



Brasília, DF | Dezembro de 2023

# Relatório de Recomendação

PROTOCOLOS & DIRETRIZES

nº 869

## Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Retocolite Ulcerativa

2023 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 Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saud.gov.br](mailto:conitec@saud.gov.br)

#### **Comitê Gestor**

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

#### **Elaboração**

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Rosângela Maria Gomes – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

#### *Colaboração externa*

Rafael da Veiga Chaves Picon – Hospital de Clínicas de Porto Alegre -HCPA

#### **Revisão**

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Marta da Cunha Lobo Souto Maior- Coordenadora Geral CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

#### **Supervisão**

Marta da Cunha Lobo Souto Maior- Coordenadora Geral CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Diretora DGITS/SECTICS/MS

## Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo 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 no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas 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.

As Diretrizes Clínicas devem incluir recomendações de 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 desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

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 das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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, Conselho

Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas 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 de Retocolite Ulcerativa é uma demanda proveniente da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE), conforme Portaria SCTIE/MS nº 15, de 10 de maio de 2023, que incorporou mesalazina sachê (2g) para o tratamento de retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos conforme estabelecido no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), no âmbito do SUS.

Este PCDT aborda a Retocolite Ulcerativa, doença inflamatória intestinal crônica caracterizada por episódios recorrentes de inflamação que acomete predominantemente a camada mucosa do cólon. Estão contemplados neste Protocolo o diagnóstico clínico, laboratorial e diferencial, além das alternativas de tratamento.

## Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT, presentes à 122<sup>a</sup> Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de setembro de 2023, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação da atualização deste Protocolo.

## Consulta Pública

A Consulta Pública nº 40/2023, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Retocolite Ulcerativa, foi realizada entre os dias 10/10/2023 e 30/10/2023. Foram recebidas 365 contribuições. Essas contribuições foram provenientes de interessados no tema (151, 41,4%), profissional da saúde (108, 29,6%), familiar, amigo ou cuidador de paciente (29, 7,9%), de pacientes (47, 12,9%,), de organização de sociedade civil (24, 6,6%) e de empresas (6, 1,6%).

A maioria das contribuições partiu de pessoa física (335, 92%), de cor branca, residentes na região sul do país e com idade entre 25 e 59 anos.

Das 152 opiniões fornecidas, 333 (91%) avaliaram com muito boa a recomendação preliminar da Conitec, 22 (6%) avaliaram como boa, 8 (2%) avaliaram como regular, 02 (1%) como muito ruim. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

O Quadro I apresenta um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/consultas/contribuições/2023/contribuições-cp-40-protocolo-clínico-e-diretrizes-terapêuticas-de-retocolite-ulcerativa>

**Quadro I.** Contribuições recebidas via consulta pública e respectivas respostas.

Contribuição	Resposta
<b>Introdução</b>	
Sugestão de reavaliar a epidemiologia, considerando estudo recente que apontou novas tendências epidemiológicas.	Sugestão acatada. O texto foi reescrito e considerou a incidência apresentada no estudo. <i>“Estudo nacional de base populacional, identificou aumento na incidência de RCU de 5,7 para 6,9 por 100.000 habitantes/ano no período 2012 a 2020”</i>
<b>Diagnóstico</b>	
Incluir escore MAyo (total e parcial).  “Foi colocado apenas Score truelove., Incluir score MAyo (Total e parcial) mais utilizado.”	Ambos os escores medem atividade/gravidade da doença. Tendo em vista que esta é uma atualização pontual para inclusão de mesalazina sachê, o escore de Mayo não foi incluído nesta atualização.
<b>Tratamento</b>	
Solicitação de Inclusão de tecnologias	
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Inclusão do Ustequinumabe</li> </ul> <p>“São três a justificativas para a incorporação do ustequinumabe para o tratamento da RCU: mecanismo de ação diferente, uso subcutâneo e perfil de segurança.”</p> <p>“Somada às vantagens de ser um mecanismo de ação diferente, de uso subcutâneo, e de posologia cômoda, o UST tem um perfil de segurança superior aos outros imunossupressores como os anti-TNF e o TOFA. O UST tem um perfil de segurança semelhante ao vedolizumabe.”</p>	A Conitec, até o momento, não recebeu solicitação para avaliação do medicamento ustequinumabe para o tratamento de pacientes com Retocolite Ulcerativa. Portanto, o ustequinumabe não foi incluído nesta versão do PCDT. Considerando que esta atualização é pontual, esta avaliação não foi considerada.
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Inclusão do Golimumabe - subcutâneo</li> </ul> <p>“Golimumabe – hoje não temos nenhum medicamento aprovado no PCDT, subcutâneo, para tratamento da RCU moderada a grave. Nenhum. Ou seja, para pacientes que moram em locais com pouco acesso a clínicas de infusão, eles não tem opções de tratamento. Vale ressaltar que os estudos mostram que o golimumabe é eficaz e seguro para tratamento da RCU. A posologia subcutânea ajuda na aderência ao tratamento e como no Brasil há algumas regiões sem centro de infusão, a incorporação do golimumabe é fundamental nesse cenário. Além disso, como existem faltas constantes na dispensação dos medicamentos biológicos pelas</p>	<p>O golimumabe (IV) foi avaliado pela Conitec para o tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa grave e não foi incorporado, conforme relatório de recomendação nº480/2019 da Conitec.</p> <p>A Conitec, até o momento, não recebeu solicitação para avaliação do golimumabe subcutâneo para o tratamento de pacientes com Retocolite Ulcerativa.</p> <p>Portanto, o golimumabe não foi incluído nesta versão do PCDT. Considerando que esta atualização é pontual, esta avaliação não foi considerada.</p>

Contribuição	Resposta
farmácias de alto custo, é importante termos outras moléculas para suprir essas demandas”	
✓ Inclusão do vedolizumabe  “Gostaria de solicitar a inclusão do medicamento Vedolizumab por ser um medicamento com eficácia comprovada em estudos científicos”	O vedolizumabe já está incorporado ao SUS (Portaria nº 49, de 22 de outubro de 2019) para esta indicação e é preconizado no PCDT de Retocolite Ulcerativa.
✓ Inclusão do adalimumabe na pediatria  “O único agente biológico atualmente aprovado em pediatria para a RCU moderada à grave refratária à terapia convencional no PCDT é o infliximabe. No entanto há somente mais um agente biológico aprovado na Anvisa no Brasil para a mesma situação problema, o adalimumabe. É sabido que cerca de 30 a 50% dos pacientes são não respondedores primários a qualquer medicamento usado no tratamento das DII, porém uma outra grande parcela tem uma resposta inicial e com o tempo vai perdendo a resposta secundária. Seria conveniente e importante termos mais uma opção, ainda que de ANTI TNF, para esses casos com perda de resposta secundária ou que fizeram reações adversas ao infliximabe, lembrando que o adalimumabe por ser 100% humanizado, tem menor imunogenicidade comparativa ao infliximabe. Logo, o adalimumabe deve ser uma opção de indicação quando necessário, uma vez que é o único outro biológico aprovado para RCU na Anvisa para população pediátrica. Destacamos ainda, que sua <b>formulação subcutânea estimula a adesão e favorece a distribuição face a escassez de pontos de infusão públicos no Brasil.”</b>  “PCDT Retocolite ulcerativa não contempla o biológico adalimumabe (ADA) de ação anti TNF) devido estudo comparativo com vedolizumabe (VDZ), o qual mostrou superioridade ao ADA. Na pediatria temos disponível o infliximabe (IFX) para > 6 anos idade. Porém quando temos perda de resposta ao IFX devido imunogenicidade (desenvolvimento anticorpo anti droga), ficamos sem opção pois VDZ e tofacitinibe não são autorizados para pediatria. O adalimumabe é autorizado em bula pela ANVISA para RCU pediatria”	O adalimumabe foi avaliado pela Conitec para o tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa grave e não foi incorporado, conforme relatório de recomendação nº480/2019 da Conitec. À época desta avaliação, o medicamento possuía aprovação pela Anvisa apenas para tratamento de adultos com retocolite ulcerativa.  Desta maneira, o medicamento foi avaliado apenas para esta população.  A Conitec, até o momento, não recebeu solicitação para ampliação de uso do adalimumabe para população pediátrica.  Portanto, a indicação pediátrica não é preconizada nesta versão do PCDT. Considerando que esta atualização foi pontual, esta avaliação não foi considerada.
✓ Inclusão da mesalazina sachê 2 g para adolescentes e crianças maiores de 20 kg	A incoporação da mesalazina sachê no âmbito do SUS (Portaria SECTICS nº 15 de 10 de maio de 2023), considerou a indicação do produto

Contribuição	Resposta
<p>“Poderia ser incorporada à mesalazina sachê 2 g para adolescentes e crianças maiores de 20 kg . Pois mesalazina é tratamento da RCU pediátricas e a formulação sachê seria mais fácil de ser consumida por criança”</p>	<p>pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) o qual é aprovado apenas para pacientes acima de 18 anos de idade.</p> <p>Portanto, a indicação pediátrica não é preconizada nesta versão do PCDT.</p>
<p>✓ Inclusão do exame calprotectina fecal (diagnóstico e monitoramento)</p> <p>“A incorporação da calprotectina fecal como ferramenta diagnóstica e de monitorização da RCU poderá contribuir para redução na necessidade de realização de exames invasivos e caros, como a colonoscopia, facilitar o diagnóstico precoce, bem como a monitorização do tratamento, com melhoria dos desfechos a longo prazo. Isso tudo pode ser obtido através de um exame não invasivo e de baixo custo, com facilidade de ser realizado, já amplamente disponível nos laboratórios de análises clínicas, por utilizar técnicas laboratoriais rotineiras. ”</p> <p>“O PCDT proposto não considera a incorporação do exame de calprotectina fecal no monitoramento dos pacientes com RCU. Hoje temos uma fila de espera gigante para realização da colonoscopia, tanto diagnóstica como de monitoramento. Só para se ter uma ideia, dentro da instituição onde eu trabalho, a vaga para realização de colonoscopia é de cerca de 6-7 meses. Trata-se de uma instituição pública de referência para atendimento de pacientes com doenças inflamatórias intestinal - DII (HCRP-USP). A calprotectina foi incorporada dentro do HCRP pela superintendência, exatamente para reduzir a demanda gigante de exames endoscópicos. Não incorporar a calprotectina fecal no diagnóstico e monitoramento dos pacientes com DII significa: a) mais tempo de espera para diagnóstico; b) consequente atraso diagnóstico e maiores custos do tratamento, por atraso na conduta e perda da janela de oportunidades; c) mais gastos, pois teremos que fazer mais exames de colonoscopia (que são exames muito mais caros). Assim, o PCDT deveria ser revisto nesse ponto, devendo incorporar a calprotectina fecal.”</p>	<p>O exame de calprotectina fecal não está incorporado ao SUS para diagnóstico e monitoramento dos pacientes com retocolite ulcerativa.</p> <p>Considerando que esta atualização é pontual, esta avaliação não foi considerada.</p>
Esquema de administração	
<p>✓ Ajuste no esquema de administração da mesalazina sachê:</p>	<p>Sugestão acatada. O esquema de administração foi ajustado, conforme bula atual, para incluir a</p>

Contribuição	Resposta
Ajustar o esquema de administração do tratamento de indução com sachê conforme bula, que possibilita dose de até 4 g <b>uma vez ao dia</b> ou dividida em duas administrações diárias. A dose única diária favorece a adesão ao tratamento, fator importante a ser considerado no tratamento de doenças crônicas.	informação de que o medicamento possa ser administrado em uma única vez ao dia.  <i>"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".</i>
No item 7.1.2, sugiro ajuste na frase: “casos moderados podem se beneficiar com uma dose inicial de mesalazina de 4 a 4,8 g/dia (conforme meta-análise Murray A, et al. Oral 5-aminoosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2020, 8(8):CD000543). Dessa forma, não beneficia uma formulação específica de mesalazina, todas podem ser ajustadas para essa dosagem”.	Sugestão acatada. A frase foi reescrita de forma a contemplar a variação da dose.  <i>"Casos moderados podem se beneficiar com uma dose inicial de mesalazina de 4 a 4,8 g/dia"</i>
<b>✓ Otimização de dose do infliximabe para 5mg/kg a cada 4 semanas</b>	
Etapas de tratamento	<p>Sugestão não acatada.</p> <p>A dose do infliximabe para tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa está de acordo com aquela aprovada em bula: 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, <b>a cada 8 semanas</b>. Para pacientes adultos que apresentarem resposta incompleta ou perda de resposta, deve-se considerar o ajuste da dose para até 10 mg/kg.</p>
Biológicos como primeira escolha;  “O uso de terapia biológica (vedolizumabe ou infliximabe) ou tofacitinibe deve ser facultado como primeira escolha nos pacientes com doença moderada a grave independente do uso prévio de imunossupressores dado ao perfil de segurança e eficácia limitada dos imunossupressores.”	<p>Sugestão não acatada. Os medicamentos vedolizumabe, infliximabe e tofacitinibe foram incorporados ao SUS para o tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave naqueles casos de falha do imunossupressor, caracterizada por dependência de corticoide apesar de dose adequada de azatioprina por um tempo mínimo de 12 semanas.</p> <p>Até a presente data, não foi avaliada a ampliação de uso desses medicamentos para a indicação proposta.</p>
Inclusão do uso de infliximabe na colite aguda grave, entidade com alta morbimortalidade e que	Conforme descrito no item “colite aguda grave” do PCDT, o infliximabe e a ciclosporina já são opções preconizadas (com eficácia semelhante)

Contribuição	Resposta
<p>necessita de início rápido de terapia de resgate em pacientes refratários a corticoide intravenoso.</p> <p>Incluir a preferência por infliximabe ao invés da ciclosporina no tratamento da colite aguda grave pela efetividade, efeitos colaterais, melhor manejo</p> <p>(...) Além da vantagem econômica (conforme estudo) do uso do Infliximabe em relação à ciclosporina, a escolha do tratamento deve ser baseada na experiência pessoal com cada medicamento. Como o infliximabe é utilizado de forma rotineira na doença de Crohn em pacientes ambulatoriais, já existe maior familiaridade com esse fármaco entre os profissionais de saúde. Por outro lado, a ciclosporina é usada menos frequentemente e somente em centros específicos que já possuem familiaridade, experiência com dosagem, monitorização da concentração da droga e manejo de eventos adversos. Ademais, os pacientes que são resgatados com ciclosporina necessitarão de outro medicamento como droga de manutenção. O infliximabe, além de ser eficaz no resgate também poderá ser usado como medicamento de manutenção da remissão clínica. Entendemos, portanto, que o infliximabe é a droga de escolha no resgate da colite grave refratária a terapia com corticoides endovenosos. Em nossa opinião, o uso da ciclosporina está indicada em casos excepcionais e por escolha pessoal de cada serviço médico."</p>	<p>para o tratamento da colite aguda grave em pacientes refratários a corticoide intravenoso<sup>81,82</sup>.</p> <p><i>Portanto, a ciclosporina e o infliximabe são considerados opções com eficácia semelhante para o tratamento da colite aguda grave em pacientes refratários a corticoide intravenoso<sup>81,82</sup>.</i></p> <p>O PCDT também estabelece que:</p> <p>Na ausência de resposta ao corticoide, preconiza-se o uso de ciclosporina IV, como primeira escolha, <b>em serviço com experiência nesse uso</b>, não havendo orientações que impeçam o uso de infliximabe IV em primeira linha.</p> <p>Assim, foi feito um ajuste na frase para esclarecer a orientação:</p> <p><i>"Na ausência de resposta ao corticoide, caso o serviço possua experiência no uso de ciclosporina, o uso de ciclosporina IV é preferencial como primeira escolha."</i></p>
Exclusão de medicamento	
<p>Excluir a hidrocortisona do PCDT</p> <p>"A hidrocortisona deveria ser retirada do PCDT uma vez que seu uso é apenas em ambiente hospitalar e para controle de descompensação aguda grave da doença. A permanência desta medicação tem causado confusão na liberação das medicações."</p>	<p>Sugestão não acatada. O PCDT já estabelece que:</p> <p><i>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 h por 7 a 10 dias. (...) <u>Havendo melhora, a hidrocortisona deve ser substituída pela prednisona</u>, sendo então seguido o tratamento preconizado para pancolite moderada a grave.</i></p>
Ajustar texto no item tratamento	

<b>Contribuição</b>	<b>Resposta</b>
Ajuste no texto “ITEM 7 Paragrafo 7, Pacientes com proctite e colite esquerda podem ser mantidos em remissão com supositórios de mesalazina e enema respectivamente. Deveria acertar texto que o tratamento de manutenção tópico pode ou não ser mantido ASSOCIADO ao uso oral.”	Sugestão acatada. O texto foi reescrito para contemplar a informação.  “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 prevenção de recorrências da doença. Os pacientes com proctite e colite esquerda podem ser mantidos em remissão com supositórios de mesalazina e enema de mesalazina, respectivamente, associados ou não à mesalazina por via oral <sup>48</sup> . “
<b>Outros</b>  Queixas técnicas  Qualidade da mesalazina fornecida atualmente.  “Concordo com a colocação da mesalazina sachê no pcdt de rcui. Infelizmente temos observado um grande número de recidiva dos sintomas nos pacientes pois a marca atual fornecida não traz a eficácia que outra marca tem (Pentasa, mesacol). Entendo que a colocação do Chron Asa 5 foi puramente por apresentar um custo menor do que as outras. O problema é que tem se gastado muito mais com os pacientes em crise, com internações hospitalares , exames e progressão de medicamentos para biológicos.”	O PCDT visa a orientar as opções terapêuticas disponíveis no âmbito do SUS, sem limitar o medicamento a alguma marca. Os entes possuem autonomia para realizar as aquisições, conforme as regras de licitação vigentes.  Além disso, queixas técnicas ou de desvio de qualidade de quaisquer medicamentos devem ser direcionadas à Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

## Deliberação Final

Os membros do Comitê de PCDT, presentes à 125ª Reunião da Conitec, realizada em 08 de dezembro de 2023, deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Retocolite Ulcerativa. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 866/2023. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SECTICS/MS nos termos do Decreto nº 7.646/2011.



## DECISÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO  
ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS N° 9, DE 12 DE SETEMBRO DE 2024.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Retocolite Ulcerativa.

**O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE**, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a retocolite ulcerativa no Brasil e as 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 866/2023 e o Relatório de Recomendação no 869 – dezembro de 2023 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e a avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SECTICS/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 <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt>, 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 resarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) 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 suas competências 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 Fica revogada a Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS no 22, de 20 de dezembro de 2021, publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 245, de 29 de dezembro de 2021, seção 1, página 172.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

ADRIANO MASSUDA  
CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

## ANEXO

# 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 cólon<sup>1</sup>. A doença usualmente 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<sup>2</sup>.

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%. As recidivas geralmente ocorrem na mesma região do cólon afetada em outros períodos de agudização<sup>2</sup>. Entretanto, cerca de 20% a 50% dos pacientes pode apresentar extensão proximal da doença ao longo do seguimento<sup>3</sup>.

A doença pode iniciar-se 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<sup>1</sup>. Um estudo transversal da Bahia observou média de 39,4 anos ao diagnóstico<sup>4</sup>. A maioria dos estudos evidencia discreto predomínio no sexo masculino<sup>5</sup>, embora alguns estudos recentes tenham demonstrado o contrário<sup>4,6-8</sup>.

A América Latina é considerada uma região de baixa prevalência da doença quando comparada com países como os Estados Unidos, o Reino Unido e a Austrália<sup>1</sup>. Dados populacionais sobre epidemiologia das doenças inflamatórias intestinais no Brasil são escassos. Estudo nacional de base populacional, identificou aumento na incidência de RCU de 5,7 para 6,9 por 100.000 habitantes/ano na última década<sup>9</sup>.

**Erro! Indicador não definido.**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 preconizado neste Protocolo está dividido em fases de indução de remissão e de manutenção da remissão, e a conduta terapêutica estabelecida em termos de extensão da doença e gravidade da agudização, em conformidade com os principais consensos mundiais<sup>17,18</sup>.

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

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da Retocolite Ulcerativa.

## 2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 2.

## 3. 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

## 4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é estabelecido pela história clínica, exame físico, exames laboratoriais, exame endoscópico e achados histopatológicos. Os exames endoscópicos (colonoscopia ou retossigmoidoscopia) são parte fundamental no diagnóstico e para classificação da doença.

O sintoma principal da RCU é a diarreia com sangue<sup>10</sup>. Cerca de 90% dos pacientes apresentam hematoquezia (hemorragia retal) na apresentação<sup>11</sup>. 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. Os sintomas tendem a variar conforme a 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.

As MEI ocorrem entre 10% a 35% dos pacientes e podem cursar com acometimento articular, cutâneo, hepatobiliar, oftalmológico e hematológico e influenciar no metabolismo ósseo<sup>11-14</sup>. Elas podem ou não estar relacionadas com a atividade inflamatória intestinal e em alguns casos apresentam sintomas mais graves do que os intestinais<sup>14</sup>. Aqueles doentes com diagnóstico de colangite esclerosante primária e RCU apresentam comportamento diferente dos demais, com maior risco de doença intestinal mais extensa e de câncer colorretal<sup>15</sup>.

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<sup>3</sup>. A gravidade da doença é mais

bem avaliada pela intensidade dos sintomas e pode ser classificada pelos critérios estabelecidos por Truelove e Witts<sup>16</sup>, 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; 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.

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<sup>11</sup>. 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 hastrações, pseudopólipos inflamatórios e encurtamento do cólon<sup>1</sup>. Há ainda descrição de acometimento periapendicular em alguns pacientes com doença distal. Esse achado não parece influenciar no índice de remissão, de recidivas ou de progressão proximal<sup>19,20</sup>.

A avaliação histopatológica no diagnóstico da RCU 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 crípticos. Depleção de mucina é menos específica, mas auxilia no diagnóstico<sup>21</sup>. Mesmo na presença de achados típicos, o aspecto histopatológico deve ser avaliado em conjunto com os demais aspectos com vistas ao diagnóstico correto<sup>1</sup>.

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)<sup>3</sup>.

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

## 6. 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.

## 7. ABORDAGEM TERAPÉUTICA

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 extra-intestinais<sup>17</sup>.

O tratamento da RCU consiste de aminossalicilatos orais e por via retal, corticoides, imunossupressores, medicamentos biológicos e inibidores da *Janus Kinase (JAK)*, e é feito de maneira a tratar a fase aguda e, após, manter a remissão clínica, sendo o seu maior objetivo atingir a remissão livre de corticoide<sup>2</sup>. Sabe-se que aqueles pacientes que atingem a cicatrização da mucosa (CM), definida na maioria dos estudos como sub-escore endoscópico de Mayo<sup>35</sup> 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 evolução da doença, conforme achados de estudos de coorte e meta-análise de estudos prospectivos<sup>36-40</sup>.

O tratamento das agudizações leves a moderadas é feito basicamente com aminossalicilatos, orais e tópicos, e com corticoides. Entre os aminossalicilatos (sulfassalazina e mesalazinas), não há diferença estatística quanto à eficácia nesse grupo de pacientes. A terapia tópica, com supositórios de mesalazina para a proctite e com 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<sup>41,42</sup>. Nos casos de pacientes com colite esquerda, o tratamento tópico associado ao por via oral (VO) é superior a qualquer um deles isolados<sup>17,43</sup>. Em análise entre os efeitos desejáveis e indesejáveis das diferentes apresentações de mesalazina via oral (comprimidos e sachê), não houve diferenças significativas entre a eficácia, segurança e desfechos relatados por pacientes no tratamento da RCU leve a moderada. No que se refere à aceitação do tratamento pelo paciente, a frequência de doses considerada como ótima foi maior entre os participantes com uso de sachê duas vezes ao dia, quando comparada a sachês e comprimidos ingeridos em quatro vezes ao dia. Também houve diferenças quanto à dificuldade no uso diário de medicamento, dificuldade de ingestão devido ao tamanho dos comprimidos e percepção do paciente de que são muitos os comprimidos a ingerir, com melhores resultados para o tratamento com mesalazina em sachê do que para comprimidos. Por outro lado, isto não se refletiu nos desfechos de percepção do paciente em relação ao efeito do tratamento e na adesão ao tratamento, ambos sem diferenças significativas entre sachês e comprimidos. Ademais, destaca-se o alto relato de inconvenientes na ingestão do medicamento para essas duas formas de apresentação de mesalazina. Em relação à segurança do medicamento, o tratamento da RCU com mesalazina oral foi bem tolerado. Não foram relatadas diferenças clínicas ou estatisticamente significativas entre as apresentações orais sachês e comprimidos quanto aos eventos adversos identificados. Em muitos dos casos, esses incidentes foram associados ao próprio quadro clínico da doença. Conclui-se que a mesalazina em sachê é tão eficaz quanto sua apresentação em comprimido, porém, mais cômoda para o paciente. Ainda, o tratamento com mesalazina parece ser mais vantajoso se administrado em dose única diária em sachê, ou então com dose diária fracionada em duas administrações, ao invés de quatro, nas apresentações de sachê ou comprimido.

Os pacientes refratários aos aminossalicilatos ou aqueles com doença moderada podem, alternativamente, usar prednisona<sup>17,44</sup>. É preconizado 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 da doença ou que necessitam de mais de

três cursos de prednisona no ano, caracterizando-se como resistentes ou dependentes de corticoide, podem beneficiar-se do uso de azatioprina<sup>17</sup>.

Pacientes com doença ativa classificada como moderada a grave devem ser tratados inicialmente com aminossalicilato e corticoide. Aqueles que não respondem completamente ao corticoide ou que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência da doença podem beneficiar-se do uso de azatioprina<sup>17</sup>. Os pacientes que apresentam falha terapêutica ao uso de azatioprina, sem critério para colite aguda grave e com indicação de internação devem ser tratados com infliximabe.

Aqueles pacientes 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<sup>1,16,45</sup>. Os que tiverem piora e não melhorarem em poucos dias devem ser considerados para colectomia de urgência ou para o uso de ciclosporina intravenosa em serviço com experiência no seu emprego. Nos pacientes com colite aguda grave em uso de azatioprina ou com insuficiência renal, pode-se utilizar indução com infliximabe<sup>45-47</sup>.

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 prevenção de recorrências da doença. Os pacientes com proctite e colite esquerda podem ser mantidos em remissão com supositórios de mesalazina e enema de mesalazina, respectivamente, associados ou não à mesalazina por via oral<sup>48</sup>.

Os pacientes que atingiram remissão com aminossalicilato ou terapia com imunobiológico devem passar para a terapia de manutenção com o mesmo medicamento utilizados na indução.

Não existem evidências conclusivas de que o uso de adesivos de nicotina possa ser útil no tratamento desta doença<sup>49</sup>. Também não há evidência para o tratamento da RCU com probiótico<sup>50</sup>, metotrexato<sup>51,52</sup>, heparina não fracionada e óleo de peixe (Ômega-3)<sup>53</sup>.

## 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<sup>17,41</sup>. O tratamento tópico nesses pacientes deve ser priorizado, pois garante maiores concentrações locais do medicamento e menos efeitos adversos.

A mesalazina tópica é superior ao placebo tanto para induzir remissão clínica quanto endoscópica<sup>40</sup>. Nos pacientes com doença moderada, pode ser necessário associar-se a terapia por via oral com sulfassalazina ou mesalazina, conforme utilizado para colite esquerda, como descrito no item *Colite esquerda leve a moderada*.

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. Obtida a remissão dos sintomas, os pacientes deverão ser orientados de acordo com o item *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 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. O tratamento tópico associado ao por via oral é superior a qualquer um deles isolados nesse grupo de pacientes<sup>17,43</sup>. Casos moderados podem se beneficiar das doses diárias maiores do medicamento pela via oral (mesalazina de 4 a 4,8 g ou sulfassalazina 4 g)<sup>54</sup>.

Enemas de corticoide também são superiores ao placebo na doença leve a moderada, embora sejam menos eficazes que a terapia tópica com mesalazina<sup>55</sup>. 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, conforme a classificação de Truelove e Witts<sup>16</sup>, deve-se utilizar curso de prednisona, com redução gradual da dose até sua suspensão (ver em *Esquemas de administração*).

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

## 7.1.3. Pancolite leve a moderada

Inicia-se com sulfassalazina ou mesalazina por via oral, conforme o respectivo esquema de administração (ver em *Esquemas de administração*). Tendo em vista não haver diferença estatística quanto à eficácia entre sulfassalazina e mesalazina nesse grupo de paciente, qualquer destes dois é escolha válida para o medicamento inicial.

Meta-análises dos ensaios clínicos que usaram mesalazina na RCU em atividade mostraram igual eficácia da sulfassalazina e da mesalazina e superioridade de ambas em relação ao placebo (ver a Tabela A do Apêndice 1) na indução de remissão clínica e endoscópica<sup>54,55</sup>. Uma revisão sistemática do grupo Cochrane, de 2016, identificou superioridade da sulfassalazina sobre a mesalazina na análise global da manutenção da remissão, entretanto, quando analisados estudos com desfecho de 12 meses ou excluídos estudos com olsalazina (indisponível no Brasil), não se evidenciou diferença estatística entre aqueles dois medicamentos<sup>56</sup>. Consideram-se, assim, ambos os medicamentos 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, inexistente com a mesalazina. Os pacientes que desenvolverem efeitos adversos ao uso de sulfassalazina, como reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave, 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 dia<sup>18,20</sup>. Em caso de falha de indução com sulfassalazina ou mesalazina, não há benefício da troca entre elas. Neste casos, preconiza-se o uso de corticoide<sup>18</sup>.

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 (ver item *Esquemas de administração*)<sup>44,45,57</sup>. 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<sup>58-60</sup>. Casos refratários a este medicamento 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 por via oral e aminossalicilato. Deve-se iniciar imunossupressor naqueles com dependência de corticoide.

Naqueles casos de falha do imunossupressor, caracterizada por dependência de corticoide 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 (tofacitinibe).

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) recomendou a incorporação do infliximabe e do vedolizumabe, limitado ao custo do tratamento com infliximabe<sup>34,61</sup>, e do tofacitinibe para tratamento da colite ulcerativa moderada a grave<sup>62</sup>.

O infliximabe (IFX), um anti-TNF alfa, mostrou-se superior ao placebo na indução de remissão nos casos de RCU moderada a grave, refratários ou intolerantes aos demais medicamentos (ver a Tabela C do **Apêndice 1**), com um número necessário para tratar (NNT) para alcançar uma remissão de 5<sup>38,63</sup> e com redução no risco de colectomia<sup>64</sup> e hospitalização<sup>65,66</sup>. Um ensaio clínico randomizado (ECR) demonstrou maior taxa de remissão livre de corticoide na 16<sup>a</sup> 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)<sup>67</sup>. Uma meta-análise subsequente sustenta esses melhores resultados com a associação de infliximabe com imunossupressor, quando comparado com terapia somente com infliximabe<sup>68</sup>. Um estudo observacional prospectivo e não cegado, com pacientes com RCU moderada a grave dependentes de corticoide, demonstrou taxa de remissão clínica sustentada sem corticoide em 6 meses e 12 meses com uso infliximabe de 53,1% e 46,8%, respectivamente<sup>69</sup>.

O vedolizumabe (VDZ) é um imunobiológico anti-integrina  $\alpha_4\beta_7$ . Uma revisão sistemática do grupo Cochrane, de 2014, identificou 4 ECR controlados por placebo que avaliaram a eficácia de VDZ para indução e manutenção de remissão em RCU: 3 pequenos ECR de curta duração e 1 grande ECR com 52 semanas de seguimento<sup>70,71</sup>. Não existem estudos com comparação direta entre os biológicos em RCU moderada a grave. Meta-análises em rede que analisaram ECR com infliximabe, adalimumabe e vedolizumabe contra placebo identificaram que o infliximabe foi superior ao adalimumabe em todos os desfechos analisados na fase de indução, em pacientes não tratados com anti-TNF<sup>71-73</sup>. Segundo meta-análises em rede com comparações indiretas, o infliximabe e o vedolizumabe, para o tratamento de indução, se mostraram superiores ao adalimumabe na obtenção de resposta e remissão clínica<sup>74,75</sup>. O ensaio clínico GEMINI 1 verificou, por análise de subgrupo, que o VDZ foi mais eficaz que placebo na indução de resposta e manutenção de remissão clínica em pacientes com história de falha a anti-TNF<sup>76</sup>.

De acordo com a recomendação da Conitec, de outubro de 2019<sup>34</sup>, há uma população que não responde ao tratamento sem agente imunobiológico e que poderia se beneficiar do uso de um deles. Os medicamentos infliximabe (IFX) e vedolizumabe (VDZ) 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 de infliximabe e vedolizumabe frente aos outros biológicos, nos desfechos de saúde avaliados<sup>34</sup>.

Assim, 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 vedolizumabe não pode ser usado para tratamento de “colite aguda grave”, pois não existe ensaio clínico que tenha avaliado a sua segurança e eficácia no tratamento da colite aguda grave.

O citrato de tofacitinibe é um inibidor seletivo da família das JAK (*Janus Kinase*). Age bloqueando a sinalização de citocinas, que estão diretamente envolvidas na patogênese da doença inflamatória intestinal. Este medicamento foi avaliado pela Conitec em junho de 2021, e foi incorporado ao SUS<sup>62,77</sup> para o “tratamento de retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com corticosteroides, azatioprina e 6-mercaptopurina”. O tofacitinibe é utilizado por via oral e não necessita de refrigeração para armazenamento<sup>26</sup>.

Foram consideradas na avaliação as evidências sistematizadas comparando a eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe em relação ao infliximabe, vedolizumabe e placebo. Uma meta-análise em rede de Singh e colaboradores<sup>75</sup> em pacientes sem uso prévio de anti-TNFs, o tofacitinibe mostrou-se significativamente superior ao placebo, apresentando uma chance duas vezes maior de indução da remissão clínica. Na meta-análise em rede de Trigo-Vicente e colaboradores (2018)<sup>78</sup>, o tofacitinibe não diferiu estatisticamente do infliximabe e vedolizumabe na fase de indução para remissão clínica. Na comparação indireta, tanto o tofacitinibe quanto os infliximabe e vedolizumabe apresentaram resultados significativamente superiores ao placebo. Para o desfecho cura da mucosa, o tofacitinibe também se mostrou superior ao placebo nas duas meta-análises de Singh e colaboradores (2018)<sup>75</sup>, em pacientes sem uso prévio de anti-TNFs, apresentando uma chance duas vezes maior de indução da melhora endoscópica. Com base na comparação indireta, observou-se que o risco de infecção com o citrato de tofacitinibe foi significativamente maior apenas na comparação com placebo, não apresentando diferenças significativas em relação ao infliximabe e vedolizumabe. Assim, 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)<sup>62</sup>.

### 7.1.5. 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. Retossigmoidoscopia, sem preparo de cólon, pode ser considerada em casos selecionados para confirmar o diagnóstico e descartar, pela análise histopatológica, colite por citomegalovírus<sup>17</sup>.

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<sup>79</sup>. 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.

Radiografia simples de abdômen deve ser realizada no acompanhamento para identificar dilatação do colôn > 5,5 cm, que também se associa a maior chance de colectomia<sup>17</sup>.

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 (ver em 7.4 Esquemas de administração)<sup>80</sup>. 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 *Pneumocitidis jiroveci* com sulfametoxazol + trimetoprima 800 mg + 160 mg, 3 vezes por semana<sup>80</sup>.

A ciclosporina é eficaz para atingir a 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 recentes, não havendo diferença estatística quando comparada com infliximabe para esses desfechos<sup>81,82</sup>. Esta meta-análise incluiu recente ensaio clínico, desenhado com objetivo de comparar eficácia da ciclosporina com infliximabe<sup>81,82</sup>. A mesma meta-análise também avaliou estudos não randomizados que, quando avaliados conjuntamente, apresentaram resultado favorável ao infliximabe quanto à resposta clínica e colectomia em 12 meses<sup>81</sup>. Um ensaio clínico mais recente, não incluído na meta-análise, também concluiu pela não inferioridade de infliximabe versus ciclosporina no tratamento da colite aguda grave<sup>80</sup>. Além disso, um estudo de vida real, publicado posteriormente a esta meta-análise, incluindo 740 pacientes, não identificou diferença estatística quando comparado a ciclosporina com o infliximabe. Identificou-se, ainda, mais ocorrência de eventos adversos graves no grupo do infliximabe (IFX 26% vs ciclosporina 15,4%)<sup>83</sup>. Portanto, a ciclosporina e o infliximabe são considerados opções com eficácia semelhante para o tratamento da colite aguda grave em pacientes refratários a corticoide intravenoso<sup>81,82</sup>.

Pacientes que já vinham em uso de azatioprina durante o episódio de colite aguda grave tendem a apresentar pior prognóstico com a ciclosporina<sup>17</sup>. Nesse grupo e nos pacientes com perda de função renal (pelo risco de toxicidade pela ciclosporina), preconiza-se o uso de infliximabe nas mesmas doses usuais para a indução da remissão clínica. Inexiste evidência suficiente para se indicar o uso de terapia sequencial (uso de infliximabe após falha da ciclosporina ou de ciclosporina após falha do infliximabe). Nesses casos, a colectomia deve ser indicada<sup>17,84,85</sup>.

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

## 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 manter a terapia por via oral, com o medicamento utilizado na indução, sulfassalazina ou mesalazina<sup>1,45</sup>.

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 aminossalicilatos via oral, pode ser feita terapia de manutenção com um supositório de mesalazina 250 mg a 1 g, 3 vezes por semana<sup>45,48,86,87</sup>.

Pacientes que tiverem agudização em uso de supositórios 3 vezes por semana devem passar a usá-los diariamente<sup>87</sup>.

Pacientes 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 em *Colite aguda grave*<sup>17,80</sup>. 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.

Há poucos dados na literatura sobre suspensão de imunossupressor em paciente com retocolite em remissão. Uma revisão sistemática recente que avaliou risco de recorrência da doença 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 imunossupressor<sup>88</sup>. Estudos de coorte demonstraram chance de reativação da doença em 5 anos após a suspensão do medicamento, variando de 43% a 65%<sup>89</sup>. Baseando-se nestes dados, não é possível preconizar a suspensão programada dos imunossupressores nos pacientes em remissão. Ela deve ser individualizada, levando-se em consideração os 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<sup>89,90</sup>. Sugerem-se os seguintes fatores favoráveis à tentativa de suspensão: 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. Esta recomendação estende-se também ao uso da azatioprina em combinação com o infliximabe.

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. O tratamento deve ser reavaliado a cada 12 meses com vistas a se decidir sobre a necessidade de sua manutenção. Estudo de coorte com média de 41 meses de seguimento com infliximabe identificou 64% de manutenção de resposta clínica sustentada, entre os pacientes que responderam à indução<sup>91</sup>.

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, de 25% a 47,1%<sup>89,92</sup>. Nos estudos em que era necessária a cicatrização da mucosa antes da suspensão, houve risco de recorrência menor, 17% a 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%<sup>89</sup>.

Pacientes que receberam indução com tofacitinibe (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, 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<sup>26,62</sup>. No tratamento de manutenção, pacientes que utilizaram tofacitinibe demonstraram maior probabilidade de apresentar remissão clínica e melhora endoscópica, comparado a infliximabe e vedolizumabe, mas não diferiu significativamente de vedolizumabe<sup>62</sup>.

## 7.3. 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.

## 7.4. 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 efeitos adversos, aumentar para a dose alvo. A dose total pode ser administrar 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-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 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 efeitos 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 repor 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 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. O uso de 10 mg duas vezes ao dia além da indução, deve ser limitado àqueles com perda de resposta e usado pelo menor tempo, com uma consideração cuidadosa dos benefícios e riscos para o paciente. Em geral, usar a menor dose efetiva para manter o benefício terapêutico.

- 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.

O vedolizumabe e o infliximabe são contraindicados em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes e para pacientes com infecções graves, tais como tuberculose ativa ou latente, septicemia, citomegalovirose, listeriose ou infecção oportunista, como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).

O tofacitinibe é contraindicado em caso de hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe terapêutica ou componente do produto; tuberculose sem tratamento; infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico; infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zóster ativa; hepatites B ou C agudas. É preconizada avaliação dos pacientes quanto a fatores de risco de tromboembolismo venoso antes do início do tratamento e periodicamente durante o tratamento. O tofacitinibe deve ser usado com cautela em pacientes nos quais os fatores de risco são identificados.

## 7.5. Tratamento em populações específicas

### 7.5.1. 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. 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<sup>22</sup>:

- 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 corticoide e sem resposta à azatioprina<sup>23,24</sup>. O infliximabe é aprovado no Brasil pela ANVISA para uso a partir dos 6 anos de idade.

Por sua vez, conforme consta em bula, a segurança e a eficácia do vedolizumabe<sup>25</sup> e tofacitinibe<sup>26</sup> não foram estabelecidas em pacientes com idade de 0 a 17 anos. Logo, o infliximabe não é preconizado para pacientes menores de 6 anos e o vedolizumabe e tofacitinibe não são preconizados para menores de 18 anos.

## 7.5.2. Pacientes 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 congênitas com seu uso é quase igual à da população em geral<sup>27,28</sup>. É segura durante os dois primeiros trimestres da gestação e na amamentação. No último trimestre, seu uso pode aumentar o risco de *kernicterus*<sup>29</sup>.

A mesalazina é considerada segura durante a gestação<sup>28-30</sup>. 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<sup>28</sup>.

A ciclosporina é segura na gravidez, conforme descrito em meta-análise que incluiu 410 gestantes<sup>28,31</sup>. Entretanto, seu uso não é recomendado durante a amamentação, pois, em dose terapêutica, este medicamento foi identificado em crianças lactentes de mães expostas à ciclosporina<sup>28</sup>.

Os corticoides podem ser usados durante a gestação para controle de doença ativa, preferindo-se aqueles mais metabolizados pela placenta, como a prednisona. Baixos níveis são detectados no leite materno, sendo preconizado adiar a amamentação por 4 horas após a tomada do medicamento<sup>28</sup>.

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 considerar o risco e os benefícios, tendo em vista o risco de reativação da doença na gravidez, que está associada a piores desfechos. É possível a manutenção do medicamento na maioria dos casos. O uso de azatioprina apresenta baixo risco durante a amamentação<sup>28</sup>.

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<sup>28,32,33</sup>. Devido à detecção de infliximabe no feto até os 6 meses de vida, especialistas sugerem a suspensão dos anti-TNF na 24<sup>a</sup> – 26<sup>a</sup> semana de gestação, quando possível, levando em consideração a gravidade da doença<sup>28</sup>. 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<sup>26,28,34</sup>.

### **7.5.3. Pacientes com manifestações extraintestinais (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 artralgias. As manifestação articulares dividem-se em axial (tipo I) e periférica (tipo II)<sup>3</sup>.

As 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 e respondem ao tratamento da doença intestinal. Pode-se utilizar sulfassalazina para tratamento sintomático da artralgia/artrite<sup>3</sup>.

As 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 o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) ou corticoide sistêmico para o controle sintomático por curto prazo<sup>3</sup>. 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.

## **7.6. Benefícios esperados do tratamento**

- Em pacientes com doença ativa, os benefícios esperados são remissão dos sinais e sintomas e manutenção deste estado por, pelo menos, 6 meses.

- Em pacientes em remissão, o objetivo é a prevenção de recorrências da doença. Espera-se que o(s) medicamento(s) em uso seja(m) capaz(es) de manter a remissão por, pelo menos, 6 meses, para ser(em) considerado(s) efetivo(s).

## **8. MONITORAMENTO**

Inexiste intervalo definido para a reavaliação endoscópica após o início do tratamento, embora haja evidência de melhores desfechos nos pacientes que atingiram a cicatrização da mucosa. Os pacientes devem evitar o uso de AINE, pois eles podem agravar as manifestações da RCU<sup>93</sup>.

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 pré-existente ou em uso de outros fármacos nefrotóxicos devem ter a função renal monitorizada mais frequentemente durante o tratamento da RCU. Hemograma, EQU e dosagem de creatinina sérica devem ser repetidos a cada 6 meses. Os eventos adversos mais frequentes do uso de aminossalicilatos são sintomas e sinais gastrointestinais (náusea, dor abdominal e diarreia), cefaleia e piora da retocolite<sup>42</sup>.

Para pacientes em uso de corticoide, indicam-se dosagens de potássio e sódio séricos e glicemia em jejum<sup>93</sup>. Se esse uso supera 6 semanas, impõem-se avaliação oftalmológica e densitometria óssea<sup>94</sup>.

A azatioprina pode acarretar leucopenia ou trombocitopenia graves por supressão da medula óssea. Nesses casos, deve-se proceder à redução de dose ou cessação do uso de azatioprina<sup>90</sup>. Hemograma completo deve ser realizado semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente<sup>95</sup>. Novos hemogramas devem ser solicitados se houver mudança na dose do medicamento. 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<sup>95,96</sup>. Também deve ser feito o controle de aminotransferases/transaminases (ALT/TGP e AST/TGO), 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 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<sup>95</sup>. Nessas ocasiões, também devem ser realizados hemograma e dosagens séricas 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) de ≥ 25% da creatinina sérica do paciente, e 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<sup>95</sup>.

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 (corticoides e antialérgicos). Para as duas primeiras infusões por, aproximadamente, duas horas após o término da infusão devem ser observados os sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade aguda<sup>97</sup>.

Provas de função hepática devem ser realizadas antes de cada dose do tratamento com infliximabe ou vedolizumabe e o medicamento deve ser suspenso se as aminotransferases/transaminases (ALT/TGP e AST/TGO) estiverem mais de 5 vezes acima do limite superior da normalidade<sup>1</sup>. 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 attenuados. O infliximabe é contraindicado em paciente com insuficiência cardíaca moderada a grave (NYHA – New York Heart Association II a IV).

Antes do início do tratamento com infliximabe, vedolizumabe e tofacitinibe e com objetivo de realizar o planejamento terapêutico adequado, deve-se pesquisar a ocorrência de Tuberculose (TB) ativa e infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB). Além do exame clínico para avaliação de TB ativa e ILTB, exames complementares devem ser solicitados para investigar a presença de ILTB, como radiografia simples de tórax e prova tuberculínica (PT com o *purified protein derivative* – PPD)<sup>97</sup>. O IGRA (*interferon-Gamma Release assays*) pode ser solicitado para aqueles pacientes que atenderem aos critérios de indicação específicos para realização desse exame estabelecidos na sua portaria de incorporação.

O tratamento da ILTB é indicado para pacientes com PT≥5 mm, ou positividade ao IGRA, alterações radiográficas compatíveis com tuberculose prévia não tratada ou contato próximo com caso

de tuberculose. O esquema de tratamento da TB ativa e ILTB deve seguir o Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil e demais orientações do Ministério da Saúde. Recomenda-se o início do uso de infliximabe, vedolizumabe e tofacitinibe após 1 mês do início do tratamento de ILTB e concomitantemente ao tratamento da TB ativa.

Para fins de acompanhamento, considera-se desnecessário repetir a PT de pacientes com PT $\geq$ 5 mm, pacientes que realizaram o tratamento para ILTB (em qualquer momento da vida) e sem nova exposição (novo contato), bem como de pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB.

Não há necessidade de repetir o tratamento da ILTB em pacientes que realizaram o tratamento para ILTB (em qualquer momento da vida), bem como pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB, exceto quando em caso de nova exposição (novo contato).

Enquanto estiverem em uso de infliximabe, vedolizumabe ou tofacitinibe, o paciente deve ser acompanhado periodicamente para sinais e sintomas de TB. No caso de pessoas com PT < 5 mm ou IGRA não reagente recomenda-se repetir a PT ou IGRA anualmente, especialmente locais com alta carga de tuberculose. Não há necessidade de repetir a radiografia simples de tórax, caso não haja suspeita clínica de TB, exceto no caso PT  $\geq$  5 mm ou IGRA reagente nessa avaliação anual. Nas situações em que o IGRA é indeterminado, como pode se tratar de problemas na coleta e transporte do exame, considerar repetir em uma nova amostra. Cabe destacar que essa avaliação deva ser a rotina no seguimento da doença de base, não sendo necessário apresentar qualquer exame para a dispensação do medicamento para o tratamento da retocolite ulcerativa<sup>97</sup>.

## 9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de doentes 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 identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. Assim, além do acompanhamento na Atenção Primária, doentes de RCU devem ser atendidos por equipe em serviço especializado, para seu adequado diagnóstico, inclusão no tratamento e acompanhamento. Como o controle dessa doença exige experiência e familiaridade com manifestações clínicas próprias, convém que o médico responsável tenha experiência e seja treinado nesse atendimento.

Pacientes com retocolite ulcerativa 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 efeitos adversos.

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

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação dos medicamentos e encaminhar estas informações ao

Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

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

Para a administração dos medicamentos biológicos intravenosos, é essencial o atendimento centralizado para maior racionalidade do uso e avaliação da efetividade dos medicamentos.

## 10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Recomenda-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

## 11. REFERÊNCIAS

1. Qayed E, Srinivasan S, Shahnavaz N. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 2017.
2. Ghosh S, Shand A, Ferguson A. Ulcerative colitis. BMJ 2000;320(7242):1119–23.
3. 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.
4. 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.
5. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004;126(6):1504–17.
6. Inflammatory bowel disease prevalence by age, gender, race, and geographic location in the U. In: S. military. 2013.
7. 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.
8. 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.
9. Quaresma AB, Damiao AOMC, Coy CSR, Magro DO, Hino AAF, Valverde DA, Panaccione R, Coward SB, Ng SC, Kaplan GG, Kotze PG. Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. Lancet Reg Health Am. 2022 Jun 9;13:100298. doi: 10.1016/j.lana.2022.100298. PMID: 36777324; PMCID: PMC9903988.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2008;
14. 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.
15. 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.
16. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2(4947):1041–8.
17. 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;
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28(2):445–58.
23. 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.
24. 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.
25. frmVisualizarBula.pdf [Internet]. [cited 2019 Oct 2]; Available from: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25169392016&pIdAnexo=4037261](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25169392016&pIdAnexo=4037261)

- 26 Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Tofacitinibe - Bula fabricante.
27. Katz JA, Pore G. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(2):146–57.
28. 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.
29. Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug Information Handbook. 18th ed. Hudson (Cleveland: Lexi-Comp; 2009).
30. 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;
31. B BO, R H, T E, G K. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001;71(8):1051–5.
32. Narula N, Al-Dabbagh R, Dhillon A, Sands BE, Marshall JK. Anti-TNF $\alpha$  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.
33. Shihab Z, Yeomans ND, De Cruz P. Anti-Tumour Necrosis Factor  $\alpha$  Therapies and Inflammatory Bowel Disease Pregnancy Outcomes: A Meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2016;10(8):979–88.
34. 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 Retocolite Ulcerativa modera a agrav [Internet]. Brasília, DF: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; 2019. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_Biologicos\\_Colite\\_Ulcerativa.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Biologicos_Colite_Ulcerativa.pdf)
35. 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.
36. 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.
37. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;380(9853):1606–19.
38. 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.
39. 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.
40. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012;61(11):1619–35.

41. 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.
42. 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.
43. 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).
44. BSGoIB D. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(3):313–25.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. McGrath J, McDonald JW, Macdonald JK. Transdermal nicotine for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4):004722.
50. Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):005573.
51. Chande N, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(8):006618.
52. 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.
53. 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.
54. 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.*
55. 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.
56. 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.

57. 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).
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. PORTARIA Nº 49, DE 22 DE OUTUBRO DE 2019. Diário Of. União. 2019;45.
62. Brasil. Ministério da Saúde S de C Tecnologia e Insumos Estratégicos. Citrato de tofacitinibe para o tratamento de retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais. Relatório nº 631 junho 2021.; 2021. <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/Relatorios>
63. 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.
64. 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).
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.

71. 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.
72. 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.
73. 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):e0165435.
74. 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.
75. 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.
76. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ. Supplementary Appendix to: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369(8):699–710.
77. Brasil. Ministério da Saúde S de C Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria SCTIE/MS nº 31, DE 28 DE JUNHO DE 2021.; 2021. [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2021/20210629\\_Portaria\\_31.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2021/20210629_Portaria_31.pdf)
78. Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S, López-Del Val A. Systematic review and network metaanalysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2018 Dec 26;40(6):1411–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11096-018-0743-4>
79. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38(6):905–10.
80. 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.
81. 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.
82. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2012;380(9857):1909–15.
83. 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;
84. 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.

85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. Drug Information for the Health Care ProfessionalMicromedex – Thompson Health Care. 2001;
95. Physician's Desk Reference. 55th ed. Medical Economics Company; 2001.
96. 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.
97. 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, VEDOLIZUMABE E TOFACITINIBE

Eu,

(nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do(s) medicamento(s) **sulfassalazina, mesalazina, azatioprina, ciclosporina, infliximabe, vedolizumabe e tofacitinibe** 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 **contraindicações, 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, náusea, 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 (pneumonite 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, náusea, 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, náusea, 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 pelos no corpo, pressão alta, aumento do crescimento da gengiva, aumento do colesterol e triglicerídeos, formigamentos, dor no peito, batimentos rápidos do coração, convulsões, confusão mental, ansiedade, depressão, fraqueza, dores de cabeça, unhas e cabelos quebradiços, coceira, espinhas, náusea, 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.

- para tofacitinibe: infecção fúngica ameaçadora à vida; infecção por herpes zóster ativa; hepatites B ou C agudas. É recomendada avaliação dos pacientes quanto a fatores de risco para tromboembolismo venoso antes do início do tratamento e periodicamente durante o tratamento. O tofacitinibe deve ser usado com cautela em pacientes nos quais os fatores de risco são identificados

- 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:

( ) azatioprina      ( ) ciclosporina    ( ) infliximabe      ( ) mesalazina  
( ) sulfassalazina      ( ) tofacitinibe      ( ) vedolizumbe

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:		
<hr/> <p style="text-align: center;">Assinatura do paciente ou do responsável legal</p>		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
<hr/> <p style="text-align: center;">Assinatura e carimbo do médico</p>		
<p style="text-align: center;">Data: _____</p>		

**Nota 1:** A prescrição de biológicos dependerá da disponibilidade desses medicamentos no âmbito da Assistência Farmacêutica do SUS.

**Nota 2:** Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

# APÊNDICE 1- METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa após a ampliação de uso da mesalazina sachê - Versão 2023

## 1.1. Escopo e finalidade do Protocolo

Este PCDT se destina a profissionais da saúde, pacientes com retocolite ulcerativa e gestores do SUS. O documento foi elaborado visando a garantir o melhor cuidado de saúde e o uso racional dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde.

O objetivo da atualização do PCDT da Retocolite Ulcerativa foi a ampliação de uso da mesalazina no SUS, conforme Portaria SCTIE/MS nº 15, de 10 de maio de 2023, e o Relatório de Recomendação nº 801 de 2023, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec).

O Comitê de Medicamentos, na 116ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de março de 2023, deliberou, por unanimidade, recomendar a incorporação da mesalazina sachê (2g) para o tratamento da retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Os membros consideraram os benefícios que a mesalazina sachê pode trazer aos pacientes e a estimativa de economia de recursos para o SUS com a redução no preço inicialmente proposto pelo demandante, mesmo diante da possível migração dos pacientes entre as apresentações de mesalazina.

Desta forma, esta atualização rápida teve como foco a inclusão da nova apresentação da mesalazina (sachê) no âmbito do SUS.

## 1.2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O Protocolo foi atualizado pela Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS), com revisão de especialista da área. A atualização pontual partiu da versão aprovada pela Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 22, de 20 de dezembro de 2021 e do Relatório de Recomendação nº 801/2023 da mesalazina sachê, razões pelas quais se mantém o registro das últimas atualizações do PCDT, no item 2, adiante.

## 1.3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Retocolite Ulcerativa foi apresentada na 108ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 29 de agosto de 2023. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência,

Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS); Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). Não houve considerações adicionais ao documento. O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 122<sup>a</sup> Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente à atualização do texto.

## 1.4. Consulta Pública

A Consulta Pública nº 40/2023, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Retocolite Ulcerativa, foi realizada entre os dias 10/10/2023 e 30/10/2023. Foram recebidas 365 contribuições. O resumo da análise das contribuições recebidas se encontra no quadro I do documento. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/consultas/contribuições/2023/contribuições-cp-40-protocolo-clínico-e-diretrizes-terapêuticas-de-retocolite-ulcerativa>

## 1.5. Busca da evidência e recomendações

A presente atualização teve foco específico no tratamento, visando à inclusão da mesalazina sachê, conforme a deliberação da Conitec. Partiu-se da versão do PCDT de Retocolite Ulcerativa aprovado por meio da Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 22, de 20 de dezembro de 2021, manteve-se sua estrutura metodológica e foram acrescentadas informações referentes à tecnologia incorporada. A pergunta de pesquisa avaliada no momento da incorporação da mesalazina sachê pode ser observada abaixo.

### Pergunta estruturada para elaboração do relatório de recomendação da tecnologia (PICO).

População	Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos) com RCU idiopática ativa (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de indução à remissão.
Intervenção (tecnologia)	Mesalazina sachê (oral) – grânulos de liberação prolongada
Comparação	Mesalazina (demais apresentações orais)
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: Remissão clínica, endoscópica e combinada Segurança: Eventos adversos
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas com meta-análises e estudos observacionais.

Fonte: Relatório Recomendação nº 801 maio/2023. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/relatórios/2023/20230511-relatório\\_801\\_mesalazina\\_sache\\_2g\\_para\\_rcu.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/relatórios/2023/20230511-relatório_801_mesalazina_sache_2g_para_rcu.pdf)

**Questão de Pesquisa e a Recomendação final da Conitec:** O Comitê de Medicamentos, na 116<sup>a</sup> Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de março de 2023, deliberou, por unanimidade, recomendar a incorporação da mesalazina sachê (2g) para o tratamento da retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Considerou-se os benefícios que a mesalazina sachê pode trazer aos pacientes e a estimativa de economia de recursos para o SUS com a redução no preço inicialmente proposto pelo demandante, mesmo diante da possível migração dos pacientes entre as apresentações de mesalazina. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 798/2023.

## 2. Atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa após a incorporação do citrato de tofacitinibe - Versão 2021

### 2.1. Escopo e finalidade do Protocolo

O objetivo da atualização do PCDT da Retocolite Ulcerativa foi a disponibilização do novo medicamento para o tratamento no SUS, o citrato de tofacitinibe, que foi incorporado ao SUS por meio da Portaria SCTIE/MS nº 31, de 28 de junho de 2021, conforme o Relatório de Recomendação nº 631 de junho de 2021, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec).

A deliberação da Conitec foi de recomendar a incorporação no SUS do citrato de tofacitinibe para o tratamento de retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais. Considerou-se que o citrato de tofacitinibe seria uma opção terapêutica na mesma linha de tratamento dos medicamentos biológicos (infliximabe e vedolizumabe), incluindo sua utilização após a falha de um destes últimos.

No decorrer do processo de atualização do PCDT de Retocolite Ulcerativa, foi observado que o PCDT vigente não preconizava a possibilidade de ajuste da dose na fase de manutenção do tratamento com o vedolizumabe, para os casos de pacientes com RCU nos quais se observa perda de resposta. As contribuições da Consulta pública que reportaram o assunto foram provenientes de sociedades médicas, da empresa fabricante da tecnologia, associações de pacientes, profissionais de saúde e pacientes. Foram apresentados estudos que demonstram tanto a necessidade do aumento da dose desse medicamento para alguns pacientes quanto os resultados de eficácia para os pacientes que se beneficiaram com a otimização da dose. Na análise, foram avaliados a bula do fabricante, as evidências, as manifestações e o custo do tratamento. O tema foi apresentado ao Plenário da Conitec e inserido nesta versão do PCDT.

Este PCDT se destina a profissionais da saúde, pacientes com retocolite ulcerativa e gestores do SUS. O documento foi elaborado visando a garantir o melhor cuidado de saúde e o uso racional dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde.

#### Alteração pós publicação

Depois da publicação, em 20/12/2021, da Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 22, impôs-se a reedição do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa, pela necessidade de se excluir uma apresentação farmacêutica de mesalazina, devido à ausência de registros válidos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Para tal, foi também adequado o Relatório de Recomendação nº 684/2021 da Conitec.

À 104ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 09/12/2021, havia sido analisado o Relatório de Recomendação nº 694/2021, que se refere à exclusão de medicamentos cujos registros sanitários caducaram ou foram cancelados no Brasil. Àquela ocasião, foi deliberado, por unanimidade, recomendar a exclusão de mesalazina 3 g enema. A decisão de exclusão das apresentações foi publicada por meio da Portaria SCTIE/MS nº 83, de 29/12/2021. Por fim, o tema foi apresentado como informe à 96ª reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada dia 22/02/2022 e também à 106ª Reunião Ordinária da Conitec, em 10/03/2022.

## 2.2. Equipe de elaboração e partes interessadas

O Protocolo foi atualizado pela Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CPCDT/DGITIS), a partir da versão aprovada pela Portaria Conjunta nº6/SAES e SCTIE, de 26/11/2020 e do Relatório de Recomendação do tofacitinibe, razões pelas quais se mantém o registro da atualização do PCDT em 2020, no item 2, adiante.

## 2.3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT de Retocolite Ulcerativa foi apresentada na 92ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em agosto de 2021. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). O PCDT foi aprovado para avaliação pela Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 94ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

## 2.4. Consulta Pública

A Consulta Pública nº 74/2021, para a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa, foi realizada entre os dias 10/09/2021 a 29/09/2021. Foram recebidas 370 contribuições, que podem ser verificadas em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20210930\\_CP\\_CONITEC\\_74\\_2021\\_PCDT\\_Retocolite.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20210930_CP_CONITEC_74_2021_PCDT_Retocolite.pdf)

## 2.5. Busca da evidência e recomendações

Diante da recente atualização do PCDT de Retocolite Ulcerativa, em março de 2020, a presente atualização teve foco específico no tratamento, visando à inclusão de orientações sobre o uso de tofacitinibe, conforme a deliberação do Plenário da Conitec. Partiu-se da versão do PCDT de Retocolite Ulcerativa aprovado por meio da Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 6, de 26 de março de 2020, manteve-se sua estrutura metodológica e foram acrescentadas informações referentes à tecnologia incorporada (citrato de tofacitinibe), conforme Relatório de Recomendação da Conitec nº

631, de junho de 2021, e diretrizes internacionais. A pergunta de pesquisa avaliada no momento da incorporação do tofacitinibe pode ser observada abaixo.

#### Pergunta estruturada para elaboração do relatório de recomendação da tecnologia (PICO).

População	Pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA e 6-MP.
Intervenção (tecnologia)	Citrato de tofacitinibe
Comparação	Infliximabe, vedolizumabe ou placebo
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: resposta clínica e remissão clínica, qualidade de vida relacionada à saúde Segurança: eventos adversos
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas com meta-análises e estudos observacionais.

Fonte: Relatório Recomendação nº 631 junho/2021

### 3. Atualização Completa do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa - Versão 2020

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

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), o sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), a Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Retocolite Ulcerativa vigente, para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar que:

- o tratamento no SUS segue o preconizado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Retocolite Ulcerativa, conforme a Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002;
- os medicamentos atualmente disponíveis são: sulfassalasina, mesalazina, hidrocortisona, prednisona, azatioprina, 6-mercaptopurina e ciclosporina; e
- havia solicitação de avaliação infliximabe e adalimumabe pela 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 a necessidade de avaliação de inclusão do infliximabe e adalimumabe.

Sendo assim, foi estabelecido que o Protocolo se destina a pacientes com Retocolite Ulcerativa, de ambos os sexos, sem restrição de idade, e tem por objetivo revisar práticas diagnósticas e terapêuticas a partir da data da busca descrita no 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]	185	23  <b>Motivo das exclusões:</b> - 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

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
	OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 tratamento não existentes ou não liberados no Brasil para RCU</li> <li>- 9 tratamentos cirúrgicos</li> <li>- 33 revisões sistemáticas com versão mais recente</li> <li>- 19 <i>guidelines</i> de outros países</li> <li>- 10 estudos de baixo grau de evidência</li> <li>- 4 tratamentos de outras doenças ou em pediatria</li> <li>- 1 apenas <i>abstract</i> disponível</li> </ul>
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	<p>19</p> <p><b>Motivo das exclusões:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 74 revisões sistemáticas com versões mais recentes</li> <li>- 87 estudos sem referência à tratamento clínico</li> <li>- 10 consensos</li> <li>- 13 estudos de custo efetividade</li> <li>- 99 tratamentos de outra doença ou manifestações extraintestinais</li> <li>- 55 tratamentos não liberado ou existente no Brasil</li> <li>- 37 tratamentos cirúrgicos</li> <li>- 8 referências repetidas</li> <li>- 73 revisões não sistemáticas</li> <li>- 76 revisões sistemáticas de estudo não randomizados</li> <li>- 4 revisões sistemáticas sem meta-análise</li> <li>- 34 apenas resumos ou editorial</li> <li>- 16 estudos exclusivos em pediatria</li> <li>- 29 já incluídas na revisão da Cochrane ou Pubmed</li> <li>- 14 outros</li> </ul>
Cochrane Library  Data da busca: 24/03/2017	”Colitis, Ulcerative” in Title, Abstract, Keywords , Publication Year from 2002 in Cochrane Reviews’	28	<p>18</p> <p><b>Motivo das exclusões:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5 tratamento não disponível no Brasil</li> <li>- 2 tratamento não medicamentoso</li> <li>- 1 outra doença</li> <li>- 1 tratamento de <i>pouchite</i></li> <li>- 1 revisão desatualizada</li> </ul>

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 e *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  <b>Motivo das exclusões:</b> - 12 <i>guidelines</i> desatualizados ou com menor relevância internacional
National Guideline Clearinghouse  Data da busca: 20/04/2017	<a href="https://www.guideline.gov/search?q=colitis+ulcerative&amp;page=1&amp;f_Guideline_Category=Diagnosis">https://www.guideline.gov/search?q=colitis+ulcerative&amp;page=1&amp;f_Guideline_Category=Diagnosis</a>	10	0  <b>Motivo das exclusões:</b> - Nenhum relacionado a RCU

Para informações adicionais de **dados nacionais sobre a doença**, também foi realizada uma busca, conforme o **Quadro D**, que apresenta as estratégias de buscas feitas, bem como o número de artigos localizados e o número dos 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  <b>Motivo das exclusões:</b> - 10 não responderam a pergunta PICO, - 2 tratamento de outra doença - 3 revisões não sistemáticas - 7 não apresentavam dados epidemiológicos de interesse

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
	‘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)  <b>Motivo das exclusões:</b> - 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 tinha 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 de texto (já citados na versão anterior) e 9 referências de conhecimento dos autores.

Nas tabelas A, B e C foram resumidos os artigos de maior relevância, estudos randomizados ou meta-análises identificados na pesquisa da literatura relacionados à eficácia dos medicamentos 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)	<b>Primário:</b> Resposta clínica  <b>Secundário:</b> Remissão clínica, remissão endoscópica, melhora histológica	<b>Mesalazina Tópica Vs Placebo:</b> 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)  <b>Mesalazina Tópica VS enema de corticoide:</b> 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)  <b>Mesalazina Tópica Vs Mesalazina VO:</b> Não houve superioridade Resposta clínica: OR= 2,25 (0,53-9,54)	Heterogeneidade Desfechos não uniformes entre estudos

Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Limitações
						<p>Não houve diferença de eficácia entre diferentes doses do medicamento tópico</p> <p><b>Comentário:</b> mesalazina é superior ao placebo em todos os desfechos</p>	
Marshall, 2012 “Rectal 5-aminosalicylic acid for MAINTENANCE of remission in ulcerative colitis” (41)	RS e Meta-análise de ECR (Cochrane) 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	<p><b>Primário:</b> Manutenção da Remissão clínica, endoscópica ou histológica</p> <p><b>Mesalazina tópica Vs Placebo:</b> <b>Remissão clínica:</b> 63% vs 30% RR=2,22 (1,26-3,9) N=301 I<sup>2</sup>= 67%</p> <p><b>Remissão endoscópica:</b> 75% vs 15% RR=4,88 (1,31-18,18)</p> <p><b>Mesalazina tópica Vs Mesalazina VO</b> <b>Remissão clínica:</b> 80% vs 65% RR=1,24 (0,92-1,66) I<sup>2</sup>=0%</p> <p><b>Remissão endoscópica:</b> 80% vs 70% RR 1,14 (0,90-1,45) I<sup>2</sup> = 0%</p>	<p>Heterogeneidade</p> <p>GRADE baixo</p> <p>Diferentes definições de atividade clínica</p>	

Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Limitações
						<p>Não houve diferença quanto a eventos adversos</p> <p>Não houve diferença estatística entre diferentes doses da terapia tópica</p>	
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	<b>Primário:</b> falha em induzir remissão clínica <b>Secundário:</b> falha em induzir remissão endoscópica	<b>Falha em induzir Remissão Clínica</b> (11 ECR) 5-ASA vs. Placebo OR=0,86 (0,82-0,89); NNT=9 I <sup>2</sup> =47%  5-ASA vs. Sulfassalazina (9 ECR) OR=0,9 (0,77-1,04); I <sup>2</sup> =NSA  <b>Falha em induzir Remissão Endoscópica</b> (4 ECR) 5-ASA Vs. Placebo OR=0,77 (0,67-0,89) I <sup>2</sup> =42%	

Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Limitações
						<p><b>Falha em induzir Remissão ou melhora Endoscópica (8 ECR)</b>        5-ASA Vs.        Sulfassalazina        OR=0,82 (0,65-1,02)  <math>I^2=</math> NSA</p>	
Wang, 2016 “Oral 5-aminosalicylic acid for MAINTENANCE of remission in ulcerative colitis” (55)	RS com meta-análise de ECR (Cochrane)	Adultos com RCU em remissão clínica (critérios de True love)	Mesalazina	Placebo, Sulfassalazina e Outras formulações de 5-ASA	<p><b>Primário:</b> falha em manter remissão clínica (recidiva clínica ou endoscópica)</p> <p><b>Secundário:</b>        Falha a adesão        Presença de evento adverso        Suspensão do tratamento por evento adverso        Pacientes que deixaram estudo</p>	<p><b>Falha em manter remissão clínica (12 ECR)</b></p> <p><b>5- ASA Vs Placebo (7 ECR)</b>        41% vs 58%        RR=0,69 (0,62-0,77)  <math>I=15\%</math></p> <p><b>5-ASA Vs Sulfassalazina (8 ECR)</b>        48% vs 43%        RR=1,14 (1,03-1,27)  <math>I=17\%</math></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> <p>5-ASA VS 5-ASA</p>	

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

**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; I<sup>2</sup>: índice de heterogeneidade; I<sup>2</sup>=NS: heterogeneidade não significativa (Q de Cochran P >0,05);

OBS: Nas revisões sistemáticas da Cochrane citadas foram incluídos estudos com outras formulações 5-ASA indisponíveis 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	<b>Primário:</b> falha em manter remissão clínica ou endoscópica em 12 meses (recidiva clínica ou endoscópica)  <b>EA:</b> 8 % vs 3 % RR=2,5 (0,82-7,74) I <sup>2</sup> = 0%	7 estudos incluídos  <b>AZA vs Placebo (N=232)</b> Eficácia: 44% vs 65% RR=0,68 (054-0,86) I <sup>2</sup> =0%  EA: 8 % vs 3 % RR=2,5 (0,82-7,74) I <sup>2</sup> = 0%	Foram incluídos estudos não cegados.  Amostra pequena para avaliar EA  Comparação com 5-ASA, ciclosporina e metotrexato incluiu um estudo cada com qualidade da evidência muito baixa (GRADE)
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	<b>Indução:</b> Remissão clínica e endoscópica  <b>Manutenção:</b> Reativação clínica ou endoscópica	2 ECR com AZA  2 ECR com MTX  <b>Indução</b> AZA vs Placebo (N=130) Eficácia: RR= 0,87 (0,71-1,01)  MTX por via oral vs Placebo (N=67) Eficácia: RR= 1,29 (0,95-1,75)	Um estudo avaliou desfecho após 1 mês e outros 2 após 4 meses.  Heterogeneidade elevada entre os dois estudos do MTX

Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Limitações
						<p>Ciclosporina EV vs placebo (N=19) Eficácia: RR=0,22 (0,07- 0,67)</p> <p><b>Manutenção</b> AZA vs Placebo (N=127) Reativação: 39% vs 65% RR=0,6 (0,37- 0,95) I<sup>2</sup>= 24%</p> <p>MTX intramuscular Vs Placebo Reativação: 32% vs 36% RR=0,59 (0,04 -7,90) I<sup>2</sup>=70%</p> <p>Dados sobre Doença de Crohn não incluídos nesta Tabela</p>	
Gisbert 2009 “Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis”(58)	RS com meta-análise de ECR	Adultos com RCU em atividade ou em remissão clínica	Azatioprina ou 6-MP	Placebo ou 5-ASA	<p><b>Indução:</b> remissão clínica e endoscópica</p> <p><b>Manutenção:</b> Ausência de reativação clínica ou endoscópica</p>	<p>4 ECR: <b>Indução:</b> AZA Vs Placebo ou 5-ASA (N=169) Eficácia: RR=1,59 (0,59 -4,29)</p> <p>6 ECR: <b>Manutenção</b></p>	

Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Limitações
						<p>AZA vs Placebo ou 5-ASA (n=236)            Eficácia:            59% vs 37%            RR=2,56 (1,51 – 4,34)            I<sup>2</sup>=29%            NNT= 5</p> <p>30 Estudos não controlados            Eficácia média=65%            Eficácia em dependentes de corticocoide =71%</p>	

**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; I<sup>2</sup>: 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	<b>Primário:</b> Melhora clínica curto prazo. <b>Secundário:</b> taxa de colectomia em 3 e 12 meses.	<b>Meta-análise dos 3 ECRs</b> 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% RR=0,76 (0,51-1,14)  <b>Estudos não randomizados/ controlados</b> IFX vs Ciclosporina Resposta: 74% vs 55% RR=2,96 (2,12-4,14)  Colectomia 3º mês 24% vs 42% RR=0,53 (0,22-1,28)  Colectomia 12º mês 20% vs 36% RR=0,42 (0,22-0,83)	Incluiu estudos abertos, não randomizados e de coorte

Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Limitações
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.	<b>Primário:</b> Taxa de colectomia a curto (menos de 3 meses) e longo prazo (mais de 3 meses).	<b>Ciclosporina Vs IFX Vs “Sequencial”</b>  Colectomia 3º mês 15,6% vs 13,5% (p=0,4) vs 31,7% (p=0,009)  Colectomia 12º 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)  <b>Eventos adversos graves</b> Ciclosporina 15,4% vs Infliximabe 26% sequencial=33% (p=0,0001)	Descrito resultado do período de coleta prospectivo e com uso de ambos medicamentos (após o ano de 2005)

**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; I<sup>2</sup>: 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 nesta tabela).	Placebo	Resposta clínica, remissão clínica, cicatrização da mucosa nas semanas 6-8 e 52-54, taxa de colectomia, hospitalização pela RCU.	<b>Indução – Remissão clínica:</b> 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)  <b>Manutenção – Remissão clínica</b> ADA : RR=0,90(0,84 – 0,97) IFX : RR=0,78(0,69 – 0,88)  <b>Indução cicatrização da mucosa</b> 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)  <b>Hospitalização</b> ADA + IFX RR=0,71 (0,56 – 0,90)  <b>Colectomia</b> ADA + IFX RR0,87 (0,4 – 1,81) NS	Dados da meta-análise 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	Outro medicamento ou placebo	Primária: Remissão (Definida no estudo original)  Secundária: Melhora clínica, endoscópica ou histológica Melhora na qualidade de vida.	<b>Infliximabe Vs Placebo (N=484)</b> 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 estatística no IBDQ	

Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Observação
						OBS: 2 estudos com N = 45 e 43 não identificaram benefício do infliximabe, pela heterogeneidade foram não incluídos na meta-análise  <b>Infliximabe Vs Prednisolona</b> 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 suspensão dos corticoides 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 corticoides na semana 8.	<b>ACT 1 N= 364 ACT2 N=364 (resultado abaixo do estudo ACT1)</b>  <b>Resposta clínica sem 8</b> Placebo= 37,2% IFX 5 mg/kg = 69,4% p=0,001 IFX 10 mg/kg =61,5 % p=0,001  <b>Remissão clínica sem 8</b> Placebo=14,9% IFX 5 mg/kg = 38,8% p=0,001 IFX 10 mg/kg =32,0% p=0,001  <b>Cicatrização da mucosa sem 8</b> Placebo= 33,9% IFX 5 mg/kg = 62% p=0,001 IFX 10 mg/kg =59% p=0,00  <b>Resposta clínica sustentada (sem 8, 30 e 54)</b> Placebo= 14% IFX 5 mg/kg = 38,8% p=0,001 IFX 10 mg/kg =36,9% p=0,001	31% do ACT e 29 % do ACT2 era refratários ao corticoide

Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Observação
						<b>Remissão clínica sustentada (sem 8, 30 e 54)</b> Placebo= 6,6% IFX 5 mg/kg = 19,8% p=0,001 IFX 10 mg/kg =20,5% p=0,001	
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.	<b>Indução 160/80 vs Placebo</b> 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)  <b>Manutenção (52 semanas)</b> 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)	3 ECR N=468 nos desfechos clínicos e endoscópico  NNT não calculado
Zhang, 2016 “Efficacy and Safety of Adalimumab in Moderately to	Meta-análise de ECR	RCU moderada a grave com mais de 15 anos (escore de Mayo 6-12 e	Adalimumabe	Placebo	<b>Primário:</b> Remissão clínica na semana 8 (indução) <b>Secundário:</b> Remissão clínica	<b>160/80 + 80/40</b> <b>Indução:</b> 3 ECR N= 685 - Remissão clínica: RR=1,5 (1,08-2,09) ADA 14,45 %Vs Placebo 9,75%	Análise somando-se doses diferentes de indução

Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Observação
Severely Active Cases of Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis of Published Placebo-Controlled Trials"(71)		subescore endoscópico 2-3).			<p>semana 52 (manutenção), resposta clínica, cicatrização da mucosa, IBDQ e remissão livre de corticoide na semana 52</p> <p><b>Remissão clínica:</b> escore de Mayo <math>\leq 2</math> com escore endoscópica <math>\leq 1</math></p> <p><b>Resposta clínica:</b> Queda do escore de Mayo <math>\geq 3</math> pontos ou <math>\geq 30\%</math> do valor basal com redução subescore de sangramento retal <math>\geq 1</math></p> <p><b>Cicatrização da mucosa:</b> Subescore endoscópico de Mayo <math>\leq 2</math></p>	<p>RAR=4,69 NNT= <b>21</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Resposta clínica: RR= 1,33 (1,16-1,52) NNT=8</li> <li>- CM: RR=1,21 (1,04-1,41) NNT= 13</li> <li>- IBDQ: RR=1,23 (1,06-1,43)</li> </ul> <p><b>Manutenção:</b> 2ECR = N=425</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Remissão clínica: RR=2,38 (1,57-3,59)</li> <li>ADA= 19,7% vs Placebo 8,19%</li> <li>RAR=11,57 NNT= <b>9</b></li> <li>-Resposta clínica: RR1,69 (1,29-2,21)</li> <li>- CM: RR=1,69 (1,26-2,28) NNT=8</li> <li>- IBDQ: RR=1,73 (1,28-2,34)</li> <li>- Evento adverso: RR1,23 (1,06-1,43)</li> </ul> <p><b>160/80</b></p> <p><b>Indução:</b> 3ECR N=468</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Remissão clínica: RR=1,62 (1,15-2,29)</li> <li>ADA 14,45 % vs Placebo 9,75%</li> <li>RAR=4,69 NNT= <b>15</b></li> <li>- Resposta clínica: RR= 1,37 (1,19-1,59) NNT=7</li> <li>- CM: RR=1,27 (1,08-1,50) NNT= 11</li> </ul>	<p>160/80 e 80 /40mg</p> <p>* NNT calculados a partir dos RR descritos no artigo</p>

Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Observação
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 ou imunossupressor *Pacientes com retite foram excluídos.	Adalimumabe em duas doses de indução: 160/80 mg e 80/40 mg.	Placebo	<b>Avaliados na semana 8 (indução)</b> <b>Primário:</b> Remissão Clínica <b>Secundário:</b> Resposta clínica, CM.	<b>Remissão clínica:</b> ADA 160/80 18,5% vs Placebo 9,2% P=0,031 <b>NNT= 11</b>  <b>Resposta clínica:</b> ADA 160/80 54,6% vs Placebo 44,6% *Sem diferença estatística <b>Cicatrização da mucosa</b> ADA 160/80 46,9% vs Placebo 41,5% *Sem diferença estatística	Obs: Apresentados resultados com dose de indução de 160/80 mg
Sandborn, 2012 “Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis” ULTRA 2(68)	ECR	RCU moderada a grave (escore de Mayo 6-12 e subescore endoscópico 2-3).	Adalimumabe indução com 160/80 mg e manutenção de 40 mg a cada 2 semanas.	Placebo	<b>Primário</b> Remissão clínica sustentada na semana 8 e 52.  <b>Secundário:</b> Resposta clínica sustentada Cicatrização da mucosa sustentada.	<b>Remissão clínica sustentada ADA Vs Placebo</b> Sem 8: 16,5% vs 9,3% * NNT=14 Sem 52: 17,3% vs 8,5% * NNT=11  <b>Resposta clínica sustentada</b> Sem 8: 50,4% vs 34,6%* NNT=6 Sem 52: 30,2% vs 18,3%*NNT=8  <b>Cicatrizaçao da mucosa</b> Sem 8: 41,1% vs 31,7% * NNT=11 Sem 52: 25% vs 15,4 * NNT=11  *p<0,05  Análise de subgrupo – Remissão clínica nos pacientes com uso prévio de Anti-TNF (40% da amostra)	Paciente com resposta inadequada na semana 12 poderiam ser trocados para grupo Adalimumabe aberto. Se persistisse sem resposta, havia redução do intervalo para aplicações semanais

Autor	Delineamento	População	Intervenção	Comparador	Desfechos	Resultados	Observação
						<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sema 8: ADA 3,6% x 2,8% p=0,56</li> <li>- Semana 52 (N=13): ADA 4% x 1,2% p=0,04</li> </ul>	
Bickston, 2014 “Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis”	RS com meta-análise de ECR (Cochrane).	RCU com idade ≥18 anos, ativa ou em remissão.	Vedolizumabe	Placebo ou terapia controle	<p><b>Primário:</b> Proporção de pacientes que falharam em atingir remissão clínica e proporção de pacientes que tiveram reativação da doença.</p> <p><b>Secundário:</b> Proporção de pacientes que falharam em atingir melhora clínica, remissão endoscópica, qualidade de vida, eventos adversos, suspensão por eventos adversos e eventos adversos graves.</p>	<p><b>N=606 pacientes (4 ECR0</b></p> <p><b>VDZ Vs Placebo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Falha em induzir remissão clínica <b>RR=0,86 (0,80 – 0,91)</b></li> <li>- Falha em induzir remissão <b>RR=0,68 (0,59-0,78)</b></li> <li>- Falha em induzir remissão Endoscópica <b>RR=0,82 (0,75-0,91)</b></li> <li>- Reativação clínica <b>RR=0,67 (0,59-0,77)</b></li> <li>- Recidiva endoscópica <b>RR=0,58 (0,49- 0,68)</b></li> <li>- Eventos adversos <b>RR=0,99 (0,93-1,07)</b></li> <li>- Evento adverso grave <b>RR= 1,01 (0,72 – 1,42)</b></li> </ul>	

**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; I<sup>2</sup>: 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.

## APÊNDICE 2 - HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório Recomendação xx/2023 de nº	Atualização devido à ampliação de uso de tecnologias no SUS	Inclusão de nova apresentação de mesalazina (sachê 2g) para o tratamento de retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos. Relatório Técnico nº 801/2023 e Portaria SCTIE/MS nº 15/2023	-
Relatório Recomendação 684/2021 de nº Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 14/2021	Atualização devido à incorporação de tecnologias no SUS	Incorporar: Tofacitinibe para o tratamento de retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais - Relatório Técnico nº 631/2021 e Portaria SCTIE/MS nº 31/2021	-
Relatório Recomendação nº 514/2020 de Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 6, de 26 de março de 2020	Incorporação de tecnologias no SUS	Infliximabe e vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave. Relatório Técnico nº 480/ 2019 e Portaria SCTIE/MS nº 49, 22 de outubro de 2019.	Não incorporar: Adalimumabe e golimumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave. Relatório Técnico nº 480/ 2019 e Portaria SCTIE/MS nº 49, 22 de outubro de 2019.
Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002	Elaboração da primeira versão do Protocolo	-	-



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



DISQUE  
SAÚDE **136**