

# MINISTÉRIO DA SAÚDE

## RETOCOLITE ULCERATIVA

PORTEIRA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS

Nº 22 DE 20 DE DEZEMBRO DE 2021



### DIAGNÓSTICO

**Critérios diagnósticos:** história clínica, exame físico, exames laboratoriais, exame endoscópico (colonoscopia ou retossigmoidoscopia) e achados histopatológicos.

**Sinais e sintomas:** variam conforme a extensão da doença, e podem incluir: hematoquezia (hemorragia retal), dor abdominal em cólica, tenesmo (sensação de defecação incompleta), urgência evacuatória e exsudato mucopurulento nas fezes.

Diarréia com sangue é o principal sintoma da RCU.

Casos mais graves são acompanhados de sintomas sistêmicos como febre, anemia e emagrecimento. Cerca de 10% dos casos apresentam manifestações extraintestinais: acometimento articular, cutâneo, hepatobiliar, oftalmológico e hematológico e alteração do metabolismo ósseo.

**Estadiamento:** ocorre com base na Classificação de Montreal e conforme maior extensão de acometimento macroscópico à colonoscopia, como tendo:

- Proctite ou retite: com doença limitada ao reto.
- Colite esquerda: quando afeta o cólon distalmente à flexura esplênica.
- Pancolite: acometimento de porções proximais à flexura esplênica.

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

**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 (VSG) normal;
- Moderada: mais de 4 evacuações por dia com mínimo comprometimento sistêmico; e
- Grave: mais de 6 evacuações por dia com sangue e com evidência de comprometimentos sistêmicos, tais como febre, taquicardia, anemia e VSG acima de 30. Casos com suspeita de megacôlon tóxico também devem ser considerados graves.

#### Exames laboratoriais

A dosagem sanguínea de proteína C reativa (PCR) e a medida da velocidade de hemossedimentação (VHS) ou velocidade de sedimentação globular (VSG) auxiliam na avaliação diagnóstica, mas podem não estar alteradas na doença distal (retite).

#### Exame endoscópico

O achado colonoscópico mais típico é o acometimento da mucosa desde a margem anal, estendendo-se proximalmente de uma forma contínua e simétrica, com clara demarcação entre mucosas inflamada e normal.

Inicialmente a mucosa inflamada apresenta-se com diminuição ou perda da trama vascular submucosa mais eritema e edema.

Com a progressão da doença, a mucosa torna-se granular, friável, recoberta por exsudato mucopurulento e, nos casos mais graves, visualizam-se úlceras.

Pacientes com RCU de longa duração podem apresentar perda das haustrações, pseudopólipos inflamatórios e encurtamento do cólon.

Há ainda descrição de acometimento perianal em alguns pacientes com doença distal.

#### Avaliação histopatológica

Baseia-se no achado de distorção arquitetural difusa de criptas e infiltrado inflamatório transmucoso com plasmocitose basal, eventualmente associado a componente de atividade evidenciado por criptites e abscessos críticos.

Depleção de mucina é menos específica, mas auxilia no diagnóstico.

### CASOS ESPECIAIS

#### Pacientes pediátricos

- Deve-se evitar o uso prolongado de corticoides.
- O tratamento deve seguir os mesmos princípios do tratamento dos adultos.
- O infliximabe é aprovado pela ANVISA para uso a partir dos 6 anos de idade, e é sugerido como primeira escolha para pacientes com doença refratária a corticoide e sem resposta à azatioprina.
- O vedolizumabe e tofacitinibe não são preconizados para menores de 18 anos.

### INTRODUÇÃO

A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal crônica caracterizada por episódios recorrentes de inflamação que acomete predominantemente a camada mucosa do cólon, e usualmente o reto.

Muitos pacientes permanecem em remissão clínica da doença por longos períodos, mas a probabilidade de ausência de recidiva por dois anos é de apenas 20%.

Apesar da doença poder se desenvolver em qualquer período da vida, geralmente acomete os indivíduos entre os 20 e 40 anos ou idosos.

### CID 10

**K51.0** Enterocolite ulcerativa

**K51.2** Proctite ulcerativa

**K51.3** Retossigmoidite ulcerativa

**K51.5** Colite esquerda

**K51.8** Outras colites ulcerativa

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico comprovado por exame endoscópico (colonoscopia ou retossigmoidoscopia) e alterações histopatológicas sugestivas de RCU, com:

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

### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes com outras doenças inflamatórias intestinais.

Intolerância, hipersensibilidade ou contra-indicação serão os critérios de exclusão ao uso do respectivo medicamento preconizado neste Protocolo.

## CASOS ESPECIAIS - (continuação)

### Mulheres grávidas e nutrizes

- A sulfassalazina interfere com o metabolismo normal do ácido fólico. No último trimestre, seu uso pode aumentar o risco de *kernicterus*.
- A troca de sulfassalazina por mesalazina pode ser uma alternativa em pacientes que desejam engravidar.
- O uso da ciclosporina não é recomendado durante a amamentação.
- Os corticoides podem ser usados conforme orientação do profissional. Deve-se adiar a amamentação por 4 horas após a tomada do medicamento.
- É possível a manutenção do medicamento azatioprina, durante a gravidez, na maioria dos casos.
- Especialistas sugerem a suspensão dos anti-TNF na 24<sup>a</sup> – 26<sup>a</sup> semana de gestação, conforme a gravidade da doença. A vacinação contra a tuberculose no neonato exposto ao anti-TNF durante a gestação deve ocorrer após os 6 meses, pelo risco de tuberculose disseminada.
- O vedolizumabe e o tofacitinibe não são preconizados durante a gestação e o puerpério.

### Pacientes com manifestações extraintestinais significativas

- As manifestações extraintestinais mais comuns são as articulares. Deve-se realizar o diagnóstico diferencial com outras causas de artrite e artralgias.
- Pacientes com pioderma gangrenoso, fosfatase alcalina elevada, icterícia, qualquer outro sinal de colestase ou com suspeita de colangite esclerosante primária associada devem ser encaminhados para serviço especializado no tratamento da RCU.

## TRATAMENTO

O principal objetivo do tratamento é atingir remissão clínica livre de corticoide e, posteriormente, manter a remissão em longo prazo, evitando recidivas.

### Tratamento de Indução

Condição clínica	Tratamento
Proctite (retite) *	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supositório de mesalazina 1 g por dia durante a fase aguda.</li> <li>• Em pacientes com doença moderada, pode ser necessário associar a terapia por via oral com sulfassalazina ou mesalazina.</li> </ul>
Colite esquerda leve a moderada*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enemas de mesalazina de 1 g/dia associados à mesalazina por via oral na dose de 2,4 a 4,8 g ao dia; ou</li> <li>• Sulfassalazina na dose 2 a 4 g ao dia.</li> <li>• Casos moderados podem se beneficiar das doses diárias maiores do medicamento pela via oral (mesalazina 4,8 g ou sulfassalazina 4 g)</li> </ul>
Pancolite leve a moderada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfassalazina: 2 g a 4 g ao dia, divididas em 2 administrações ao dia.</li> <li>• Mesalazina: 2 g a 4,8 g ao dia, divididas em 2 ou 3 vezes ao dia.</li> <li>• 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 dia.</li> <li>• Em caso de falha de indução, preconiza-se o uso de corticoide.</li> <li>• Nos casos moderados, alternativamente, pode ser usada prednisona na dose de 40 a 60 mg (0,75 a 1 mg/kg/dia não excedendo a dose máxima diária de 60 mg), por via oral, com redução gradual da dose. Casos que respondem apenas parcialmente ou em que não se consiga reduzir a dose sem recaídas da doença, deve-se iniciar o uso de azatioprina 2 a 2,5 mg/kg/dia. Casos refratários a este medicamento devem ser tratados como doença grave.</li> </ul>
Retocolite moderada a grave	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticoide por via oral e aminossilicílicos.</li> <li>• Deve-se iniciar imunossupressor naqueles com dependência de corticoide. Casos de falha do imunossupressor, 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) ou inibidores da JAK (toccitinibe).</li> </ul>
Colite aguda grave	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidrocortisona 100 mg por via intravenosa (IV) de 6 em 6 h por 7 a 10 dias, em ambiente hospitalar.</li> <li>• Hidratação intravenosa, pesquisa fecal de toxina para <i>Clostridium difficile</i>, evitar o uso de narcóticos ou de medicamentos com efeito anticolinérgico e receber profilaxia para tromboembolismo venoso.</li> <li>• Retossigmoidoscopia, sem preparo de cólon, pode ser considerada em casos selecionados para confirmar o diagnóstico e descartar, pela análise histopatológica, colite por citomegalovírus.</li> <li>• Havendo melhora, a hidrocortisona deve ser substituída pela prednisona, sendo então seguido o tratamento preconizado para pancolite moderada a grave.</li> <li>• A resposta à terapia com corticoide intravenoso deve ser avaliada, sobretudo no terceiro dia, conforme critério de Oxford.</li> <li>• Na ausência de resposta ao corticoide, preconiza-se o uso de ciclosporina intravenosa (2 mg/kg/dia em infusão contínua por 7 dias). Após resposta clínica, inicia-se ciclosporina via oral (5 mg/kg divididos em 2 administrações ao dia durante 12 semanas). Deve-se fazer transição para o uso da azatioprina (2 a 2,5 mg/kg), com redução gradual do corticoide.</li> <li>• Caso o paciente fique com tripla imunossupressão (corticoide + ciclosporina + azatioprina), deve ser feita a profilaxia para <i>Pneumocystis jiroveci</i> com sulfametoxazol + trimetoprina 800 mg + 160 mg, 3 vezes por semana.</li> <li>• Ciclosporina e infliximabe são consideradas opções para o tratamento da colite aguda grave em pacientes refratários a corticoide intravenoso. Preconiza-se o uso de infliximabe para pacientes que já vinham em uso de azatioprina e com perda de função renal.</li> <li>• O uso de terapia sequencial (uso de infliximabe após falha da ciclosporina ou de ciclosporina após falha do infliximabe) não é indicada.</li> <li>• Preconiza-se a avaliação precoce e acompanhamento da necessidade de colectomia em qualquer momento da evolução do paciente.</li> <li>• O procedimento cirúrgico mais indicado nos casos graves é a colectomia subtotal com confecção de ileostomia e programação de reconstrução de trânsito intestinal (com ou sem bolsa ileal) após a recuperação do quadro agudo.</li> </ul>

\* Pacientes intolerantes, que não aderem à terapia por via retal ou refratários ao tratamento podem, alternativamente, ser tratados como preconizado para a pancolite.

### Manutenção da remissão clínica

- Pacientes que tenham tido um episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção. Os demais casos devem manter a terapia com o medicamento utilizado na indução.
- Pacientes que tiverem mais de duas agudizações em um ano ou que não consigam reduzir a dose de corticoide sem nova recidiva podem iniciar a azatioprina 2,0 a 2,5 mg/kg/dia.
- Pacientes com proctite, alternativamente aos aminossilicílicos via oral, podem realizar terapia de manutenção com um supositório de mesalazina 250 mg a 1 g, 3 vezes por semana. Se durante este período houver agudização, o uso de supositórios deve se tornar diário.
- Nos casos em que a remissão clínica foi alcançada com a azatioprina (com ou sem uso de corticoide na fase de indução), seu uso deve ser mantido por tempo indeterminado.
- Não é possível preconizar a suspensão programada dos imunossupressores nos pacientes em remissão. Deve-se realizar avaliação individualizada, considerando os riscos do uso prolongado da azatioprina isolada ou em combinação com o infliximabe. A suspensão pode ser considerada nos seguintes casos: doença menos extensa, ausência de reativação da doença ou necessidade de outras terapias durante a imunossupressão, remissão endoscópica, homens jovens (pelo risco de linfoma hepatoesplênico) e idosos.

## Manutenção da remissão clínica - (continuação)

- Pacientes que receberam indução com infliximabe ou vedolizumabe devem manter-se sob as doses 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; e o tratamento reavaliado a cada 12 meses.
- Pacientes que receberam indução com tofakinibe (10 mg, duas vezes por dia por, pelo menos, 8 semanas) devem manter-se sob as doses de 5 mg administradas oralmente duas vezes ao dia para manutenção do tratamento. Esse medicamento deve ser suspenso na semana 16, se não houver resposta clínica; e o tratamento reavaliado a cada 12 meses.

## MONITORIZAÇÃO

Inexiste intervalo definido para a reavaliação endoscópica após o início do tratamento.

Os pacientes devem evitar o uso de anti-inflamatórios não esteroides, pois eles podem agravar as manifestações da RCU.

Pacientes com doença renal pré-existente ou em uso de medicamentos nefrotóxicos devem ter a função renal monitorizada frequentemente durante o tratamento da RCU.

Tratamento	Monitorização
Uso de sulfassalazina e mesalazina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requisitar hemograma, exame qualitativo de urina (EQU) e dosagem de creatinina sérica antes do tratamento e a cada 4 meses</li> </ul>
Uso de corticoide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliar potássio e sódio séricos e glicemia em jejum.</li> <li>• Realizar avaliação oftalmológica e densitometria óssea para uso superior a 6 semanas.</li> </ul>
Uso de azatioprina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Em caso de leucopenia ou trombocitopenia graves por supressão da medula óssea, deve-se proceder à redução de dose ou cessação do uso de azatioprina.</li> <li>• Hemograma completo deve ser realizado semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente; devendo também ser solicitado se houver mudança na dose do medicamento.</li> <li>• Avaliar aminotransferases/transaminases (ALT/TGP e AST/TGO), na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros 6 meses e, depois, trimestralmente.</li> </ul>
Ciclosporina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deve-se ajustar a dose conforme seus níveis séricos, que devem ser monitorizados regularmente.</li> <li>• Pacientes com função renal anormal previamente ao tratamento não devem usar ciclosporina.</li> <li>• Dosagens séricas de creatinina e monitorização da pressão arterial devem ser feitos antes do tratamento em pelo menos duas ocasiões e, após o início do tratamento, a cada 15 dias durante os primeiros 3 meses de uso e, a seguir, mensalmente se o paciente estiver estável.</li> <li>• Realizar hemograma e dosagens séricas de ácido úrico, potássio, lipídios e magnésio.</li> <li>• A dose de ciclosporina deve ser reduzida em 25% a 50% se a creatinina sérica estiver <math>\geq 25\%</math> em duas avaliações no período de 14 dias; e suspensa se não houver redução da creatinina após dois ajustes de dose.</li> </ul>
Infliximabe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorizar os pacientes 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 (corticoides e antialérgicos).</li> <li>• Após cerca de duas horas das duas primeiras infusões devem ser observados os sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade aguda.</li> <li>• O medicamento é contraindicado em paciente com insuficiência cardíaca moderada a grave.</li> </ul>
Infliximabe, vedolizumabe e tofakinibe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deve-se ajustar a dose conforme seus níveis séricos, que devem ser monitorizados regularmente.</li> <li>• Avaliar a função hepática antes de cada dose do tratamento com infliximabe ou vedolizumabe e suspender o medicamento se as aminotransferases/transaminases (ALT/TGP e AST/TGO) estiverem mais de 5 vezes acima do limite superior da normalidade.</li> <li>• Monitorar e orientar sobre possível surgimento de doença infeciosa. Pacientes não devem receber vacinas com vírus atenuados.</li> <li>• Investigar previamente ao uso dos medicamentos a ocorrência de Tuberculose (TB) ativa e infecção latente pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (ILTB) e durante acompanhamento dos pacientes conforme indicação.</li> <li>• Realizar exames complementares, se indicado: radiografia simples de tórax; prova tuberculínica (PT com o <i>purified protein derivative</i> – PPD); interferon-Gamma <i>Release assays</i> (IGRA)</li> <li>• Utilizar os medicamentos após 1 mês do início do tratamento de ILTB e concomitantemente ao tratamento da TB ativa.</li> </ul>

## REGULAÇÃO E CONTROLE

Pacientes devem ser atendidos por equipe em serviço especializado.

Convém que o médico responsável tenha experiência e seja treinado nesse atendimento.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão presentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

A prescrição de biológicos dependerá da disponibilidade desses medicamentos no âmbito da Assistência Farmacêutica do SUS.

Deve-se verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da assistência farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta nº 22, de 20 de dezembro de 2021 e pode ser acessada em [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20211230\\_relatorio\\_pcdt\\_retocolite\\_ulcerativa.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20211230_relatorio_pcdt_retocolite_ulcerativa.pdf)