha ao imunossupressor, caracterizada por corticodependência apesar de dose adequada de azatioprina por um tempo mínimo de 12 semanas, deve ser considerado o uso de terapia imunobiológica com anti-TNF alfa (infliximabe) ou anti-integrina (vedolizumabe). A Conitec recomendou a incorporação do infliximabe e do vedolizumabe para tratamento da colite ulcerativa moderada a grave, limitado ao custo do tratamento com infliximabe⁷⁴.



Infliximabe (IFX), um anti-TNF alfa, mostrou-se superior ao placebo na indução de remissão nos casos moderados a grave, refratários ou intolerantes à terapia convencional (vide Apêndice - tabela c), com NNT=5^{51,75} com redução no risco de colectomia⁷⁶ e hospitalização^{77,78}. Um ensaio clínico randomizado demonstrou maior taxa de remissão livre de corticoide na 16ª semana com terapia combinada de infliximabe com azatioprina, em paciente sem uso prévio de terapia biológica ou imunossupressor, quando comparada ao infliximabe ou azatioprina isolados (39,7%, 22,1% 22,7%, respectivamente p=0,02)⁷⁹. Meta-análise subsequente sustenta esses melhores resultados com a associação de infliximabe com imunossupressor quando comparado com terapia somente com infliximabe⁸⁰. Estudo observacional prospectivo e não cegado em pacientes com RCU moderada a grave corticodependentes, demonstrou taxa de remissão clínica sustentada sem corticoide em 6 meses e 12 meses com uso infliximabe de 53,1% e 46,8%, respectivamente⁸¹.

O vedolizumabe (VDZ), um imunobiológico anti-integrina $\alpha_4\beta_7$, e foi liberado pela ANVISA para tratamento da RCU. Revisão sistemática do grupo Cochrane de 2014 identificou 4 ECRs controlados por placebo que avaliaram a eficácia de VDZ para indução e manutenção de remissão na RCU: 3 pequenos ECRs de curta duração e 1 grande ECR com 52 semanas de seguimento^{82,83}. Não existem estudos com comparação direta entre os biológicos na RCU moderada a grave. Meta-análises em rede que analisaram ECR com infliximabe, adalimumabe e vedolizumabe contra placebo identificaram que infliximabe foi superior ao adalimumabe em todos os desfechos analisados na fase de indução, em pacientes não experimentados por anti-TNF⁸³⁻⁸⁵. Para tratamento de indução, infliximabe e vedolizumabe se mostraram superiores a adalimumabe na obtenção de resposta e remissão clínica segundo meta-análises em rede com comparações indiretas^{86,87}.

Conforme recomendação preliminar da Conitec de julho de 2019⁷⁴, há uma população que não responde ao tratamento convencional (sem agentes imunobiológicos) e que poderia se beneficiar com o uso de um biológico. Os medicamentos infliximabe e vedolizumabe se apresentaram como candidatos potenciais para esta lacuna, desde que atendidos os requisitos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário para o SUS. Em relação à eficácia e segurança, o Plenário da Conitec considerou válidas as evidências indiretas que mostraram superioridade do infliximabe e vedolizumabe frente aos outros biológicos, nos desfechos de saúde avaliados^{47,74}.



7.1.5. Colite aguda grave

Os pacientes com doença moderada a grave que não responderem às medidas preconizadas acima, da mesma forma que os pacientes com doença grave com comprometimento sistêmico, devem ser tratados em ambiente hospitalar com hidrocortisona 100 mg IV de 6 em 6 h por 7 a 10 dias. Esses pacientes devem receber hidratação intravenosa, realizar pesquisa fecal de toxina para *Clostridium*, evitar o uso de narcóticos ou de medicamentos com efeito anticolinérgico e receber profilaxia para tromboembolismo venoso. Retossigmoidoscopia, sem preparo de cólon, pode ser considerada em casos selecionados para confirmar diagnóstico e descartar colite por citomegalovírus, através da análise histopatológica³¹.

Sugere-se avaliação precoce e acompanhamento por equipe cirúrgica pelo risco de necessidade de colectomia em qualquer momento da evolução.

Havendo melhora, a hidrocortisona deve ser substituída por prednisona, sendo então seguido o tratamento preconizado para pancolite moderada a grave.

A resposta à terapia com corticoide intravenoso deve ser avaliada, sobretudo no terceiro dia, conforme critério de Oxford⁸⁸. Pacientes que no terceiro dia apresentam mais de 8 evacuações ao dia e PCR > 45 apresentam risco de 85% de evoluírem para colectomia. Radiografia simples de abdômen deve ser realizada no acompanhamento para identificar dilatação do cólon >5,5 cm, também associada a maior chance de colectomia³¹.

Na ausência de resposta ao corticoide sugere-se uso de ciclosporina endovenosa, como primeira escolha, nos centros com experiência no seu uso. A dose preconizada é 2 mg/kg/dia em infusão contínua durante 7 dias. Após resposta clínica, inicia-se ciclosporina VO, 5 mg/kg dividida em duas administrações ao dia e mantendo por 12 semanas (conforme item 7.4)⁸⁹. Deve-se fazer transição para o uso da azatioprina 2 a 2,5 mg/kg, com redução gradual do corticoide conforme descrito previamente. Caso o paciente fique com tripla imunossupressão (corticoide + ciclosporina + azatioprina), deve ser utilizado profilaxia para *Pneumocitis jiroveci* com sulfametoxazol + trimetoprina 800mg + 160mg, 3 vezes por semana⁸⁹.

Ciclosporina é eficaz em atingir melhora clínica em 43% dos pacientes com colite aguda grave refratária a corticoide, com taxa de colectomia de 26% e 34%, em 3 e 12 meses, respectivamente, conforme meta-análise recente. Não houve diferença estatística quando comparado com



infiximabe para esses desfechos⁹⁰. Esta meta-análise incluiu recente ensaio clínico, desenhado com objetivo de comparar eficácia da ciclosporina com infiximabe ⁸⁹. A mesma meta-análise também avaliou estudos não randomizados que, quando avaliados conjuntamente, apresentaram resultado favorável ao infiximabe quanto à resposta clínica e colectomia em 12 meses ⁹⁰. Entretanto, estudo de vida real, publicado posteriormente a esta meta-análise, incluindo 740 pacientes, não identificou diferença estatística quando comparado ciclosporina com infiximabe. Identificou-se ainda, mais ocorrência de eventos adversos graves no grupo do infiximabe (IFX 26% vs ciclosporina 15,4%)⁹¹. Portanto, tanto ciclosporina quanto infiximabe são consideradas opções de primeira linha para o tratamento da colite aguda grave em pacientes refratários a corticoide intravenoso.

Pacientes que já vinham em uso de azatioprina durante o episódio de colite aguda grave tendem a apresentar pior prognóstico com a ciclosporina³¹. Nesse grupo de paciente e nos pacientes com perda de função renal (pelo risco de toxicidade pela ciclosporina) sugere-se o uso de infiximabe nas mesmas doses usuais de indução.

Não há evidência suficiente até o momento para suportar o uso de terapia sequencial (uso de infiximabe após falha a ciclosporina ou ciclosporina após falha ao infiximabe). Nesses casos a colectomia deve ser indicada^{31,92,93}.

Colectomia deve ser considerada como alternativa em todos os pacientes, sendo avaliada caso a caso. A técnica cirúrgica mais indicada nos casos graves é colectomia subtotal com confecção de ileostomia e programação de reconstrução de trânsito intestinal (com ou sem bolsa ileal) após recuperação do quadro agudo.

7.2. Manutenção da remissão clínica

Pacientes que tenham tido um episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção. Os demais casos devem fazer terapia de manutenção por via oral, com o medicamento utilizado na indução, sulfassalazina ou mesalazina^{15,58}.

Para pacientes que tiverem mais de duas agudizações em um ano ou que não consigam reduzir a dose de corticoide sem nova recidiva pode-se iniciar azatioprina 2-2,5 mg/kg/dia.



Em pacientes com proctite, alternativamente aos aminossalicilatos por via oral, pode ser feita terapia de manutenção com um supositório de mesalazina 250 mg a 1 g, 3 vezes por semana^{58,61,94,95}. Pacientes que tiverem agudização em uso de supositórios 3 vezes por semana devem passar a usá-los diariamente⁹⁵.

Paciente que receberam indução com ciclosporina intravenosa devem fazer uso de período de transição de 12 semanas de ciclosporina VO e manutenção em longo prazo com azatioprina, conforme descrito no item 7.1.5^{31,89}. Nos casos em que a remissão clínica foi alcançada com uso da azatioprina (com ou sem uso de corticoide na fase de indução), seu uso deve ser mantido por tempo indeterminado.

Há poucos dados na literatura sobre suspensão de imunossupressor em paciente com retocolite em remissão. Revisão sistemática recente que avaliou risco de recorrência após suspensão de imunossupressor identificou apenas um ECR e 7 estudos de coorte.

No ECR, que incluiu 79 pacientes, houve manutenção da remissão após 1 ano de suspensão em 36% dos pacientes contra 59% do grupo que manteve o imunossupressor⁹⁶. Estudos de coorte demonstraram chance de reativação da doença em 5 anos após sua suspensão variando de 43 a 65%⁹⁷. Baseado nestes dados não é possível sugerir suspensão programada dos imunossupressores nos pacientes em remissão. Esta deve ser individualizada, levando-se em consideração riscos do uso prolongado da azatioprina. Contudo, não há definição não arbitrária do que seria uso prolongado nem de qual é a duração ótima do tratamento de manutenção com azatioprina^{97,98}. Sugerem-se os seguintes fatores favoráveis à tentativa de suspensão: doença menos extensa, ausência de reativação da doença ou necessidade de outras terapias durante imunossupressão, remissão endoscópica, homens jovens (pelo risco de linfoma hepatoesplênico) e idosos. Esta recomendação estende-se também ao uso da azatioprina em combinação com infliximabe.

Pacientes que receberam indução com infliximabe ou vedolizumabe devem fazer manutenção com dose de 5 mg/kg a cada 8 semanas e 300 mg a cada 8 semanas, respectivamente. Esses medicamentos devem ser suspensos em 3 meses se não houver resposta clínica, caracterizando falha primária. O tratamento deve ser reavaliado a cada 12 meses com vistas a avaliar necessidade de manutenção do mesmo. Estudo de coorte com média de 41 meses de seguimento com infliximabe identificou 64% de manutenção de resposta clínica sustentada, dentre os pacientes que responderam à indução⁹⁹.



Estudos que avaliaram taxas de reativação da doença após suspensão de anti-TNF identificaram recorrência após 1 ano de 14 a 41,8% e, após 2 anos, 25 a 47,1%^{97,100}. Nos estudos em que era necessária cicatrização da mucosa antes da suspensão houve risco de recorrência menor, 17-25% em um ano. Apesar do índice elevado de reativação, as taxas de sucesso da reintrodução da terapia biológica após a suspensão variam de 67 a 100%⁹⁷.

7.3. Fármacos

- Ácido fólico: comprimidos de 5 mg
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral c/ 100 mg/ml; ampolas c/ 50 e 250 mg
- Infliximabe: frasco-ampola com 100 mg
- Hidrocortisona: frasco-ampola de 100 e 500 mg
- Mesalazina: comprimidos de 400, 500 e 800 mg; supositório de 250, 500 e 1000 mg; enemas de 1 e 3 g
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg
- Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg
- Vedolizumabe: frasco-ampola com 300 mg

Atenção: somente o infliximabe será utilizado em crianças, já que o vedolizumabe não possui a indicação para este público em bula.

7.4. Esquemas de administração

- Mesalazina supositório (250, 500 ou 1.000 mg): aplicar 1 supositório à noite, ao deitar. Pode-se utilizar 2x ao dia em casos selecionados.
- Mesalazina: doses de 2 g a 4,8 g ao dia, divididas em 2 ou 3 vezes ao dia. (12/12h ou 8/8h).
- Sulfassalazina: doses de 2 g a 4 g, divididas em 2 administrações ao dia (12/12h). Pode-se iniciar com dose de 1 g ao dia, com aumento progressivo até dose alvo para reduzir efeitos colaterais. Se aparecimento de sintomas gastrointestinais, reduzir em 50% a



dose e aumentar progressivamente até dose alvo. Pacientes em uso de sulfassalazina deve repor ácido fólico 5 mg, 3 vezes por semana.

- Hidrocortisona: administrar 100 mg intravenoso de 6/6h ou de 8/8h.
- Prednisona: administrar preferencialmente pela manhã. Dose inicial de 40-60 mg (0,75-1 mg/kg/dia não excedendo 60 mg), por via oral, sendo que, após a melhora, esta dose deve ser reduzida 5-10 mg por semana até 20 mg por dia, reduzindo-se então 5 mg por semana até 5 mg por dia e, após, reduzindo-se 2,5 mg por semana até a retirada completa. Evitar uso crônico, independente da dose.
- Azatioprina: dose 2 a 2,5 mg/kg. Iniciar com dose de 50 mg até reavaliação com exames. Em caso de ausência de efeitos adversos, aumentar para dose alvo. Dose total pode ser administrar uma vez ao dia ou em doses divididas.
- Ciclosporina: dose de 2 mg/kg/dia em infusão contínua durante 7 dias. Após resposta clínica, inicia-se ciclosporina 5 mg/kg por via oral dividida em duas administrações ao dia e mantendo por 12 semanas.
- Infliximabe: Infusão intravenosa de 5 mg/kg, administrada por um período mínimo de 2 horas, seguida por doses de infusões adicionais de 5 mg/kg nas semanas 2 e 6 após a primeira infusão e, depois, a cada 8 semanas. Para pacientes adultos que tiverem resposta incompleta ou perda de resposta, deve-se considerar o ajuste da dose para até 10 mg/kg.
- Vedolizumabe: a dose recomendada é 300 mg, administrada por infusão intravenosa nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada 8 semanas.

Recomenda-se que o vedolizumabe seja listado para o tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta a, ou eram intolerantes à terapia convencional ou infliximabe.

Para as duas primeiras infusões, devem ser observados sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade aguda por aproximadamente duas horas após o término da infusão. Vedolizumabe é contraindicado em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Vedolizumabe é contraindicado para pacientes com infecções graves, tais como tuberculose ativa ou latente, septicemia, citomegalovirose, listeriose ou infecção oportunista, como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).



7.5. Benefícios esperados do tratamento

- Em pacientes com doença ativa, os benefícios esperados são remissão dos sintomas e manutenção deste estado por pelo menos 6 meses;
- Em pacientes em remissão, o objetivo é a prevenção de recorrências. Espera-se que os medicamentos em uso sejam capazes de manter a remissão por, pelo menos, 6 meses para serem considerados efetivos.

8. MONITORAMENTO

Não existe intervalo definido para reavaliação endoscópica após o início do tratamento, embora haja evidência de melhores desfechos nos pacientes que atingiram cicatrização da mucosa. Os pacientes devem evitar o uso de anti-inflamatórios não-esteroides, que podem agravar as manifestações da RCU¹⁰¹.

Antes do início da administração de sulfassalazina e mesalazina deve-se realizar hemograma, exame qualitativo de urina (EQU) e dosagem de creatinina sérica. Pacientes com doença renal preexistente ou em uso de outros fármacos nefrotóxicos devem ter a função renal monitorizada mais frequentemente durante o tratamento. Hemograma, EQU e dosagem de creatinina sérica devem ser repetidos a cada 4 meses. Sintomas mais frequentes são sintomas gastrointestinais (náusea, dor abdominal e diarreia), cefaleia e piora da retocolite⁵⁵.

Para pacientes em uso de corticoides, recomendam-se dosagens de potássio e sódio séricos e glicemia de jejum (89). Para pacientes em uso de corticoides por períodos superiores a 6 semanas, recomenda-se avaliação oftalmológica e densitometria óssea¹⁰².

A azatioprina pode acarretar leucopenia e/ou trombocitopenia graves por supressão da medula óssea. Nesses casos, deve-se proceder com redução de dose ou cessação do uso de azatioprina⁹⁸. Hemograma completo deve ser realizado semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente¹⁰³. Também se sugerem hemogramas se houver mudança na dosagem. Aparentemente não há relação da neutropenia com o efeito benéfico do tratamento, e a dose de azatioprina não deve ser aumentada intencionalmente para reduzir a contagem de leucócitos^{103,104}. Também deve ser realizado controle de testes hepáticos, na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros 6 meses e, depois, trimestralmente.



A ciclosporina deve ter a dose ajustada conforme seus níveis séricos, que, após, devem ser monitorizados regularmente. A ciclosporina é nefrotóxica, principalmente em idosos e em usuários de outros fármacos nefrotóxicos, e também tem efeito hipertensivo. Pacientes com função renal anormal previamente ao tratamento não devem usar ciclosporina. Dosagens de creatinina e monitorização da pressão arterial devem ser feitos antes do tratamento em pelo menos 2 ocasiões e, após o início do tratamento, a cada 15 dias durante os primeiros 3 meses de uso e, a seguir, mensalmente se o paciente estiver estável¹⁰³. Nessas ocasiões também devem ser realizados hemograma, dosagens de ácido úrico, potássio, lipídios e magnésio. A dose de ciclosporina deve ser reduzida em 25 a 50% se houver elevação sustentada (duas dosagens de creatinina dentro de 14 dias) $\geq 25\%$ da creatinina sérica do paciente, e deve ser descontinuada se não houver melhora da creatinina após dois ajustes de dose. Se a redução não for efetiva ou a alteração for grave, a ciclosporina deve ser suspensa¹⁰³.

Durante a infusão de infliximabe, os pacientes devem ser monitorizados em ambiente equipado para tratamento de reações anafiláticas. Os sinais vitais devem ser verificados a cada 10 minutos se os pacientes apresentarem algum sintoma e a infusão interrompida caso não haja melhora dos sintomas com a terapêutica instituída (corticoesteroides e antialérgicos). Antes do tratamento com infliximabe ou vedolizumabe, recomenda-se a realização de radiografia de tórax e prova de Mantoux, que deverá ser negativa ou com área de endurecimento inferior a 5 mm. Caso haja reação positiva (superior a 5 mm) ou exame radiológico com suspeita de lesão residual ou com lesão ativa de tuberculose, os pacientes deverão ser encaminhados para tratamento completo da tuberculose ativa ou latente, conforme Protocolos vigentes do SUS, antes de iniciar tratamento com infliximabe ou vedolizumabe¹⁰⁵. Provas de função hepática devem ser realizadas antes de cada dose, e o medicamento suspenso se as aminotransferases/transaminases estiverem mais de 5 vezes acima do limite superior da normalidade¹⁵. Os pacientes devem ser monitorizados e orientados a procurar atendimento na eventualidade de surgimento de sinais de doença infecciosa de qualquer natureza. Esses pacientes não devem receber vacinas com vírus atenuados. Infliximabe é contraindicado em paciente com insuficiência cardíaca moderada a grave (NYHA – *New York Heart Association* II a IV).



9. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se cientificar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

10. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. PORTARIA N° 49, DE 22 DE OUTUBRO DE 2019. Diário Of. União. 2019;45.
2. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthkrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(10):1291–302.
3. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. Citrato de tofacitinibe para o tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos [Internet]. Brasília, DF: 2019 [cited 2020 Jan 16]. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TofacitinibeRetocoliteUlcerativa_CP_83_2019.pdf
4. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Active Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2012;367(7):616–24.
5. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017;376(18):1723–36.
6. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369(8):699–710.
7. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(2):162–75.
8. Tecnologias demandadas [Internet]. [cited 2020 Jan 14]; Available from: <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>
9. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019;381(13):1201–14.
10. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Supplement to: Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019;381(13):1201–14.
11. Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients



- with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2018;12(6):635–43.
12. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Supplement to: Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2013;369(8):699–710.
 13. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1(1):15–24.
 14. Narula N, Marshall JK, Colombel J-F, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Infliximab or Cyclosporine as Rescue Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroids. *Am J Gastroenterol* 2016;111(4):477–91.
 15. Qayed E, Srinivasan S, Shahnavaz N. Slesinger and Fordtran’s gastrointestinal and liver disease. 2017.
 16. Ghosh S, Shand A, Ferguson A. Ulcerative colitis. *BMJ* 2000;320(7242):1119–23.
 17. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions. *Disord J Crohns Colitis* 2017;11(6):649–70.
 18. da Silva BC, Lyra AC, Mendes CMC, et al. The Demographic and Clinical Characteristics of Ulcerative Colitis in a Northeast Brazilian Population. *BioMed Res Int* 2015;2015:359130.
 19. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126(6):1504–17.
 20. Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U. In: S. military. 2013.
 21. M BA, F M, D C, P L, A E, J C. Ulcerative colitis in northern Portugal and Galicia in Spain. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(7):1227–38.
 22. da Silva BC, AC L, R R, GO S. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014;20(28):9458–67.
 23. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State. *Braz Arq Gastroenterol* 2009;46(1):20–5.
 24. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60(5):571–607.
 25. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012;6(10):965–90.
 26. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M. 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.
 27. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2008;



28. Zippi M, Corrado C, Pica R, Avallone EV, Cassieri C, De Nitto D. Extraintestinal manifestations in a large series of Italian inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol* 2014;20(46):17463–7.
29. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(1):48–54.
30. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2(4947):1041–8.
31. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017;
32. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology.* 2015;148(5):1035–58.
33. Byeon JS, Yang SK, Myung SJ, Pyo SI, Park HJ, Kim YM. Clinical course of distal ulcerative colitis in relation to appendiceal orifice inflammation status. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(4):366–71.
34. Ladefoged K, Munck LK, Jorgensen F, Engel P. Skip inflammation of the appendiceal orifice: a prospective endoscopic study. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(10):1192–6.
35. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7(10):827–51.
36. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28(2):445–58.
37. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(3):340–61.
38. Tiemi J, Komati S, Sdepanian VL. Effectiveness of infliximab in Brazilian children and adolescents with Crohn disease and ulcerative colitis according to clinical manifestations, activity indices of inflammatory bowel disease, and corticosteroid use. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(6):628–33.
39. frmVisualizarBula.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 2]; Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25169392016&pldAnexo=4037261
40. Katz JA, Pore G. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7(2):146–57.
41. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology* 2016;150(3):734–57.
42. Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. *Drug Information Handbook.* 18th ed. Hudson (Cleveland: Lexi-Comp; 2009.
43. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: special situations. *Gut* 2006;



44. B BO, R H, T E, G K. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001;71(8):1051–5.
45. Narula N, Al-Dabbagh R, Dhillon A, Sands BE, Marshall JK. Anti-TNF α therapies are safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(10):1862–9.
46. Shihab Z, Yeomans ND, De Cruz P. Anti-Tumour Necrosis Factor α Therapies and Inflammatory Bowel Disease Pregnancy Outcomes: A Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2016;10(8):979–88.
47. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Vedolizumabe para tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave. Brasília, DF: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; 2019.
48. 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(26):1625–9.
49. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1194–201.
50. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;380(9853):1606–19.
51. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353(23):2462–76.
52. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(9):1245–55.
53. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012;61(11):1619–35.
54. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman J Anand, A I, E.J. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):004115.
55. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman J Anand, A I, E.J. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;004118.
56. 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;107(2).
57. BSGoIB D. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(3):313–25.
58. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92(2):204–11.



59. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330(26):1841–5.
60. D’Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120(6):1323–9.
61. D’Arienzo A, Panarese A, D’Armiento FP, Lancia C, Quattrone P, Giannattasio F. 5-Aminosalicylic acid suppositories in the maintenance of remission in idiopathic proctitis or proctosigmoiditis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 1990;85(9):1079–82.
62. McGrath J, McDonald JW, Macdonald JK. Transdermal nicotine for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):004722.
63. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):005573.
64. Chande N, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(8):006618.
65. Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, Griffiths AM, El-Matary W. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(8):007560.
66. M DL, de Vos R, DW H, P S. Fish oil for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):005986.
67. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*.
68. Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(5):000544.
69. 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(9):1785–94.
70. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4).
71. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Maté J, Gomollón F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(2):126–37.
72. 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.
73. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(5):000478.
74. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da colite ulcerativa moderada a grave [Internet]. Brasília, DF: Comissão Nacional de



- Incorporação de Tecnologias no SUS; 2019. Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatrio_biologicos_colite_ulcerativa_CP_44_2019.pdf
75. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):005112.
 76. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009;137(4).
 77. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(1):3–13.
 78. Lopez A, Ford AC, Colombel JF, Reinisch W, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Efficacy of tumour necrosis factor antagonists on remission, colectomy and hospitalisations in ulcerative colitis: Meta-analysis of placebo-controlled trials. *Dig Liver Dis.* 2015;47(5):356–64.
 79. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez J Scott, BB F, L. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(2):392–400.
 80. Christophorou D, Funakoshi N, Duny Y, Valats JC, Bismuth M, Pineton De Chambrun G. Systematic review with meta-analysis: infliximab and immunosuppressant therapy vs. infliximab alone for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(7):603–12.
 81. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, Rizzo G, Felice C, Marzo M. Infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis: effectiveness and predictors of clinical and endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(5):1065–72.
 82. Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, MacDonald JK, Khanna R. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(8):007571.
 83. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369(8):699–710.
 84. Mei WQ, Hu HZ, Liu Y, Li ZC, Wang WG. Infliximab is superior to other biological agents for treatment of active ulcerative colitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21(19):6044–51.
 85. Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *PLoS One.* 2016;11(10):0165435.
 86. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(4):454–65.
 87. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(2):162–75.



88. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38(6):905–10.
89. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, Arnott I, Clement C, Cohen D. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(1):15–24.
90. Narula N, Marshall JK, Colombel JF, Leontiadis GI, Williams JG, Muqtadir Z. Systematic Review and Meta-Analysis: Infliximab or Cyclosporine as Rescue Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroids. *Am J Gastroenterol* 2016;111(4):477–91.
91. Ordás I, Domènech E, Mañosa M, García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, Peñalva M. Long-Term Efficacy and Safety of Cyclosporine in a Cohort of Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis Patients from the ENEIDA Registry (1989-2013): A Nationwide Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2017;
92. Feuerstein JD, Akbari M, Tapper EB, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis of third-line salvage therapy with infliximab or cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Ann Gastroenterol* 2016;29(3):341–7.
93. Narula N, Fine M, Colombel JF, Marshall JK, Reinisch W. Systematic Review: Sequential Rescue Therapy in Severe Ulcerative Colitis: Do the Benefits Outweigh the Risks? *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(7):1683–94.
94. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95(5):1263–76.
95. Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud JC. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomised double blind placebo controlled multicentre study. *Gut* 1998;42(2):195–9.
96. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992;305(6844):20–2.
97. Torres J, Boyapati RK, Kennedy NA, Louis E, Colombel JF, Satsangi J. Systematic Review of Effects of Withdrawal of Immunomodulators or Biologic Agents From Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2015;149(7):1716–30.
98. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran’s gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management.* Tenth edition. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2016.
99. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, Rizzo G, Felice C, Marzo M. Long-term combination therapy with infliximab plus azathioprine predicts sustained steroid-free clinical benefit in steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(8):1368–74.
100. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2016;111(5):632–47.



101. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000;95(8):1949–54.
102. Drug Information for the Health Care Professional Micromedex – Thompson Health Care. 2001;
103. Physician’s Desk Reference. 55th ed. Medical Economics Company; 2001.
104. Campbell S, Ghosh S. Is neutropenia required for effective maintenance of remission during azathioprine therapy in inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(9):1073–6.
105. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8(6):443–68.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

SULFASSALAZINA, MESALAZINA, AZATIOPRINA, CICLOSPORINA, INFLIXIMABE E VEDOLIZUMABE

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do(s) medicamento(s) **sulfassalazina, mesalazina, azatioprina, ciclosporina, infliximabe, e vedolizumabe** indicado(s) para o tratamento da **retocolite ulcerativa**.

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

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer as **seguintes melhorias**:

- em pacientes com doença ativa: melhora dos sintomas;
- em pacientes estáveis: a prevenção de recaídas;

Fui também claramente informado a respeito das seguintes **contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos**:

- não se sabe ao certo os riscos do uso da ciclosporina na gravidez, portanto, caso engravidar, avisar imediatamente o médico;
- o risco na gravidez é improvável com o uso de sulfassalazina, mesalazina e infliximabe pois estudos em animais não mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos;

- há evidências de riscos ao feto com o uso de azatioprina, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos;
- os efeitos adversos mais comumente relatados para os medicamentos são:

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

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

- **para azatioprina**: diminuição das células brancas, vermelhas e plaquetas do sangue, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, fezes com sangue, problemas para o fígado e pâncreas, febre, calafrios, diminuição de apetite, vermelhidão de pele, perda de cabelo, aftas, dores nas juntas, problemas nos olhos, falta de ar, pressão baixa, problemas nos pulmões e reações de hipersensibilidade, diminuição das defesas imunológicas do organismo com ocorrência de infecções. A azatioprina pode causar de câncer em animais e provavelmente tenha o mesmo efeito na espécie humana;

- **para ciclosporina**: problemas nos rins e fígado, tremores, aumento da quantidade de pêlos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicérides, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão mental, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náuseas, vômitos, perda de apetite, soluços, inflamação na boca, dificuldade para engolir, sangramentos, inflamação do pâncreas, prisão de ventre, desconforto abdominal, diminuição das células brancas do sangue, linfoma, calorões, aumento da quantidade de cálcio, magnésio e ácido úrico no sangue, toxicidade para os músculos, problemas respiratórios, sensibilidade aumentada a temperatura e aumento das mamas;

- **para infliximabe**: náusea, diarreia, dor abdominal, vômito, má digestão, azia, dor de cabeça, fadiga, febre, tontura, dor, rash cutâneo, prurido, bronquite, rinite, infecção de vias aéreas superiores, tosse, sinusite, faringite, reativação de tuberculose, reação à infusão, dor no peito, infecções, reações de hipersensibilidade, dor nas juntas, dor nas costas, infecção do trato urinário; outros efeitos: abscesso, hérnia abdominal, aumento dos níveis das aminotransferase/transaminases hepáticas (ALT/TGP e AST/TGO), anemia, ansiedade, apendicite, artrite, problemas no coração, carcinoma basocelular, cólica biliar, fratura óssea, infarto cerebral, câncer de



mama, celulite, colecistite, colelitíase, confusão, desidratação, delírio, depressão, hérnia diafragmática, falta de ar, disúria, inchaço, confusão mental, endometriose, endoftalmite, furúnculos, úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal, hepatite colestática, herpes-zóster, hidronefrose, pressão alta ou baixa, hérnia de disco intervertebral, inflamação, obstrução intestinal, perfuração intestinal, estenose intestinal, cisto articular, degeneração articular, infarto renal, leucopenia, linfangite, lúpus eritematoso sistêmico, linfoma, mialgia, isquemia miocárdica, osteoartrite, osteoporose, isquemia periférica, problemas nos pulmões, nos rins e no pâncreas, adenocarcinoma de reto, sepse, câncer de pele, sonolência, tentativa de suicídio, desmaios, problemas nos tendões, diminuição de plaquetas, trombose, úlceras e perda de peso; pode facilitar o estabelecimento ou agravar infecções fúngicas e bacterianas;

- **para vedolizumabe:** nasofaringite, cefaleia, artralgia, dor nas extremidades, bronquite, gastroenterite, infecção do trato respiratório superior, influenza, sinusite, faringite; parestesia; hipertensão; dor na orofaringe, congestão nasal, tosse; abscesso anal, fissura anal, náusea, dispepsia, constipação, distensão abdominal, flatulência, hemorroidas; erupção cutânea, prurido, eczema, eritema, suores noturnos, acne; espasmos musculares, lombalgia, fraqueza muscular, fadiga; febre.

- medicamentos estão contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;

- o risco da ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei ser atendido, inclusive em caso de eu desistir de usar o medicamento.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

sulfasalazina

mesalazina

azatioprina

ciclosporina

infliximabe

vedolizumabe

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

Sim Não

Local:	Data:	
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____		



APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

A) Levantamento de informações para planejamento da reunião com os especialistas

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sítio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órteses, próteses e materiais do SUS (SigTAP) e o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) de Retocolite Ulcerativa vigente para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar:

- O tratamento no SUS segue o PCDT Retocolite Ulcerativa, conforme Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002;
- Os medicamentos atualmente disponíveis são: sulfassalassina, mesalassina, hidrocortisona, prednisona, azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina;
- Há solicitação de infliximabe e adalimumabe na Conitec.

B) Reunião com especialistas

Foi realizada reunião com os consultores especialistas e metodologistas do comitê elaborador dos PCDT na qual foram apresentados os resultados do levantamento de informações realizados pelos metodologistas. Os consultores especialistas também apontaram para a necessidade de avaliação de inclusão do infliximabe e adalimumabe.

Sendo assim, foi estabelecido que o protocolo destina-se a pacientes com Retocolite Ulcerativa, ambos os sexos, sem restrição de idade e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas a partir da data da busca do PCDT vigente.

C) Buscas na literatura para atualização do PCDT

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foi realizada busca na literatura sobre **intervenções terapêuticas** definida pela pergunta PICO estabelecida no quadro A.



Quadro A – Pergunta PICO

População	Pacientes com retocolite ulcerativa
Intervenção	Tratamento clínico
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Segurança e eficácia: remissão clínica, resposta clínica, cicatrização de mucosa, remissão clínica sustentada e eventos adversos
Tipos de estudos	Meta-análises e revisões sistemáticas

A seleção dos artigos levou em considerações os seguintes critérios de inclusão:

- Medicamentos registrados no Brasil para o tratamento da RCU;
- Revisões sistemáticas de estudos randomizados;
- Avaliação de eficácia ou segurança;
- Maior pontuação pelo AMSTAR.

O quadro B apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados. Os artigos selecionados encontram-se nas tabelas a, b, c e d.

Quadro B: Buscas sobre intervenções terapêuticas - revisões sistemáticas e meta-análises

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 24/03/2017	“Colitis, Ulcerative”[Mesh] AND “Therapeutics”[Mesh] AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND (“2002/01/01”[PDAT] : “3000/12/31”[PDAT]) AND “humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	185	23 Motivo das exclusões: - 13 revisões cochrane já incluídas - 14 sem referência à tratamento - 3 referências repetidas - 23 revisões não sistemáticas ou sem meta-análise - 13 estudos não randomizados - 18 tratamento não existentes ou não liberados no Brasil para RCU - 9 tratamentos cirúrgicos - 33 revisões sistemáticas com versão mais recente - 19 <i>guidelines</i> de outros países - 10 estudos de baixo grau de evidência



			- 4 tratamentos de outras doenças ou em pediatria - 1 apenas <i>abstract</i> disponível
Embase	'ulcerative colitis'/exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2002-2017]/py	648	19 Motivo das exclusões: - 74 revisões sistemáticas com versões mais recentes - 87 estudos sem referência à tratamento clínico - 10 consensos - 13 estudos de custo efetividade - 99 tratamentos de outra doença ou manifestações extraintestinais - 55 tratamentos não liberado ou existente no Brasil - 37 tratamentos cirúrgicos - 8 referências repetidas - 73 revisões não sistemáticas - 76 revisões sistemáticas de estudo não randomizados - 4 revisões sistemáticas sem meta-análise - 34 apenas resumos ou editorial - 16 estudos exclusivos em pediatria - 29 já incluídas na revisão da cochrane ou pubmed - 14 outros
Cochrane Library Data da busca: 24/03/2017	“Colitis, Ulcerative” in Title, Abstract, Keywords, Publication Year from 2002 in Cochrane Reviews’	28	18 Motivo das exclusões: - 5 tratamento não disponível no Brasil - 2 tratamento não farmacológico - 1 outra doença - 1 tratamento de <i>pouchite</i> - 1 revisão desatualizada

A fim de guiar a revisão do PCDT vigente foi realizada busca na literatura sobre **diagnóstico** nos principais consensos e *guidelines* internacionais. O quadro C apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados. Além dos *guidelines* selecionados foram acrescentadas 2 atualizações de *guidelines* da ECCO, publicados após a realização da pesquisa.



Quadro C: Busca por consensos *guidelines* internacionais sobre diagnóstico

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 20/04/2017	“Colitis, Ulcerative/diagnosis”[Mesh] AND ((Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Government Publications[ptyp]) AND (“2001/01/01”[PDAT] : “3000/12/31”[PDAT]) AND “humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	18	6 Motivo das exclusões: - 12 <i>guidelines</i> desatualizados ou com menor relevância internacional
National Guideline Clearinghouse Data da busca: 20/04/2017	https://www.guideline.gov/search?q=colitis+ulcerative&page=1&f_Guideline_Category=Diagnosis	10	0 Motivo das exclusões: - Nenhum relacionado a RCU

Para informações adicionais de **dados nacionais sobre a doença** também foi realizada uma busca, conforme quadro D, que apresenta as estratégias de buscas realizadas, bem como o número de artigos localizados e o número de selecionados.

A seleção dos artigos levou em considerações os seguintes critérios de inclusão:

- Estudos com dados epidemiológicos nacionais;
- Consenso nacional;
- Estudos de coorte.

Quadro D: Busca por dados nacionais sobre a doença

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 27/04/2017	“Colitis, Ulcerative”[Mesh] AND “Brazil”[Mesh] AND (“2002/01/01”[PDAT] : “3000/12/31”[PDAT]) AND “humans”[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))	27	5 Motivo das exclusões: - 10 não responderam a pergunta PICO, - 2 tratamento de outra doença - 3 revisões não sistemáticas - 7 não apresentavam dados epidemiológicos de interesse



	'ulcerative colitis'/exp AND 'brazil'/exp AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2002-2017]/py	64	4 (mesmos selecionados d medline) Motivo das exclusões: - 20 não responderam a pergunta PICO, - 14 tratamento de outra doença - 7 revisões não sistemáticas - 04 não avaliaram desfechos de interesse - 9 não apresentavam dados epidemiológicos de interesse - 5 estudo pré clínico - 1 estudo não randomizado
--	--	----	---

A versão anterior do PCDT possuía 22 referências. Nesta versão 14 delas foram retiradas e 83 acrescentadas. Destas, 74 foram selecionadas conforme pesquisa sistematizada descrita acima. Foram também utilizados como referência 4 livros texto (já citados na versão anterior) e 9 referências de conhecimento dos autores.

Nas tabelas foram resumidos os artigos de maior relevância, estudos randomizados ou meta-análises, identificados na pesquisa da literatura relacionados à eficácia das medicações para o tratamento da RCU. Quando identificadas múltiplas meta-análises sobre o mesmo tema, foram selecionadas as mais recentes, com maior pontuação no AMSTAR e com publicação com maior impacto.



Tabela a: Artigos selecionados: intervenções terapêuticas - mesalazina

Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Limitações
Marshall, 2010 “Rectal 5-aminosalicylic acid for INDUCTION of remission in ulcerative colitis” (40)	RS e meta-análise de ECR (Cochrane)	Paciente com > 12 anos, com RCU distal (até 60 cm)	Mesalazina tópica	Placebo, enema de corticoide, mesalazina (diferentes doses)	Primário: Resposta clínica Secundário: Remissão clínica, remissão endoscópica, melhora histológica	Mesalazina Tópica Vs Placebo: Resposta clínica (8 ECR): RR=8,87 (5,30-14,83) Remissão clínica (8 ECR): RR= 8,30 (4,28-16,12) Remissão endoscópica (7 ECR) RR=5,31 (3,15 – 8,92) Mesalazina Tópica VS enema de corticoide: Mesalazina é superior em resposta e remissão clínica. Sem superioridade nos demais desfechos Resposta clínica (6 ECR): RR 1,56 (1,15-2,11) Remissão clínica (6 ECR): RR 1,65 (1,11-2,45) Mesalazina Tópica Vs Mesalazina VO: Não houve superioridade Resposta clínica: OR= 2,25 (0,53-9,54) Não houve diferença de eficácia entre diferentes doses do medicamento tópico Comentário: mesalazina é superior ao placebo em todos os desfechos	Heterogeneidade Desfechos não uniformes entre estudos



Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Limitações
Marshall, 2012 “Rectal 5-aminosalicylic acid for MAINTENANCE of remission in ulcerative colitis” (41)	RS e Meta-análise de ECR (Cohcrane) 4 ECR	Paciente com > 12 anos, com RCU distal (até 60 cm) em remissão clínica	Mesalazina tópica	Placebo, enema de corticoide, mesalazina (diferentes doses) por no mínimo 6 meses	Primário: Manutenção da Remissão clínica, endoscópica ou histológica	Mesalazina tópica Vs Placebo: Remissão clínica: 63% vs 30% RR=2,22 (1,26-3,9) N=301 I ² = 67% Remissão endoscópica: 75% vs 15% RR=4,88 (1,31-18,18) Mesalazina tópica Vs Mesalazina VO Remissão clínica: 80% vs 65% RR=1,24 (0,92-1,66) I ² =0% Remissão endoscópica: 80% vs 70% RR 1,14 (0,90-1,45) I ² = 0% Não houve diferença quanto a eventos adversos Não houve diferença estatística entre diferentes doses da terapia tópica	Heterogeneidade GRADE baixo Diferentes definições de atividade clínica
Wang, 2016 “Oral 5-aminosalicylic acid for INDUCTION of remission in ulcerative colitis” (53)	RS com meta-análise de ECR (Cochrane)	Adultos com RCU ativa leve à moderada	Mesalazina	Placebo e Sulfassalazina	Primário: falha em induzir remissão clínica Secundário: falha em induzir remissão endoscópica	Falha em induzir Remissão Clínica (11 ECR) 5-ASA vs. Placebo OR=0,86 (0,82-0,89); NNT=9 I ² =47% 5-ASA vs. Sulfassalazina (9 ECR)	



Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Limitações
						<p>OR=0,9 (0,77-1,04); I²=NSA</p> <p>Falha em induzir Remissão Endoscópica (4 ECR) 5-ASA Vs. Placebo OR=0,77 (0,67-0,89) I²=42%</p> <p>Falha em induzir Remissão ou melhora Endoscópica (8 ECR) 5-ASA Vs. Sulfassalazina OR=0,82 (0,65-1,02) I²= NSA</p>	
<p>Wang, 2016 “Oral 5-aminosalicylic acid for MAINTENANCE of remission in ulcerative colitis” (55)</p>	<p>RS com meta-análise de ECR (Cochrane)</p>	<p>Adultos com RCU em remissão clínica (critérios de True love)</p>	<p>Mesalazina</p>	<p>Placebo, Sulfassalazina e Outras formulações de 5-ASA</p>	<p>Primário: falha em manter remissão clínica (recidiva clínica ou endoscópica)</p> <p>Secundário: Falha a adesão Presença de evento adverso Suspensão do tratamento por evento adverso Paciente que deixaram estudo</p>	<p>Falha em manter remissão clínica (12 ECR)</p> <p>5- ASA Vs Placebo (7 ECR) 41% Vs 58% RR=0,69 (0,62-0,77) I=15%</p> <p>5-ASA Vs Sulfassalazina (8 ECR) 48% Vs 43% RR=1,14 (1,03-1,27) I=17%</p> <p>Análises secundárias: Estudo com desfecho aos 12 meses RR=1,1 (0,98-1,23)</p> <p>Excluídos olsalazine RR=1,08 (0,92-1,26)</p>	



Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Limitações
						5-ASA VS 5-ASA Não houve diferença entre diferentes apresentações Não houve diferença entre dose única e doses dividida Tendência a maior benefício doses > 2g Segurança: Não houve diferença estatística quando a presença de efeitos adversos quando comparado 5-ASA a placebo, sulfassalazina ou outras formulações de 5-ASA.	

Legenda: 5-ASA: 5-aminossalicilato (mesalazina); RS: revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; RR: risco relativo; OR: *Odds ratio*, IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RCU= retocolite ulcerativa; VO: via oral; NNT: número necessário tratar; NSA: não se aplica; I²: índice de heterogeneidade; I²=NS: heterogeneidade não significativa (Q de Cochran P >0,05); OBS: Nas revisões sistemáticas da Cochran citadas foram incluídos estudos com outras formulações 5-ASA não disponíveis no Brasil (Ex: olsalazine e balsalazide).

Tabela b: Artigos selecionados: intervenções terapêuticas - azatioprina

Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Limitações
Timmer, 2016 “Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis”(60)	RS com meta-análise de ECR (Cochrane)	Adultos com RCU em remissão clínica e endoscópica	Azatioprina ou 6-MP	Placebo ou outra terapia de manutenção	Primário: falha em manter remissão clínica ou endoscópica em 12 meses (recidiva clínica ou endoscópica)	7 estudos incluídos AZA vs Placebo (N=232) Eficácia: 44% vs 65% RR=0,68 (0,54-0,86) I ² =0% EA: 8 % vs 3 % RR=2,5 (0,82-7,74) I ² = 0%	Foram incluídos estudos não cegados. Amostra pequena para avaliar EA Comparação com 5-ASA, ciclosporina e metotrexato incluíram um estudo cada com qualidade



Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Limitações
Khan, 2011 “Efficacy of Immunosuppressive Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis”(59)	RS com meta-análise de ECR	Adultos com RCU em atividade e remissão clínica	Azatioprina, 6-MP Metotrexato, ciclosporina ou tacrolimo	Placebo ou ausência de intervenção	Indução: Remissão clínica e endoscópica Manutenção: Reativação clínica ou endoscópica	2 ECR com AZA 2 ECR com MTX Indução AZA vs Placebo (N=130) Eficácia: RR= 0,87 (0,71-1,01) MTX via oral vs Placebo (N=67) Eficácia: RR= 1,29 (0,95-1,75) Ciclosporina EV vs placebo (N=19) Eficácia: RR=0,22 (0,07- 0,67) Mantenção AZA vs Placebo (N=127) Reativação: 39% vs 65% RR=0,6 (0,37- 0,95) I= 24% MTX intramuscular Vs Placebo Reativação: 32% Vs 36% RR=0,59 (0,04 -7,90) I ² =70% Dados sobre D. Crohn não incluídos nesta tabela	evidência muito baixo (GRADE) Um estudo avaliou desfecho após 1 mês e outros 2 após 4 meses. Heterogeneidade elevada entre os dois estudos do MTX
Gisbert 2009 “Meta-analysis:	RS com meta-análise de ECR	Adultos com RCU em atividade ou em	Azatioprina ou 6-MP	Placebo ou 5-ASA	Indução: remissão clínica e endoscópica	4 ECR: Indução:	



Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Limitações
the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis”(58)		remissão clínica			Manutenção: Ausência de reativação clínica ou endoscópica	AZA Vs Placebo ou 5-ASA (N=169) Eficácia: RR=1,59 (0,59 -4,29) 6 ECR: Manutenção AZA vs Placebo ou 5-ASA (n=236) Eficácia: 59% vs 37% RR=2,56 (1,51 – 4,34) I ² =29% NNT= 5 30 Estudos não controlados Eficácia média=65% Eficácia em corticodependentes=71%	

Legenda: 5-ASA: 5-aminossalicilato; 6-MP: 6 mercaptopurina; AZA: Azatioprina RS: revisão sistemática; MTX: Metotrexato; EA: Evento adverso; ECR: ensaio clínico randomizado; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; RCU= retocolite ulcerativa; NNT: número necessário tratar; NSA: não se aplica; I²: índice de heterogeneidade; (Q de Cochrane P >0,05);

Tabela c: Artigos selecionados – colite aguda grave – ciclosporina e infliximabe

Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Limitações
Narula, 2016 “Systematic Review and Meta-Analysis: Infliximab or Cyclosporine as Rescue Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroids”(78)	RS e meta-análise de ECR e ECNR	Adultos com colite aguda grave refratária a corticoide	Infliximabe	Ciclosporina	Primário: Melhora clínica curto prazo Secundário: taxa de colectomia em 3 e 12 meses	Meta-análise dos 3 ECRs IFX vs Ciclosporina Resposta: 43% Vs 41% RR=1,08 (0,73-1,60) Colectomia 3º mês: 26% vs 26% RR=1 (0,64-1,59) Colectomia 12º mês: 34% vs 40%	Incluiu estudos abertos, não randomizados e de coorte



Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Limitações
						RR=0,76 (0,51-1,14) Estudos não randomizado/controlados IFX vs Ciclosporina Resposta: 74% vs 55% RR=2,96 (2,12-4,14) Colectomia 3° mês 24% vs 42% RR=0,53 (0,22-1,28) Colectomia 12° mês 20% vs 36% RR=0,42 (0,22-0,83)	
Ordas, 2017 “Long-Term Efficacy and Safety of Cyclosporine in a Cohort of Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis Patients from the ENEIDA Registry (1989–2013): A Nationwide Multicenter Study”(79)	Coorte prospectiva multicêntrica	Adultos com colite aguda grave refratária a corticoide tratados com IFX ou ciclosporina	Ciclosporina	Infliximabe ou tratamento “sequencial” IFX > ciclosporina ou ciclosporina > IFX	Primário: Taxa de colectomia a curto (menos de 3 meses) e longo prazo (mais de 3 meses)	Ciclosporina Vs IFX Vs “Sequencial” Coletomia 3° mês 15,6% vs 13,5% (p=0,4) vs 31,7% (p=0,009) Colectomia 12° mes 19,6% vs 23,6% (p=0,5) vs 41,7% (p=0,001) Colectomia 5 anos 25,4% vs 26,2% (p=0,3) vs 45% (p=0,005) Eventos adversos graves Ciclosporina 15,4% Vs Infliximabe 26%	Descrito resultado do período de coleta prospectivo e com uso de ambas medicações (após o ano de 2005)



Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Limitações
						sequencial=33% (p=0,0001)	

Legenda: RS: revisão sistemática; IFX: infliximabe; Vs: *versus*; EA: evento adverso; ECR: ensaio clínico randomizado; ECNR: Ensaio Clínico não-randomizado; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95; I²: índice de heterogeneidade; (Q de Cochrane P>0,05);

Tabela d: Artigos selecionados – intervenção terapêutica - terapia biológica

Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Observação
Lopez, 2015 “Efficacy of tumour necrosis factor antagonists on remission, colectomy and hospitalisations in ulcerative colitis: Meta-analysis of placebo-controlled trials”(64)	Meta-análise de ECR	RCU moderada a grave	Infliximabe, adalimumabe ou golimumabe (dados não incluídos nessa tabela)	Placebo	Resposta clínica, remissão clínica, cicatrização da mucosa nas semanas 6-8 e 52-54, taxa de colectomia, hospitalização pela RCU	Indução – Remissão clínica: ADA 160/80: RR=0,91 (0,87 - 0,96) IFX 5mg/kg: RR=0,71 (0,64 – 0,79) IFX 10mg/kg: RR= 0,78 (0,71- 0,86) Manutenção – Remissão clínica ADA : RR=0,90(0,84 – 0,97) IFX : RR=0,78(0,69 – 0,88) Indução cicatrização da mucosa ADA 160/80: RR 0,87 (0,78 – 0,98) IFX 5 mg/kg: RR 0,57 (0,48 – 0,69) IFX 10 mg/kg: RR 0,59 (0,49 – 0,70) Hospitalização ADA + IFX RR=0,71 (0,56 – 0,90) Colectomia ADA + IFX RR0,87 (0,4 – 1,81) NS	Dados da metanálise não descritos pois incluíram golimumabe na análise
Lawson, 2006 “Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis”	RS com meta-análise de ECR(Cochrane)	RCU ativa	Infliximabe	Placebo ou outra medicação	Primária: Remissão (Definida no estudo original) Secundária: Melhora clínica, endoscópica ou histológica Melhora na qualidade de vida	Infliximabe Vs Placebo (N=484) Remissão sem 8 RR= 3,3(2,18 -4,76) NNT=5 Remissão endoscópica - sem 8 RR=1,88 (1,54-2,28) NNT=4 Resposta Clínica RR=1,99 (1,65 – 2,41) Colectomia RR=0,44 (0,22-0,87) Qualidade de vida: sem diferença	



Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Observação
						estatística no IBDQ OBS: 2 estudos com N = 45 e 43 não identificaram benefício do infliximabe, pela heterogeneidade foram não incluídos na metanálise Infliximabe Vs Prednisolona Incluídos 2 estudos com N=13 e 20 Não houve diferença estatística em nenhum dos desfechos estudados	
Rutgeerts, 2005 “Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis” (ACT 1 e ACT2)(37)	ECR	Retocolite moderada a grave (Mayo 6-12) apesar do uso de corticoide com ou sem imunossupressor. OBS: No ACT 2 podiam estar em uso de aminossalicilato OBS2: 56% estavam em uso de corticoide 46% estavam em uso de imunossupressor	Infliximabe 5 mg/kg ou 10 mg/kg	Placebo	Primário: resposta clínica na semana 8 Secundários: resposta clínica ou remissão clínica com descontinuação dos corticóides na semana 30, remissão clínica e cicatrização mucosa na semana 8 e 30, além de na semana 54 no estudo ACT-1, e, resposta clínica em pacientes com história de refratariedade a corticóides na semana 8	ACT 1 N= 364 ACT2 N=364 (resultado abaixo do estudo ACT1) Resposta clínica sem 8 Placebo= 37,2% IFX 5 mg/kg = 69,4% p=0,001 IFX 10 mg/kg =61,5 % p=0,001 Remissão clínica sem 8 Placebo=14,9% IFX 5 mg/kg = 38,8% p=0,001 IFX 10 mg/kg =32,0% p=0,001 Cicatrização da mucosa sem 8 Placebo= 33,9% IFX 5 mg/kg = 62% p=0,001 IFX 10 mg/kg =59% p=0,00 Resposta clínica sustentada (sem 8, 30 e 54) Placebo= 14% IFX 5 mg/kg = 38,8% p=0,001 IFX 10 mg/kg =36,9% p=0,001 Remissão clínica sustentada (sem 8, 30 e 54) Placebo= 6,6% IFX 5 mg/kg = 19,8% p=0,001 IFX 10 mg/kg =20,5% p=0,001	31% do ACT e 29 % do ACT2 era refratários ao corticóide



Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Observação
Chen, 2016 “Adalimumab for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis”(70)	Meta-análise de ECR	RCU em atividade	Adalimumabe	Placebo	Remissão clínica, resposta clínica, cicatrização da mucosa, IBDQ e eventos adversos	Indução 160/80 vs Placebo Resposta clínica: RR 1,37 (1,19-1,59) Remissão clínica: RR 1,62 (1,15-2,29) CM: RR: 1,27 (1,08-1,50) IBDQ: RR= 1,22 (1,05-1,43) Evento adverso: RR1,1 (0,95-1,27) Evento adverso grave: 0,79 (0,54-1,14)	3 ECR N=468 nos desfechos clínicos e endoscópico NNT não calculado
						Manutenção (52 semanas) Resposta clínica: RR 1,69 (1,29-2,21) Remissão clínica: RR 2,38 (1,57-3,59) CM: RR: 1,69 (1,26-2,28) IBDQ: RR= 1,73 (1,28-2,34) Evento adverso: RR1,28 (1,06-1,54) Evento adverso grave: RR=1,09 (0,76 -1,56)	2 ECR N= 425 nos desfechos clínicos e endoscópico NNT não calculado
Zhang, 2016 “Efficacy and Safety of Adalimumab in Moderately to Severely Active Cases of Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis of Published Placebo-Controlled Trials”(71)	Meta-análise de ECR	RCU moderada a grave com mais de 15 anos (escore de Mayo 6-12 e subescore endoscópico 2-3)	Adalimumabe	Placebo	Primário: Remissão clínica na semana 8 (indução) Secundário: Remissão clínica semana 52 (manutenção), resposta clínica, cicatrização da mucosa, IBDQ e remissão livre de corticoide na semana 52 Remissão clínica: escore de Mayo ≤ 2 com escore endoscópica ≤ 1 Resposta clínica: Queda do escore de Mayo ≥ 3	160/80 + 80/40 Indução: 3 ECR N= 685 - Remissão clínica: RR=1,5 (1,08-2,09) ADA 14,45 % Vs Placebo 9,75% RAR=4,69 NNT= 21 - Resposta clínica: RR= 1,33 (1,16-1,52) NNT=8 - CM: RR=1,21 (1,04-1,41) NNT= 13 - IBDQ: RR=1,23 (1,06-1,43) Manutenção: 2ECR = N=425 - Remissão clínica: RR=2,38 (1,57-3,59) ADA= 19,7% Vs Placevo 8,19% RAR=11,57 NNT= 9	Análise somando-se doses diferentes de indução 160/80 e 80 /40mg * NNT calculados a partir dos RR descritos no artigo



Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Observação
					<p>pontos ou $\geq 30\%$ do valor basal com redução subescore de sangramento retal ≥ 1</p> <p>Cicatrização da mucosa: Subescore endoscópico de Mayo ≤ 2</p>	<p>-Resposta clínica: RR1,69 (1,29-2,21) - CM: RR=1,69 (1,26-2,28) NNT=8 - IBDQ: RR=1,73 (1,28-2,34) - Evento adverso: RR1,23 (1,06-1,43)</p> <p>160/80 Indução: 3ECR N=468 Remissão clínica: RR=1,62 (1,15-2,29) ADA 14,45 % Vs Placebo 9,75% RAR=4,69 NNT= 15 - Resposta clínica: RR= 1,37 (1,19-1,59) NNT=7 - CM: RR=1,27 (1,08-1,50) NNT= 11</p>	<p>Análise somente com dose de indução com 160/80</p> <p>* NNT calculados a partir dos RR descritos no artigo</p>
Reinisch, 2011 “Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial” ULTRA 1(69)	ECR	RCU moderada a grave com mais de 15 anos (escore de Mayo 6-12 e subescore endoscópico 2-3) apesar do tratamento com corticoide e/ou imunossupressor *Paciente com retite foram excluídos	Adalimumabe em duas doses de indução: 160/80 e 80/40	Placebo	<p>Avaliados na semana 8 (indução) Primário: Remissão Clínica Secundário: Resposta clínica, CM</p>	<p>Remissão clínica: ADA 160/80 18,5% Vs Placebo 9,2% P=0,031 NNT= 11</p> <p>Resposta clínica: ADA 160/80 54,6% vs Placebo 44,6% *Sem diferença estatística</p> <p>Cicatrização da mucosa ADA 160/80 46,9% vs Placebo 41,5% *Sem diferença estatística</p>	<p>Obs: Apresentados resultados com dose de indução de 160/80mg</p>
Sandborn, 2012 “Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis”	ECR	RCU moderada a grave (escore de Mayo 6-12 e subescore endoscópico 2-3)	Adalimumabe indução com 160/80 e manutenção de 40 mg a cada 2 semana	Placebo	<p>Primário Remissão clínica sustentada na semana 8 e 52</p> <p>Secundário: Resposta clínica sustentada Cicatrização da mucosa</p>	<p>Remissão clínica sustentada ADA Vs Placebo Sem 8: 16,5% Vs 9,3% * NNT=14 Sem 52: 17,3% vs 8,5% * NNT=11</p> <p>Resposta clínica sustentada Sem 8: 50,4% Vs 34,6%* NNT=6 Sem 52: 30,2% Vs 18,3%*NNT=8</p>	<p>Paciente com resposta inadequada na semana 12 poderiam ser trocado para grupo Adalimumab</p>



Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Observação
ULTRA 2(68)					sustentada	<p>Cicatrização da mucosa Sem 8: 41,1% Vs 31,7% * NNT=11 Sem 52: 25% Vs 15,4 * NNT=11</p> <p>*p<0,05</p> <p>Análise de subgrupo – Remissão clínica nos paciente com uso prévio de Anti-TNF (40% da amostra)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sema 8 : ADA 3,6% x 2,8% p=0,56 - Semana 52 (N=13): ADA 4% x 1,2% p=0,04 	e aberto. Se persistir sem resposta houve redução do intervalo para aplicações semanais
Bickston, 2014 “Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis”	RS com meta-análise de ECR (Cohrane)	RCU com idade ≥18 anos, ativa ou em remissão	Vedolizumabe	Placebo ou terapia controle	<p>Primário: Proporção de pacientes que falharam em atingir remissão clínica e proporção de pacientes que tiveram reativação da doença</p> <p>Secundário: Proporção de pacientes que falharam em atingir melhora clínica, remissão endoscópica, qualidade de vida, eventos adverso, suspensão por eventos adversos e eventos adversos graves</p>	<p>N=606 paciente (4 ECR0)</p> <p>VDZ Vs Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Falha em induzir remissão clínica RR=0,86 (0,80 – 0,91) - Falha em induzir remissão RR=0,68 (0,59-0,78) - Falha em induzir remissão Endoscópica RR=0,82 (0,75-0,91) -Reativação clínica RR=0,67 (0,59-0,77) - Recidiva endoscópica RR=0,58 (0,49- 0,68) - Eventos adversoa RR=0,99 (0,93-1,07) - Evento adverso grave RR= 1,01 (0,72 – 1,42) 	

Legenda: RS: revisão sistemática; IFX: infliximabe; Vs: *versus*; VDZ= Vedolizumabe; ADA= Adalimumabe; EA: evento adverso; RS: Revisão sistemática; ECR: ensaio clínico randomizado; ECNR: Ensaio Clínico não-randomizado; CM: cicatrização da mucosa; NNT: número necessário tratar; RR: risco relativo; IC 95%: intervalo de confiança de 95; I²: índice de heterogeneidade; (Q de Cochrane P>0,05); IBDQ= Questionário de DII (avalia qualidade de vida); Anti-TNF: Anti-Fator de Necrose Tumoral; Sem = Semana