

MINISTÉRIO DA SAÚDE

RETOCOLITE ULCERATIVA

PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS/MS

Nº 9, DE 12 DE SETEMBRO DE 2024



DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é estabelecido pela história clínica, exame físico, exames laboratoriais, exame endoscópico e achados histopatológicos. O sintoma principal da RCU é a diarreia com sangue. Sintomas associados, como dor abdominal em cólica, tenesmo (sensação de defecação incompleta), 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.

Manifestações extraintestinais (MEI) ocorrem entre 10% e 35% dos pacientes e podem cursar com acometimento articular, cutâneo, hepatobiliar, oftalmológico e hematológico e influenciar no metabolismo ósseo.

A doença pode ser estadiada, com base na Classificação de Montreal e conforme maior extensão de acometimento macroscópico à colonoscopia, como tendo:

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

A gravidade da doença pode ser classificada pelos critérios estabelecidos por Truelove e Witts, 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 (VSG) 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 VSG acima de 30. Casos com suspeita de megacôlon tóxico também devem ser considerados graves.

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

Avaliação histopatológica no diagnóstico da RCU - distorção arquitetural difusa de criptas e infiltrado inflamatório transmucoso com plasmocitose basal, eventualmente associado a componente de atividade evidenciado por criptites e abscessos críticos.

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

TRATAMENTO

A estratégia de tratamento da RCU é principalmente baseada na gravidade, distribuição (proctite, colite esquerda ou pancolite) e padrão da doença, que inclui frequência de recaída, curso da doença, resposta a medicamentos anteriores, efeitos colaterais de medicamentos e manifestações extraintestinais.

TRATAMENTO DE INDUÇÃO:

Proctite (retite):

- Devem ser tratados com um supositório de mesalazina 1 g/dia durante a fase aguda.
- Nos pacientes com doença moderada, pode ser necessário associar-se a terapia por via oral com sulfassalazina ou mesalazina.

Colite esquerda leve a moderada:

- Devem ser tratados com 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 sulfassalazina na dose 2 a 4 g ao dia.
- Os pacientes intolerantes, que não aderem à terapia por via retal ou refratários ao tratamento com aminossalicilatos, podem, alternativamente, ser tratados como preconizado para a pancolite.
- Nos casos moderados deve-se utilizar curso de prednisona, com redução gradual da dose até sua suspensão.

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.

Afeta o reto e também variáveis porções proximais do cólon, em geral de forma contínua, ou seja, sem áreas de mucosa normal entre as porções afetadas.

A doença pode se 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 idosos.

O objetivo principal do tratamento é oportunizar a remissão clínica livre do uso de corticoide e, posteriormente, a manutenção da remissão no longo prazo, evitando recidivas.

CID 10

K51.0 Enterocolite ulcerativa

K51.2 Proctite ulcerativa

K51.3 Retossigmoidite ulcerativa

K51.5 Colite esquerda

K51.8 Outras colites ulcerativas

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

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

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

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes com outras doenças inflamatórias intestinais. Intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação serão os critérios de exclusão ao uso do respectivo medicamento neste Protocolo.

TRATAMENTO (continuação)

Pancolite leve a moderada:

- Inicia-se com sulfassalazina ou mesalazina por via oral.
- 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. Em casos que responderem apenas parcialmente à prednisona ou em que não se consiga reduzir a dose do corticoide 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.

Retocolite moderada a grave:

- Os pacientes com quadro moderado a grave devem ser tratados inicialmente com corticoide por via oral e aminossilicilato.
- Deve-se iniciar imunossupressor naqueles com dependência de corticoide.
- Os medicamentos infliximabe e vedolizumabe estão indicados para o tratamento da RCU moderada a grave de paciente que apresentarem uma resposta inadequada, perda de resposta ou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) aos medicamentos sintéticos convencionais.
- O citrato de tofacitinibe está indicado para o tratamento de RCU ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta insuficiente, perda de resposta ou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos ou agente biológico (infliximabe, vedolizumabe).

Colite aguda grave

- Os pacientes com doença moderada a grave que não responderem às medidas preconizadas anteriormente descritas, da mesma forma que os pacientes com doença grave com comprometimento sistêmico, devem ser tratados em ambiente hospitalar com hidrocortisona 100 mg por via intravenosa (IV) de 6 em 6 horas por 7 a 10 dias.
- Esses pacientes devem receber hidratação intravenosa, ter pesquisa fecal de toxina para *Clostridium difficile*, evitar o uso de narcótico ou de medicamento com efeito anticolinérgico e receber profilaxia para tromboembolismo venoso.
- Preconiza-se a 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 pela 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 Oxford. Pacientes que no terceiro dia apresentam mais de 8 evacuações ao dia e PCR > 45 mg/dL apresentam 85% de risco de evoluírem para a necessidade de colectomia.
- Na ausência de resposta ao corticoide, em serviço com experiência nesse uso, preconiza-se o uso de ciclosporina IV, como primeira escolha. A dose preconizada é 2 mg/kg/dia em infusão contínua durante 7 dias.
- Após resposta clínica, inicia-se ciclosporina VO, 5 mg/kg divididos em duas administrações ao dia e mantidos por 12 semanas.
- 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 feita a profilaxia para *Pneumocystis jiroveci* com sulfametoxazol + trimetoprina 800 mg + 160 mg, 3 vezes por semana.
- Ciclosporina e o infliximabe são considerados opções com eficácia semelhante para o tratamento da colite aguda grave em pacientes refratários a corticoide intravenoso.
- A colectomia deve ser considerada como alternativa em todos os pacientes, sendo avaliada caso a caso. 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.

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 por via oral, com o medicamento utilizado na indução, sulfassalazina ou mesalazina.
- 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 a azatioprina 2,0 a 2,5 mg/kg/dia.
- Em pacientes com proctite, alternativamente aos aminossilicilatos via oral, pode ser feita terapia de manutenção com um supositório de mesalazina 250 mg a 1 g, 3 vezes por semana. Pacientes que tiverem agudização em uso de supositórios 3 vezes por semana devem passar a usá-los diariamente.
- Pacientes que receberam indução com ciclosporina intravenosa devem fazer uso de período de transição de 12 semanas de ciclosporina VO e ma-

nutenção em longo prazo com azatioprina, conforme descrito em Colite aguda grave.

- 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, caracterizando-se como falha primária.
- Pacientes que receberam indução com tofacitinibe (10 mg, duas vezes por dia, pelo menos por 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, caracterizando-se como falha primária. O tratamento deve ser reavaliado a cada 12 meses com vistas a se decidir sobre a necessidade de sua manutenção.

MEDICAMENTOS

- Ácido fólico: comprimidos de 5 mg.
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral com 100 mg/mL; ampolas com 50 e 250 mg.
- Hidrocortisona: pó para solução injetável de 100 e 500 mg.
- Infliximabe: pó para solução injetável com 100 mg.
- Mesalazina: comprimidos de 400, 500 e 800 mg; sachê contendo grânulos de liberação prolongada de 2 g; supositórios de 250, 500 e 1.000 mg; enema de 1 g.
- Prednisona: comprimidos de 5 e 20 mg.
- Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.
- Tofacitinibe: comprimidos de 5 mg
- Vedolizumabe: pó para solução injetável com 300 mg.

ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

- **Azatioprina:** 2,0 a 2,5 mg/kg/dia. Iniciar com dose de 50 mg até reavaliação com exames. Em caso de ausência de eventos adversos, aumentar para a dose alvo. A dose total pode ser administrada uma vez ao dia ou em doses divididas.
- **Ciclosporina:** 2 mg/kg/dia em infusão contínua durante 7 dias. Após resposta clínica, inicia-se a ciclosporina 5 mg/kg/dia por via oral dividida em duas administrações ao dia e mantida por 12 semanas.
- **Hidrocortisona:** Administrar 100 mg intravenoso de 6/6h ou de 8/8h.
- **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 apresentarem resposta incompleta ou perda de resposta, deve-se considerar o ajuste da dose para até 10 mg/kg.
- **Mesalazina (via oral):** comprimidos: 2 g a 4,8 g ao dia, divididas em 2 ou 3 vezes ao dia (de 12/12h ou de 8/8h).
- **Mesalazina (via oral) sachê:** tratamento agudo: dose individual de até 4g por dia, a ser tomada uma vez ao dia (2 sachês de 2g) ao mesmo tempo pela manhã; ou em doses divididas, duas vezes ao dia (1 sachê de 2g), tomados pela manhã e à noite. Tratamento de manutenção: dose recomendada de 2g uma vez ao dia. A dose máxima diária é de 4 g/dia. Os grânulos não devem ser mastigados. O conteúdo do sachê deve ser esvaziado diretamente na língua e engolido com água e não deve ser misturado (suspenso) em água ou outros líquidos. Após a abertura do sachê, a administração deve ser imediata.
- **Mesalazina supositório (250, 500 ou 1.000 mg):** Aplicar 1 supositório à noite, ao deitar. Pode-se utilizar 2 vezes ao dia em casos selecionados.
- **Prednisona:** Tomar preferencialmente pela manhã. Dose inicial de 40 a 60 mg (0,75 a 1 mg/kg/dia não excedendo 60 mg/dia), por via oral, sendo que, após a melhora, esta dose deve ser reduzida 5 a 10 mg por semana até 20 mg por dia, reduzindo então 5 mg por semana até 5 mg por dia e, após, reduzindo-se 2,5 mg por semana até a retirada completa. Evitar o uso crônico, independentemente da dose.
- **Sulfassalazina:** 2 g a 4 g ao dia, divididas em 2 administrações ao dia (de 12/12h). Para reduzir os eventos adversos, pode-se iniciar com dose de 1 g ao dia, com aumento progressivo até a dose alvo. Se aparecerem sintomas gastrointestinais, reduzir em 50% a dose e, então, aumentar progressivamente até a dose alvo. Pacientes em uso de sulfassalazina devem reposicionar ácido fólico 5 mg, 3 vezes por semana.
- **Tofacitinibe:** A dose preconizada para pacientes adultos é de 10 mg via oral duas vezes por dia para indução por, pelo menos, 8 semanas e 5 mg administradas duas vezes ao dia para manutenção. Para pacientes que não alcançam benefício terapêutico adequado até a semana 8, a dose de indução de 10 mg duas vezes ao dia pode ser prolongada por mais 8 semanas (16 semanas no total), seguidas por 5 mg duas vezes ao dia para manutenção. Suspender a terapia de indução para tofacitinibe em pacientes que não apresentarem evidência de benefício terapêutico na

TRATAMENTO (continuação)

semana 16. Os pacientes que falharam em manter o benefício terapêutico com tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia podem se beneficiar de um aumento para 10 mg de tofacitinibe administrado duas vezes ao dia.

- Vedolizumabe:** 300 mg, administrado por infusão intravenosa nas semanas 0, 2 e 6 e, depois, a cada 8 semanas. Em pacientes adultos que apresentarem redução na resposta, pode-se considerar aumento na frequência do tratamento para 300 mg de vedolizumabe a cada 4 semanas.

Vedolizumabe e infliximabe são contraindicados em casos de hipersensibilidade e infecções graves, como tuberculose, septicemia, citomegalovirose, listeriose e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).

Tofacitinibe é contraindicado em casos de hipersensibilidade, tuberculose não tratada, infecções bacterianas com indicação de antibiótico, infecções fúngicas graves, herpes zóster ativo e hepatites B ou C agudas. Além disso, recomenda-se avaliar o risco de tromboembolismo venoso antes do uso do tofacitinibe, que deve ser administrado com cautela em pacientes com fatores de risco identificados.

CASOS ESPECIAIS

Pacientes pediátricos

- Deve-se evitar o uso prolongado de corticoides, devendo-se sempre tentar o seu emprego em dias alternados para minimizar o retardamento de crescimento induzido por esses medicamentos.
- As doses máximas são as mesmas para adultos em cada situação clínica:
 - 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, divididas em 2 a 3 administrações;
 - Prednisona: 1-2 mg/kg por dia (dose inicial), divididas em 1 ou 2 administrações;
 - Sulfassalazina: 50-75 mg/kg por dia, divididas em 2 a 4 administrações;
- O uso de infliximabe na população pediátrica foi testado em estudo clínico randomizado (ECR) e é sugerido como primeira escolha para pacientes com doença refratária a corticoides e sem resposta à azatioprina.
- O infliximabe é aprovado no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para uso a partir dos 6 anos de idade.
- O vedolizumabe e o tofacitinibe não são preconizados para menores de 18 anos.

Pacientes grávidas e nutrizes

- A sulfassalazina interfere com o metabolismo normal do ácido fólico, que deve ser suplementado no período preconcepção. É segura durante os dois primeiros trimestres da gestação e na amamentação. No último trimestre, seu uso pode aumentar o risco de *kernicterus*.
- A mesalazina é considerada segura durante a gestação. A troca de sulfassalazina por mesalazina pode ser uma alternativa em pacientes que desejam engravidar.
- Tanto a sulfassalazina quanto a mesalazina possuem baixo risco durante a amamentação.
- A ciclosporina é segura na gravidez. Entretanto, seu uso não é recomendado durante a amamentação.
- Os corticoides podem ser usados durante a gestação para controle de doença ativa.
- O uso de azatioprina apresenta baixo risco durante a amamentação.
- Devido à detecção de infliximabe no feto até os 6 meses de vida, especialistas sugerem a suspensão dos anti-TNF na 24^a – 26^a semana de gestação, quando possível, levando em consideração a gravidade da doença.
- A vacinação contra a tuberculose no neonato exposto ao anti-TNF durante a gestação deve ser postergada, devendo ocorrer após os 6 meses, pelo risco de tuberculose disseminada.

- O vedolizumabe e o tofacitinibe não são preconizados durante a gestação e o puerpério, considerando o escasso corpo de evidência e a limitada experiência de uso destes fármacos deve ser suspensa se não houver redução da creatinina após dois ajustes de dose. Se a redução não for efetiva ou a alteração for grave, a ciclosporina deve ser suspensa.

Pacientes com manifestações extraintestinais (MEI) significativas:

- As manifestações articulares são as MEI mais comuns, ocorrendo em até 20% dos pacientes com RCU.

Manifestações articulares do tipo I:

- Caracterizam-se por ser pauciarticulares (menos de 5 articulações), acometer grandes articulações de forma assimétrica, e normalmente acompanham a agudização da RCU.
- Respondem ao tratamento da doença intestinal. Pode-se utilizar sulfassalazina para tratamento sintomático da artralgia/artrite.

Manifestações articulares do tipo II

- São caracterizadas por acometer pequenas articulações (mais de 5), periféricas, simetricamente, e têm seu curso independente da doença de base.
- O tratamento dessas manifestações pode necessitar do uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) ou corticóide sistêmico para o controle sintomático por curto prazo. Entretanto, o uso de AINE deve ser evitado pelo risco de reativação da RCU. Casos refratários devem ser encaminhados para serviço especializado no tratamento de RCU, com 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 para serviço especializado no tratamento da RCU.

MONITORAMENTO

Pacientes com RCU devem evitar AINEs, pois esses podem agravar a doença. **Sulfassalazina e Mesalazina:** Exigir hemograma, exame de urina e creatinina antes do início e a cada 6 meses. Efeitos adversos incluem sintomas gastrointestinais, cefaleia e piora da RCU.

Corticoides: Monitorar potássio, sódio e glicemias. Se o uso for superior a 6 semanas, realizar avaliação oftalmológica e densitometria óssea.

Azatioprina: Pode causar leucopenia ou trombocitopenia. Hemograma deve ser feito semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente até o terceiro mês e, depois, mensalmente. Monitorar transaminases conforme o mesmo esquema inicial e depois a cada três meses.

Ciclosporina: Contraindicada em pacientes com função renal alterada. Monitorar níveis séricos, creatinina, pressão arterial, hemograma e eletrólitos. Reduzir dose se creatinina aumentar ≥25% de forma sustentada. Suspender se não houver melhora.

Infliximabe, vedolizumabe e tofacitinibe: Administrar em ambiente apto para tratar reações anafiláticas. Monitorar função hepática antes de cada dose; suspender se transaminases estiverem >5x o normal. Contraindicado em insuficiência cardíaca moderada a grave. Pesquisar tuberculose ativa ou latente antes de iniciar o tratamento. Durante o uso, acompanhar sinais de infecção e evitar vacinas com vírus vivos.

REGULAÇÃO E CONTROLE

Pacientes com RCU devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de unidade de saúde de referência facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de eventos adversos.

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 SECTICS/SAES/MS nº 9, de 12 de setembro de 2024 e pode ser acessada em <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midiás/protocolos/pcdt-de-retocolite-ulcerativa>