

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Retocolite Ulcerativa

Sulfasalazina, Mesalazina, Hidrocortisona, Prednisona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Ciclosporina

Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002.

1. INTRODUÇÃO

A retocolite ulcerativa é uma doença idiopática caracterizada por episódios recorrentes de inflamação que acomete predominantemente a camada mucosa do cólon¹. A doença sempre afeta o reto e também variáveis porções proximais do cólon, em geral de forma contínua, ou seja, sem áreas de mucosa normais entre as porções afetadas².

Dessa maneira, os pacientes podem ser classificados como tendo a doença limitada ao reto (proctite), proctossigmoidite (quando afeta até a porção média do sigmóide), com envolvimento do cólon descendente até o reto (colite esquerda) e envolvimento de porções proximais à flexura esplênica (pancolite)².

Muitos pacientes permanecem em remissão por longos períodos, mas a probabilidade de ausência de recidiva por 2 anos é de apenas 20%. As recidivas geralmente ocorrem na mesma região do cólon das outras agudizações².

A doença pode iniciar em qualquer idade, sendo homens e mulheres igualmente afetados. O pico de incidência parece ocorrer dos 20 aos 40 anos e muitos estudos mostram um segundo pico de incidência nos idosos¹.

A América Latina como um todo é considerada uma região de baixa prevalência da doença quando comparada com países como os EUA, Reino Unido e Austrália¹.

As manifestações clínicas mais comuns são diarreia, sangramento retal, eliminação de muco nas fezes e dor abdominal. Deve-se sempre excluir causas infecciosas. O diagnóstico é estabelecido pela avaliação da história clínica, exame das fezes, exame endoscópico e achados histopatológicos. Como o tratamento é realizado de acordo com a extensão da doença, a retossigmoidoscopia flexível é útil para definir as porções acometidas, devendo ser realizada de preferência sem preparo do intestino e evitando-se a insuflação excessiva de ar se inflamação acentuada estiver presente. A colonoscopia não é normalmente necessária na fase aguda e deve ser evitada, se possível, pois pode desencadear um quadro de megacólon tóxico¹.

A gravidade da doença é melhor avaliada pela intensidade dos sintomas e pode ser classificada pelos critérios estabelecidos por Truelove e Witts³, úteis na definição terapêutica.

As agudizações são classificadas em três categorias:

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



O tratamento compreende aminossalicilatos orais e por via retal, corticóides e imunossuppressores, e é feito de maneira a tratar a fase aguda e, após, manter a remissão, sendo o maior objetivo reduzir a sintomatologia².

O tratamento das agudizações leves a moderadas é feito basicamente com aminossalicilatos, orais e tópicos, e com corticóides. A sulfasalazina mostrou-se eficaz no tratamento da retocolite ulcerativa leve a moderada em ensaio clínico randomizado da década de 60⁴. Metanálises dos ensaios clínicos que usaram mesalazina na retocolite ulcerativa ativa mostraram igual eficácia da sulfasalazina e da mesalazina e superioridade em relação ao placebo⁵⁻⁶. A terapia tópica, com supositórios de mesalazina na proctite e enema de mesalazina para a proctossigmoidite, foi reavaliada em duas metanálises que mostraram que a terapia tópica é superior à oral na doença distal⁷⁻⁸. Enemas de corticóide também são superiores ao placebo na doença leve a moderada, embora sejam menos eficazes que a terapia tópica com mesalazina^{8,9}. Os pacientes refratários aos aminossalicilatos ou aqueles com doença moderada podem alternativamente usar prednisona na dose de 40 mg/dia, por via oral¹⁰. Sugere-se o tratamento empírico de estrogilóides antes do início do tratamento com prednisona. Os pacientes que não respondem completamente ou que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência podem beneficiar-se do uso de azatioprina¹⁰⁻¹¹.

Pacientes com doença ativa grave ou refratários à terapia oral devem ser tratados em ambiente hospitalar por equipe clínico-cirúrgica treinada e devem utilizar corticóide intravenoso^{1,3,10}. Os que tiverem piora e não melhorarem em poucos dias devem ser considerados para colectomia de urgência ou uso de ciclosporina intravenosa em centro com experiência no seu emprego^{10,12,13}.

Pacientes com um episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção. Nos demais casos, após a melhora da fase aguda, deve ser iniciada a terapia para prevenção de recorrências. Em metanálise¹⁴ dos ensaios clínicos que utilizaram mesalazina para manutenção da remissão em retocolite ulcerativa, concluiu-se que a mesalazina por via oral é superior ao placebo, mas inferior à sulfasalazina por via oral. Os pacientes com proctite ou proctossigmoidite podem alternativamente ser mantidos em remissão com supositórios de mesalazina¹⁵.

Apesar de ser uma doença mais prevalente nos não fumantes, não se deve encorajar os pacientes a iniciarem a fumar. Também não existem evidências conclusivas de que o uso de adesivos de nicotina possa ser útil no manejo desta doença.

2. CLASSIFICAÇÃO CID 10

K51.- Colite Ulcerativa

3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos pacientes com retocolite ulcerativa em uma das situações abaixo:

- a) com doença intestinal ativa;
- b) em remissão clínica.

4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não deverão ser incluídos os pacientes em uma das situações abaixo:

- a) menos de 12 anos de idade;
- b) contra-indicação ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo;
- c) discordância dos termos do Consentimento Informado.

5. TRATAMENTO E ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

5.1. Tratamento da Proctite e Proctossigmoidite Leve a Moderada

Pacientes com proctite leve a moderada devem ser tratados com um supositório de mesalazina de 1 g por dia⁷ durante a fase aguda. Pacientes com proctossigmoidite devem ser tratados com enemas de mesalazina de 1 g/dia. Os pacientes intolerantes ou que não tiverem condições de aderir à terapia por via retal podem alternativamente ser tratados como preconizado para a pancolite. Obtida a remissão dos sintomas, os pacientes deverão ser manejados de acordo com o item 5.4 Manutenção da remissão clínica.

5.2. Tratamento da Colite Esquerda e da Pancolite Leve a Moderada

Inicia-se com sulfasalazina 500 mg/dia, por via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a

Durante o uso de mesalazina, recomenda-se dosagens antes do tratamento e, após, periodicamente, de uréia, creatinina e exame qualitativo de urina²¹, pois pacientes com insuficiência renal têm maiores chances de desenvolver nefrite intersticial e síndrome nefrótica. Valores de ALT, AST, bilirrubinas e fosfatase alcalina podem elevar-se durante o tratamento, mas usualmente normalizam mesmo com a continuidade da terapia²¹. A incidência de hepatite é rara²¹.

Para pacientes em uso de corticóides, recomendam-se dosagens de potássio e sódio séricos e glicemia de jejum²¹. Para pacientes em uso de corticóides por períodos superiores a 6 semanas, recomenda-se avaliação oftalmológica²¹.

A azatioprina pode acarretar leucopenia e/ou trombocitopenia severas. Hemograma completo deve ser realizado semanalmente no primeiro mês, quinzenalmente no segundo e terceiro meses e, após, mensalmente¹⁹. Também se sugerem hemogramas se houver mudança na dosagem. Aparentemente não há relação da neutropenia com o efeito benéfico do tratamento, e a dose de azatioprina não deve ser aumentada intencionalmente para reduzir a contagem de leucócitos^{19,22}. Também deve ser realizado controle de testes hepáticos, na mesma periodicidade dos hemogramas nos primeiros 6 meses e, depois, trimestralmente.

A ciclosporina deve ter a dose ajustada conforme seus níveis séricos, que, após, devem ser monitorizados regularmente. A ciclosporina é nefrotóxica, principalmente em idosos e em usuários de outras drogas nefrotóxicas, e também tem efeito hipertensivo. Dosagens de creatinina e monitorização da pressão arterial devem ser feitos antes do tratamento em pelo menos 2 ocasiões e, após o início do tratamento, a cada 15 dias durante os primeiros 3 meses de uso e, a seguir, mensalmente se o paciente estiver estável¹⁹. Nessas ocasiões também devem ser realizados hemograma, dosagens de ácido úrico, potássio, lipídios e magnésio. A ciclosporina deve ser reduzida de 25-50% se houver alteração relevante em algum desses valores em relação aos níveis pré-tratamento. Se a redução não for efetiva ou a alteração for grave, a ciclosporina deve ser suspensa¹⁹.

9. BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

10. CONSENTIMENTO INFORMADO

É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura de Termo de Consentimento Informado.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jewell DP. Ulcerative colitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. 6th edition. Philadelphia, WB Saunders Co. 1998.
2. Ghosh S, Shand A, Ferguson A. Ulcerative colitis. *BMJ* 2000;320:1119-23.
3. Truelove SC, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis: Final report of a therapeutic trial. *BMJ* 1955;2:1041.
4. Dick AP, Grayson MJ, Carpenter RG, Petrie A. Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1964;5:437-42.
5. Sutherland L, May G, Shaffer EA. Sulphasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *American College of Physicians* 1993;118:540-49.
6. Sutherland L, Roth D, Beck P. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
7. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicilate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:293-300.
8. 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;5:1263-76.
9. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40:775-81.
10. Kornbluth A, Sachar D. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. *Am J Gastroenterol* 1997;92:204-11.
11. Adler DJ, Burton K. The Therapeutic Efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:717-22.



- sulfasalazina: 50-75 mg/kg por dia, divididos em 2 a 4 tomadas;
- mesalazina: 30-50 mg/kg por dia, divididos em 3 a 4 tomadas;
- prednisona: 1-2 mg/kg por dia (dose inicial) divididos em 1 ou 2 doses;
- azatioprina: 2-2,5 mg/kg por dia, dose única diária;
- 6-mercaptopurina: 1-1,5 mg/kg por dia, dose única diária;
- ciclosporina: 4-6 mg/dia, infusão contínua ou em 2 tomadas diárias.

6.2. Mulheres Grávidas e Nutrizes

A sulfasalazina interfere com o metabolismo normal do ácido fólico, que deve ser suplementado no período pré-concepção. A taxa de malformações com seu uso é quase igual à da população em geral¹⁸. Deve ser utilizada com cautela em pacientes amamentando¹⁹.

A mesalazina é considerada segura durante a gestação e pode ser uma alternativa para pacientes em uso de sulfasalazina que estejam planejando gestar. Aconselha-se cautela no seu emprego durante a gestação¹⁹.

Os corticóides podem ser usados durante a gestação para controle de doença ativa, parecendo razoável utilizar aqueles mais metabolizados pela placenta, como a prednisona¹⁸.

Não há estudos definitivos sobre a segurança da azatioprina durante a gestação, contudo a maioria dos estudos parece demonstrar que ela é segura¹⁸. Dúvidas quanto a sua segurança existem também para os usuários homens que estejam planejando ter filhos. O risco deve ser pesado contra a importância de sua manutenção. A medicação deve ser suspensa pelo menos 3 meses antes da concepção nos pacientes (homens e mulheres) que decidirem não se submeter ao risco teratogênico. Pacientes que estejam usando azatioprina não devem amamentar¹⁹.

A ciclosporina tem, provavelmente, o mesmo nível de segurança da azatioprina, e sua relação risco-benefício parece ser favorável ao seu uso em pacientes com colite grave refratária ao corticóide como meio de evitar cirurgias de urgência¹⁸. Seus níveis séricos devem ser cuidadosamente monitorizados, pois, em níveis elevados, associa-se ao desenvolvimento de dano tubular renal nos conceitos em experimentos animais¹⁸. Pacientes que estiverem utilizando ciclosporina não devem amamentar¹⁹.

6.3. Pacientes com Bolsa Ileal

Pacientes com bolsa ileal e que estejam sintomáticos devem ser encaminhados a Centros de Referência no tratamento da retocolite ulcerativa.

6.4. Pacientes com Manifestações Extra-Intestinais Significativas

Pacientes com pioderma gangrenoso, fosfatase alcalina elevada, icterícia ou qualquer outro sinal de colestase devem ser encaminhados a Centros de Referência no tratamento da retocolite ulcerativa.

7. APRESENTAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

- sulfasalazina: comprimidos de 500 e 800 mg
- mesalazina: comprimidos de 400, 500 e 800 mg; supositórios de 250, 500 e 1000 mg; enemas de 1 e 3 g
- hidrocortisona: frasco-ampola de 100, 300, 500 e 1000 mg
- prednisona: comprimidos de 5, 20 e 50 mg
- azatioprina: comprimidos de 50 mg
- 6-mercaptopurina: 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

8. EVOLUÇÃO E ACOMPANHAMENTO

Não há indicação do acompanhamento da atividade da doença por métodos endoscópicos, pois a melhora endoscópica não é o objetivo primário do tratamento. Os pacientes devem evitar o uso de antiinflamatórios não-esteróides, que podem agravar as manifestações da retocolite ulcerativa²⁰.

Antes do início da sulfasalazina, deve-se realizar hemograma, testes hepáticos, creatinina e exame qualitativo de urina. Estes exames devem ser repetidos a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses, após, mensalmente no segundo e terceiro meses e, a seguir, trimestralmente ou quando clinicamente indicado¹⁹.

tolerância do paciente, para atingir 2 g de 12 em 12 horas (dose diária total de 4 g). Os pacientes que desenvolverem reações alérgicas, discrasias sangüíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave ao uso da sulfasalazina podem utilizar mesalazina na dose de 800 mg de 6 em 6 horas por via oral. Após melhora, as doses devem ser reduzidas: sulfasalazina, reduzir para 1 g de 12 em 12 h; mesalazina, reduzir para 800 mg de 12 em 12 h.

Nos casos moderados, alternativamente, pode ser usada prednisona na dose de 40 mg por dia, por via oral, sendo que, após a melhora, esta dose deve ser reduzida 5-10 mg por semana até 20 mg por dia, reduzindo-se então 5 mg por semana até 5 mg por dia e, após, reduzindo-se 2,5 mg por semana até a retirada completa. Em casos que responderem apenas parcialmente à prednisona, ou em que não se consiga reduzir a dose do corticóide sem recaídas, deve-se iniciar o uso de azatioprina 2-2,5 mg/kg/dia ou 6-mercaptopurina 1-1,5 mg/kg/dia. Casos refratários a essa terapia devem ser tratados como sendo doença grave.

5.3. Tratamento da Doença Grave

Os pacientes com doença leve a moderada que não responderem às medidas preconizadas acima, da mesma forma que os pacientes com doença grave, devem ser tratados em ambiente hospitalar com hidrocortisona 100 mg IV de 8 em 8 h por 7 a 10 dias¹⁰.

Se não houver melhora, esses pacientes devem ser tratados com ciclosporina IV em centros especializados com seu uso ou com colectomia de urgência. Deve-se evitar o uso narcóticos ou de medicações com efeito anticolinérgico. Havendo melhora, a hidrocortisona deve ser substituída por prednisona, sendo então seguido o tratamento preconizado para pancolite leve a moderada.

5.4. Manutenção da Remissão Clínica

Pacientes que tenham tido um episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção. Os demais devem fazer terapia de manutenção por via oral^{1,10}.

Inicia-se com sulfasalazina 500 mg por dia, por via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente, para atingir 1 g de 12 em 12 horas (dose diária total de 2 g).

Em casos que desenvolvam reações alérgicas, discrasias sangüíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave ao uso da sulfasalazina pode-se utilizar mesalazina na dose de 800 mg de 12 em 12 horas, por via oral.

Para pacientes que tiverem mais de duas agudizações em um ano ou que não consigam reduzir a dose de corticóide sem nova recidiva pode-se iniciar azatioprina 2-2,5 mg/kg/dia ou 6-mercaptopurina 1-1,5 mg/kg/dia. Para pacientes que necessitam do uso continuado de azatioprina/6-mercaptopurina por longos períodos deve ser considerada a possibilidade de se realizar colectomia, como forma de evitar as complicações do uso continuado¹⁰.

Em pacientes com proctite ou proctossigmoidite, alternativamente aos aminossalicilatos por via oral, pode ser feita terapia de manutenção com um supositório de liberação lenta de mesalazina 1g 3 vezes por semana^{8,10,15,16}. Pacientes que tiverem agudização em uso de supositórios 3 vezes por semana devem passar a usá-los diariamente¹⁶.

6. SITUAÇÕES ESPECIAIS

6.1. Pacientes Pediátricos

Existem poucos estudos controlados que avaliem o tratamento da retocolite ulcerativa em crianças. O tratamento em pacientes com menos de 12 anos deve ser realizado em centros de referência estabelecidos pelo Gestor Estadual, e qualquer tratamento que difira das linhas gerais deste Protocolo deve ter aval e justificativa de dois especialistas. Deve-se evitar o uso prolongado de corticóides, devendo-se sempre tentar o seu emprego em dias alternados para minimizar o retardo de crescimento induzido por esses medicamentos. Levando-se em conta essas ressalvas e o ajuste das doses pelo peso, o tratamento deve seguir os mesmos princípios do tratamento dos adultos. As doses máximas são as mesmas para adultos em cada situação clínica. Recomendam-se as seguintes doses¹⁷:



12. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt Irwin, Bauer Joel, Galler Greg, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *NEJM* 1994;330:1841-45.
13. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Acker FV, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-29.
14. Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for the maintenance of remission in ulcerative colitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Issue 1,2002. Oxford: Update Software.
15. D'Arienzo A, Panarese A, D'Armiento FP, Lancia C, Quattrone P, Giannattasio F, et al. 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;85:1079-82.
16. Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud J-C. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomized double blind placebo controlled multicenter study. *Gut* 1998;42:195-99.
17. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:445-58.
18. Katz JA, Pore G. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Inflammatory Bowel Diseases* 2001;7:146-57.
19. PDR - Physician's Desk Reference, 55th edition, Medical Economics Company. 2001.
20. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1949-54.
21. Drug Information for the Health Care Professional. 21th edition, Micromedex – Thompson Health Care. 2001.
22. Campbell S, Ghosh S, Is neutropenia required for effective maintenance of remission during azathioprine therapy in inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol* 2001;13:1073-76.