



CURSO DE MEDICINA

LEONARDO RICCIO TEIXEIRA CEITA

**EFICÁCIA DA TERAPIA MEDICAMENTOSA COM TOFACITINIB EM
PACIENTES PORTADORES DE RETOCOLITE ULCERATIVA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR - BA

2024

LEONARDO RICCIO TEIXEIRA CEITA

**EFICÁCIA DA TERAPIA MEDICAMENTOSA COM TOFACITINIB EM
PACIENTES PORTADORES DE RETOCOLITE ULCERATIVA: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Graduação em Medicina da Escola
Bahiana de Medicina e Saúde Pública como
requisito parcial para aprovação no 4º ano do curso
de Medicina.

Orientador(a): Thomaz Sampaio Passos

SALVADOR

2024

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por todas as bênçãos que me permite viver todos estes anos. Aos meus pais, por sempre se desdobrarem para que meu sonho se torne realidade. À minha irmã Larissa Ceita, minha maior inspiração na vida. À Ananda Sales, que está do meu lado todos estes anos. Ao meu orientador, Dr. Thomaz Sampaio Passos, que tanto me ensinou, com disponibilidade e vontade de ajudar inenarráveis. Aos meus amigos de toda a faculdade, principalmente Felipe Santos Marimpietri, com uma incrível paciência para sanar todos meus questionamentos.

RESUMO

Introdução: A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal que se caracteriza por uma alteração dos hábitos intestinais, com mudança da consistência e frequência das fezes, podendo estar associada a presença de outras sintomatologias e manifestações extraintestinais. O Tofacitinib é uma droga que inibe seletivamente a enzima janus kinases 1 (JAK1), que atualmente mostra potencial eficácia no tratamento da RCU em pacientes adultos com doença moderada à grave. **Objetivos:** Avaliar a eficácia do Tofacitinib no tratamento da Retocolite Ulcerativa tanto para indução quanto manutenção da remissão clínica. **Metodologia:** Trata-se de uma Revisão Sistemática com pesquisa feita nas bases de dados PubMed e Cochrane Library, abrangendo estudos observacionais de corte retrospectivo e ensaios clínicos randomizados. Para dimensionamento da eficácia, foi definido, como eficaz, um Escore Parcial/Total de Mayo ≤ 2 , com uso de 10mg/12h de Tofacitinib. **Resultados:** A busca inicial encontrou 269 trabalhos, dos quais 7 foram mantidos após aplicação de critérios de inclusão e exclusão. As Coortes Retrospectivas tiveram um total de 314 pacientes, com indução e manutenção da remissão com terapia medicamentosa eficaz variando, respectivamente entre 20 e 37,8%, e 19,4 a 45%. Nos ensaios clínicos randomizados houve a avaliação de 1435 pacientes, com indução e manutenção da remissão com terapia medicamentosa eficaz variando, respectivamente entre 16,8 a 48% e 40,6%. **Conclusão:** Os resultados indicam uma variação importante nos efeitos terapêuticos, com uma prevalência significativa de efeito positivo para eficácia do Tofacitinib.

Palavras-chave: Retocolite Ulcerativa; Tofacitinib; Eficácia

ABSTRACT

Introduction: Ulcerative Colitis (UC) is an inflammatory bowel disease characterized by changes in bowel habits, including altered stool consistency and frequency, which may be associated with other symptoms and extraintestinal manifestations. Tofacitinib is a drug that selectively inhibits the Janus kinase 1 (JAK1) enzyme, currently showing potential efficacy in the treatment of UC in adult patients with moderate to severe disease. **Objectives:** Evaluate the efficacy of Tofacitinib in the treatment of Ulcerative Colitis for both induction and maintenance of clinical remission. **Methodology:** This is a Systematic Review with research conducted in the PubMed and Cochrane Library databases, covering retrospective cohort observational studies and randomized clinical trials. To measure efficacy, a Total/Partial Mayo Score ≤ 2 was defined as effective, with the use of 10mg/12h of Tofacitinib. **Results:** A total of 269 studies were found, with 7 remaining for thorough analysis. The retrospective cohorts included a total of 314 patients, with induction and maintenance of remission with effective drug therapy varying, respectively, from 20 to 37.8%, and 19.4 to 45%. In the randomized clinical trials, 1435 patients were evaluated, with induction and maintenance of remission with effective drug therapy varying, respectively, from 16.8 to 48% and 40.6%. **Conclusion:** The results indicate a significant variation in therapeutic effects, with a notable prevalence of positive effects on the efficacy of Tofacitinib.

Keywords: Ulcerative Colitis; Tofacitinib; Efficacy

LISTA DE ABREVIATÖES

DII – Doenças Inflammatorys Intestinais

EPM – Escore Parcial de Mayo

ETM – Escore Total de Mayo

HR – *Hazard Ratio*

IC95 – Intervalo de Confiança 95%

OR – *Odds Ratio*

PCR – Proteína C-Reativa

RCU – Retocolite Ulcerativa

VHS – Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	3
2	OBJETIVOS	6
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	7
4	METODOLOGIA	16
5	RESULTADOS.....	18
6	DISCUSSÃO	25
7	CONCLUSÃO	27
	REFERÊNCIAS.....	28
	APÊNDICES.....	33
	ANEXOS	36

1 INTRODUÇÃO

A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal que se caracteriza por uma alteração dos hábitos intestinais, com mudança da consistência e frequência das fezes, podendo estar associada a presença de outras sintomatologias¹. Estas manifestações podem ser mais focais na localização da lesão, com a ocorrência de tenesmo, diarreia com presença de sangue ou muco e constipação. Há a possibilidade de sinais sistêmicos associados, desde febre, perda de peso, fadiga, e até anemia secundária².

Além disso, como a RCU está limitada à mucosa e submucosa, a destruição destas camadas aumenta a permeabilidade para agressão epitelial por organismos patogênicos, estimulando a resposta imune inata e, posteriormente, a resposta adaptativa³. Outrossim, há também na RCU, um desbalanço entre as células T reguladoras e T efetores, principalmente com aumento da concentração das células Th2 (*T helper*). Por conseguinte, um fomento para produção de interleucinas-13, promove, no substrato em que estão presentes, a indução à apoptose das células epiteliais, além da mediação de citocinas pró inflamatórias para o sítio da lesão, que contribui ainda mais para o aumento da cascata de inflamação⁴.

A RCU também está associada às manifestações extraintestinais, deficiências de vitaminas e minerais, além de sarcopenia e anorexia. Somando a isto, além da alteração fisiopatológica intestinal, as doenças inflamatórias intestinais (DII) estão associadas com a diminuição da qualidade de vida, aumento da comorbidade psicológica e, por demanda, aumento dos custos operacionais de saúde na maquinaria médica estatal⁵.

A incidência da RCU varia ao redor do mundo. Atingindo cerca de 8.8 – 23.1 por 100.000 habitantes na América do Norte, 0,6 – 24.3 na Europa e 7.3 – 17.4 da Oceania³. Há um maior acometimento da doença em homens³. De acordo com Mahid *et al.* (2006)⁶, existem evidências que o consumo de cigarro provoca acentuada mudança da rede de pequenos vasos sanguíneos, resultando na redução do fornecimento do sangue local, o aumento de processos inflamatórios em cascata e a geração significativa de estresse oxidativo. Este autor também

considera a hipótese da relação da ocorrência da morbidade com as mudanças dos fatores ambientais⁶.

A RCU apresenta uma ampla gama de cursos clínicos entre os diferentes indivíduos. Isso significa que os sintomas e a gravidade da doença podem variar desde um estado de inatividade até o agravamento que pode, em alguns casos, exigir a remoção cirúrgica do cólon, com um consequente aumento progressivo do risco de morbidade e mortalidade¹. Steele e colaboradores. (2021)⁷ traz outra observação importante sobre a natureza da RCU é a sua semelhança com outras doenças inflamatórias intestinais, tanto em termos anatômicos quanto clínicos. Isso pode tornar difícil ou até impossível, em alguns casos, estabelecer um diagnóstico preciso que haja a possibilidade de distinção sobre qual DII está afetando o paciente⁷.

A conduta cirúrgica geralmente é reservada para pacientes graves, com alto risco de complicações futuras e que não tenham respondido adequadamente ao tratamento medicamentoso^{8,9}. Atualmente, o tratamento clínico leva em consideração diversos fatores, como idade, extensão da doença, gravidade do acometimento, riscos de efeitos colaterais e intensidade dos sintomas⁹.

Nesta perspectiva, o tofacitinib vem sendo utilizado alternativamente para o tratamento de RCU moderada à grave, em pacientes refratários à uso de outros medicamentos.^{7,9,10} O seu uso foi inicialmente feito para pacientes que são portadores de artrite reumatoide moderada à grave, que tenham sido submetidos a tratamentos refratários, com perda significativa da qualidade de vida, com muitos sintomas. Estudos recentes, como o OCTAVE 3¹¹, evidenciou a sua eficácia inicial tanto para a indução, quanto para a manutenção da remissão em outro caso de doença autoimune, a RCU. A sua ação implica em uma diminuição intrínseca da cascata inflamatória¹¹. Adicionalmente, o tofacitinib age tanto na indução da remissão dos sintomas, que é definida como a capacidade do tratamento de atingir a remissão clínica da doença, como na manutenção da remissão, que é definida como a capacidade da terapia em manter o estado de remissão clínica do paciente⁹.

O referido fármaco foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) e pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)⁹.

Diante do exposto, persistem lacunas na literatura que permitam a avaliação da eficácia medicamentosa do tofacitinib, para que além da aprovação, em diretrizes internacionais, da sua utilização haja um maior nível comprobatório científico da eficácia desta droga^{8,12,13}. O presente estudo pretende contribuir para o desenvolvimento do conhecimento acerca dessa nova alternativa terapêutica na abordagem da RCU, revisando sistematicamente os estudos que possam comprovar a eficácia do tofacitinib. Os achados podem possibilitar a melhoria da qualidade da assistência aos portadores desta morbidade na identificação de uma alternativa que se constitua em uma melhor opção tanto em termos clínicos quanto econômicos.

2 OBJETIVOS

- Avaliar a eficácia do Tofacitinib no tratamento da Retocolite Ulcerativa tanto para indução quanto manutenção da remissão clínica.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Retocolite Ulcerativa

3.1.1 Epidemiologia

Estudos baseados em análises populacionais já demonstraram que a genética pode aumentar o risco de acometimento entre 8 à 10 vezes em relação aos padrões habituais⁶. Outro fator que demonstra ainda crescimento das hipóteses e construção de estudos de base trata da influência da epigenética e relação das mudanças ambientais formação do genoma e a sua caracterização com a alteração do prognóstico, progressão e patogênese das DII¹⁴. De maneira semelhante, as DII normalmente estão relacionadas à associação de desordens em múltiplos genes, em que vários fatores de distúrbios nos locos de genes podem influenciam em uma cascata positiva para aumento do risco geral da doença¹⁴

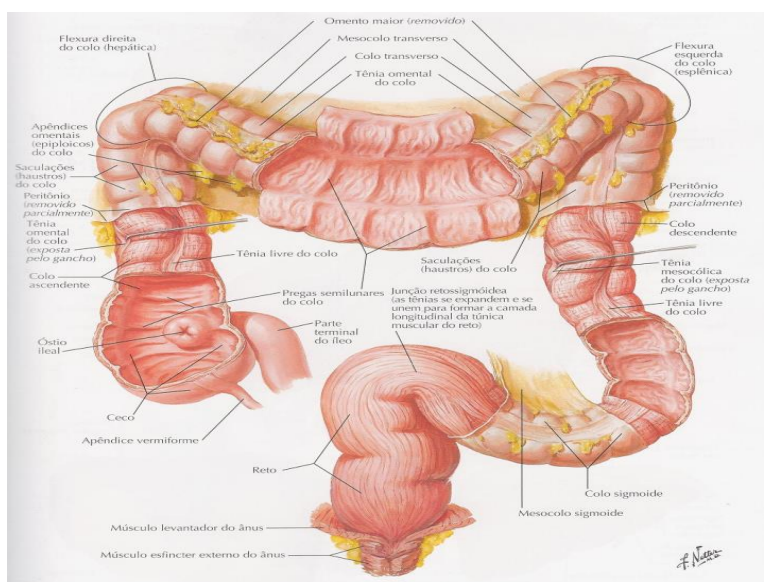
A incidência da RCU varia ao redor do mundo. Atingindo cerca de 8.8 – 23.1 por 100.000 habitantes na América do Norte, 0,6 – 24.3 na Europa e 7.3 – 17.4 da Oceania³. Há uma maior prevalência da doença em homens. Há também grande hipótese da sua relação com as mudanças dos fatores ambientais. É evidente que o consumo de cigarro provoca uma notável mudança da rede de pequenos vasos sanguíneos, resultando na redução do fornecimento do sangue local, o aumento de processos inflamatórios em cascata e a geração significativa de estresse oxidativo⁶.

3.1.2 Etiologia

O local de acometimento da RCU se dá unicamente na porção do Intestino Grosso. Este se abrange cerca de 1,5m de comprimento, estendendo-se desde o ceco até o canal anal, incluindo segmentos como: Ceco – caracterizado como uma bolsa que está conectada ao colo ascendente e ao íleo terminal, estendendo-se abaixo da junção ileocecal, sem a presença de uma suspensão por mesentério¹⁵. Apêndice Vermiforme – É um tubo muscular estreito de comprimento variável (6 a 10 cm), com presença de diversos nódulos linfáticos, sendo suspenso pelo mesoapêndice. Colo ascendente - É um seguimento

retroperitoneal secundário que ascende sobre a fossa ilíaca direita para alcançar o fígado, onde se curva na flexura hepática do cólon¹⁵. Colo transversal – Suspenso pelo mesocolo transversal, corre transversalmente do hipocôndrio direito em direção ao esquerdo, onde se curva para formar a flexura esquerda do cólon¹⁵. Colo descendente – É um seguimento retroperitoneal secundário e desde ao longo da fossa ilíaca esquerda para se unir ao colo sigmoide na fossa pélvica esquerda. Colo sigmoide – É suspenso pelo mesocolo sigmoide, e forma uma alça variável de intestino, que corre medialmente para se unir ao reto na pelve. Reto e Canal Anal – 2/3 superiores são retroperitoneais e estendem-se da porção média do sacro até o ânus¹⁵. (figura 1)

Figura 1 – Segmentos do intestino grosso



Fonte: Netter. Atlas de anatomia humana. 5 ed°, 2011.

Ainda assim, algumas características intrínsecas são particulares do intestino grosso, servindo de meios para obtenção de uma função completa entre reabsorção e condução do bolo alimentar até a porção final do ânus. Assim, ténias do colo; saculações, apêndices, aumento do diâmetro luminal são algumas destas das quais têm meios específicos de atuação¹⁵. De tal maneira, a disfunção das funções homeostáticas de todos os sistemas envolvidos no funcionamento fisiológico pode gerar danos fisiopatológicos ao trato

gastrointestinal. Mais especificamente, doenças que afetem o TGI de maneira a causar lesões no epitélio e que se apresentem com características autoimunes são denominadas Doenças Inflamatórias Intestinais.

Diferentemente da Doença de Crohn, a Retocolite Ulcerativa é caracterizada por uma inflamação recorrente limitada ao seguimento do cólon, reto e região anal, com maior prevalência de início no reto⁴. Está intimamente associada a uma exacerbação inflamatória autoimune, muitas vezes caracterizada por uma hiper-reatividade do próprio organismo contra a microbiota natural do trato gastrointestinal, principalmente em indivíduos geneticamente predispostos³.

Somando-se a isto, também há fatores externos que podem influenciar na construção complexa desta doença autoimune. A urbanização e industrialização estão intimamente associadas a fatores múltiplos, como a mudança de estilo de vida, dieta, tabagismo, poluição e acesso de indivíduos à serviços de saúde de qualidade. Não há uma concretização dos mecanismos que relacionem a causa entre o tabagismo e a maior propensão as DII, mas nota-se que o cigarro causa uma notável alteração da microvasculatura, diminuindo a perfusão local, aumentando a cascata de inflamação e causando grande estresse oxidativo que concomitantemente gera um maior nível de proliferação de células inflamatórias no tecido exposto^{6,16}. De tal maneira, desde 1980, já há uma ampla integração de conhecimentos em estudos que sintetizam o aumento de risco para doença de Crohn, entretanto, de forma contrafactual, torna-se aceito na comunidade científica, que tabagistas ativos certo tem fator protetor contra a RCU, já demonstrada em uma meta análise de 13 artigos a qual reportou uma menor incidência de RCU em relação a grupos controle⁶.

Outro fator preponderante com forte associação no desenvolvimento de DII, principalmente a RCU, é a alteração da microbiota natural do trato gastrointestinal dos portadores da condição, em que se observa uma clara diferença entre os grupos, com menos riqueza e diversidade de microorganismos e abundância de outros patógenos. Por exemplo, há um grande aumento de membros das Enterobactérias e *Escherichia coli* e comumente diminuição de *Feacalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus* e *Oscillibacter*¹⁷.

Na microbiologia e histologia, compreende-se que o epitélio da mucosa colônica é revestida por uma fina camada de mucina, que protege a mucosa contra a entrada e possíveis patógenos que possam desencadear a resposta inflamatória⁴. Desta forma, como a RCU está limitada à mucosa e submucosa, a destruição desta camada aumenta a permeabilidade para agressão epitelial por organismos patogênicos, estimulando a resposta imune inata e, posteriormente, a resposta adaptativa³. Outrossim, há também na RCU, um desbalanço entre as células T reguladoras e T efetores, principalmente com aumento da concentração das células Th2 (*T helper*). Por conseguinte, um fomento para produção de interleucinas-13, promove, no substrato em que estão presentes, a indução à apoptose das células epiteliais, além da mediação de citocinas pró inflamatórias para o sítio da lesão, que contribui ainda mais para o aumento da cascata de inflamação⁴.

3.1.3 Apresentação clínica

De forma geral, as doenças inflamatórias intestinais (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa) são caracterizadas por dor ou desconforto abdominal crônico, associadas a uma alteração da consistência e frequência das fezes, além de sintomas que não envolvem necessariamente o cólon, como dispepsia, pirose e náuseas^{18,19}.

A RCU tem um curso variável entre os amplos indivíduos, de tal maneira em que o acometimento clínico da doença pode variar desde uma condição quiescente até a propagação e uma possível necessidade de colectomia, com aumento crescente da morbimortalidade¹. A intensidade do quadro clínico correlaciona-se diretamente com a extensão da doença. Em indivíduos com Proctite, geralmente se trata de casos leves. Normalmente há ocorrência e diarreia (80%), porém, não extinguindo casos de constipação. Há uma menor incidência de queixas a respeito de manifestações extraintestinais, e os pacientes tendem a ter uma dor abdominal em cólica, que precede as evacuações, mas não necessariamente é aliviada completamente após evacuar⁷. Também há a queixa de urgência, dor anorretal e incontinência fecal. Já os indivíduos portadores de RCU e pancolite são classificados geralmente com

as formas moderadas e graves da doença. Sintomas sistêmicos já se tornam mais frequentes, como a astenia, febre, perda de peso e anorexia. Além disso, as evacuações são diarreicas, com presença de muco, pus, sangue e tenesmo, além da dor abdominal difusa e mais intensa. Ainda mais, formas muito graves podem ocorrer nestes casos, como o megacólon tóxico e perfuração colônica²⁰.

Outras sintomatologias e manifestações podem ocorrer não necessariamente nos focos inflamatórios do trato gastrointestinal, também sendo nomeados como conjunto de manifestações extraintestinais. Ainda há uma rasa ideia da construção fisiopatológica por trás das causas das manifestações extraintestinais, sendo provavelmente relacionada a questões genéticas e diminuição da imunidade adaptativa do indivíduo acometido. Tais conjuntos estão associados ao acometimento de outros órgãos em 1/3 a 1/2 de todos os pacientes portadores de DII²¹.

3.1.4 Diagnóstico e prognóstico

Para melhor organizar os graus de acometimento, otimizar as condutas terapêuticas e definir prognósticos, grandes classificações foram feitas a fim de padronizar estas características.

A classificação de Montreal para a Retocolite ulcerativa²⁰ gradua dois aspectos.

1 – Extensão: baseado na anatomia, divide-se em: *E1 (Ulcerative proctitis)*, em que há o envolvimento limitado do reto. *E2 (Left sided UC)*, em que há o envolvimento limitado desde o reto até a flexura esplênica. *E3 (Pancolitis)*, em que o envolvimento acima da flexura esplênica do cólon (apêndice - tabela 6).

2 – Severidade: a análise de parâmetros clínicos destaca: *S0* – caracterizado por remissão clínica, assintomático; *S1* – caracterizado por leve RCU, associado a 4 ou menos evacuações por dia (com ou sem sangue), sem a presença de sintomas sistêmicos e marcadores inflamatórios; *S2* – caracterizado como Moderada RCU; apresentando mais de 4 evacuações por dia, com mínimos sinais de toxicidade sistêmica; *S3* – caracterizada por Grave

RCU; associada a pelo menos 6 evacuações com presença de sangue por dia, com frequência cardíaca de ao menos 90 batimentos por minuto, temperatura corpórea mínima de 37,5°C, hemoglobina menor do que 15g/100 mL, e velocidade de hemossedimentação mínima de 30mm/h. (apêndice – tabela 7)

Outra grande classificação para análise de gravidade utilizada pela nova diretriz brasileira de Doenças Inflamatórias Intestinais⁹ é a escala de *Truelove & Witts*²² (apêndice – tabela 8). Esta classifica a RCU grave em indivíduos que tenham seis ou mais evacuações com sangue por dia somadas a, pelo menos, uma das seguintes alterações: febre (temperatura axilar > 37,5°C); taquicardia {Frequência Cardíaca (FC) > 100 bpm}; anemia (hemoglobina < 10 g/10 dL); velocidade de hemossedimentação {Velocidade de Hemossedimentação (VHS) > 30mm/h}; albumina < 3,5 g/dL). Outrossim, ainda há a avaliação da classificação da forma fulminante da RCU, sendo caracterizada por: >10 evacuações sanguinolentas diárias, febre, taquicardia, necessidade de transfusão sanguínea, provas de atividade inflamatória bastante alteradas {VHS > 30mm/h e Proteína C Reativa (PCR) > 30mg/L}, com ou sem megacólon tóxico ou perfuração intestinal. Como tendência mundial, há uma diminuição da utilização da terminologia “RCU fulminante), uma vez que esta foi utilizada há mais de 50 anos atrás em consensos para definir formas de RCU grave que levavam a mortalidade de pacientes em 1 ano. Hoje se torna preferível a utilização somente de “RCU grave”²².

Outro sistema de pontuação utilizado para classificação dos níveis inflamatórios ativos da doença é o Escore de Mayo²³. O escore completo, inclui tanto dados clínicos quanto parâmetros endoscópicos, havendo uma possibilidade de pontuação máxima de 12 pontos. Assim, o escore completo, indica, em pontuações que: 0-2, 3-5, 6-10 e >10 doença em remissão, doença leve, doença moderada e doença grave, respectivamente. Para análise dos parâmetros endoscópicos, o sub-escore de Mayo para endoscopia é a classificação que determina o grau de acometimento da mucosa a partir de certos achados, variando entre valores de 0 a 3. Na pontuação 0 - não há atividade da doença. 1 - Presença de eritema, diminuição do padrão vascular, e úlceras de moderada friabilidade, 2 – Presença de eritema difuso, nenhum

padrão vascular, e erosões friáveis. 3 – Presença de úlceras com sangramento espontâneo²³.

Além destes parâmetros, outra observação a despeito da característica da retocolite ulcerativa, é a sua semelhança com outras doenças inflamatórias intestinais, tanto anatômicas, quando clínicas, impossibilitando, em certos casos, de que se faça um diagnóstico preciso, de qual DII o paciente está sendo acometido. Desta, a própria Escala Montreal, revelou que o termo “Colite indeterminada” deve ser aplicado para os casos em que houve uma biópsia já realizada, em que patologistas foram incapazes de realizar um diagnóstico definitivo entre a RCU e a Doença de Crohn²⁰. De tal maneira, não há capacidade diagnóstica suficientes para realizar uma definição objetiva entre as doenças, já que não há uma segura diferenciação entre as manifestações clínicas, exames de imagem, e evolução histopatológica

3.1.5 Tratamento

Após o diagnóstico da doença, um dos principais desafios da medicina moderna é selecionar os tratamentos que sejam ao mesmo tempo mais eficazes e que ofereçam melhor relação custo-benefício para o paciente. O tratamento atual, se dá em base da utilização de medicamentos diversos, baseados em múltiplos fatores, como a idade, extensão da doença, grau de acometimento, risco de efeitos adversos e severidade dos sintomas. Já o tratamento cirúrgico, normalmente está destinado exclusivamente a pacientes com complicações graves, alto risco de complicações e que tenham características refratárias ao tratamento com medicamentos.

Pela diversidade de mecanismos causadores da RCU, há uma grande variedade de drogas, com diferentes formas de atuação as quais tem o objetivo de remediar tanto os sintomas, quanto as lesões e manifestações clínicas da doença². Ainda mais, drogas amplamente utilizadas como condutas terapêuticas perpassam por: agentes homeopáticos (curcumina); aminosalicilatos, glicocorticoides, imunomoduladores, tiopurinas, metotrexato, ciclosporinas e tacrolimus; agentes biológicos; agentes anti fator de necrose tumoral;

antagonistas dos receptores de integrina (vedolizumab); inibidores de IL-12 e IL23; e por fim, inibidores de Janus Kinase.

Ainda sobre o tratamento medicamentoso, um grupo de medicamentos em que está em crescente número de estudos e análises de eficácia se trata dos inibidores de Janus Kinases, como o tofacitinib^{11,24,25}. Estes ditos são um grupo de pequenas moléculas, utilizadas de forma oral, que se ligam a receptores de membrana e modulam a regulação de genes que codificam proteínas inflamatórias através da via do transdutor do sinal ativador da proteína de transcrição²⁶. O tofacitinib foi aprovado para o tratamento de pacientes que eram refratários a outras medicações. Seu uso inicialmente, está limitado aos pacientes adultos que sejam portadores de RCU moderada à grave, que tinham resposta inadequada a inibidores de Fator de Necrose Tumoral ou que já foram expostos a agentes biológicos^{24,26}.

Sobre o Tofacitinib, este é uma droga que inibe seletivamente a enzima janus kinases 1^{11,24}. A janus kinases (JAK) são uma família de enzimas que pertencem ao grupo de tirosina quinases não receptores e intracelulares que participam da cascata de sinalização de citocinas por associação com seus receptores¹¹. Este grupo é formado por JAK1, JAK2, JAK3 e Tirosina kinase 2 (TYK2)^{27,28}. O seu principal efeito está relacionado com a ativação das proteínas transdutoras de sinal e ativadoras de transcrição (STAT), formando o complexo de relação JAK/STAT²⁷. Por sofrerem fosforilação pela ação das enzimas JAK, o STAT se translocam até o núcleo celular, gerando uma ligação entre o DNA, o que posteriormente induz a transcrição²⁹, fazendo com que citocinas possam enviar sinais para o núcleo para poder iniciar uma resposta biológica específica, no caso, inflamatória²⁸.

Posteriormente, por ação inibitória dos inibidores de JAK, o caso específico do tofacitinib, há uma diminuição intrínseca da cascata inflamatória¹¹. O seu uso foi inicialmente feito para pacientes que são portadores de artrite reumatoide moderada à grave, que tenham sido submetidos a tratamentos refratários, com perda significativa da qualidade de vida, com muitos sintomas^{11,24}. De tal maneira, este uso foi estendido e, devido a estudos recentes, como o OCTAVE 3¹¹, foi demonstrado a sua eficácia inicial tanto para

a indução, quanto para a manutenção da remissão em outro caso de doença autoimune, a RCU. Concomitantemente, foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) e pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), a utilização do mesmo para o tratamento de RCU moderada à grave, em pacientes refratários à uso de outros medicamentos. Sendo assim, portanto, há necessidade de uma análise por compilação de estudos que demonstrem de fato se existe uma eficácia que cubra o custo-benefício com tal terapia medicamentosa.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Foi realizada uma revisão sistemática segundo o protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*)

4.2 Amostra a ser estudada

Os artigos selecionados incluíram pacientes portadores exclusivamente de retocolite ulcerativa moderada à grave, que foram submetidos à terapia medicamentosa com Tofacitinib.

4.3 Estratégias de busca

A busca de estudos foi realizada através da base de dados eletrônicas PubMed e The Cochrane Library, por meio de descritores coletados na lista de descritores e termos alternativos do Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e Medical Subject Headings (MeSH) combinação dos descritores, obtidos no MeSH e DeCS com os operadores lógicos booleanos “and” e “or”.

Palavras-chave: ((“tofacitinib”); (“janus kinases inhibitors”)); ((“ulcerative” colitis”); (“proctocolitis”)).

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Os artigos selecionados previamente foram categorizados como ensaios clínicos randomizados ou estudos retrospectivos. Todos os estudos incluídos abordavam exclusivamente a eficácia da terapia medicamentosa utilizando Tofacitinib, direcionada a pacientes diagnosticados com Retocolite Ulcerativa.

Foram excluídos os artigos que abordassem pacientes menores que 18 anos e trabalhos que abordassem pacientes portadores da doença de Crohn. Artigos de revisão da também foram excluídos.

4.5 Identificação e seleção dos estudos

Os trabalhos foram identificados pelo título, revista e autores. Prosseguiu-se então à exclusão daqueles duplicados. Em seguida, foi feita a leitura dos títulos e resumos, avaliando-os conforme os critérios de inclusão e exclusão. Os trabalhos que não apresentaram resumos e não foram excluídos por título, bem como os artigos cujo resumo não era suficiente para a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, foram triados para a leitura do texto completo, para a definição quanto a sua elegibilidade. Após serem triados, foi feita a leitura completa dos artigos pré-selecionados, para posterior avaliação metodológica.

4.6 Avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés

Após a leitura dos artigos, foi preenchido um check-list fundamentado no *Consolidated Standards of Reporting Trials* {CONSORT (Anexo 1)}. Foram considerados artigos de qualidade aceitável aqueles que contemplaram pelo menos 80% dos aspectos de maneira satisfatória. Também foi preenchido um checklist para os estudos classificados como Coortes Retrospectivas baseado no STROBE *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* {STROBE (Anexo 2)}. Os estudos foram avaliados ainda quanto à qualidade pela ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane.

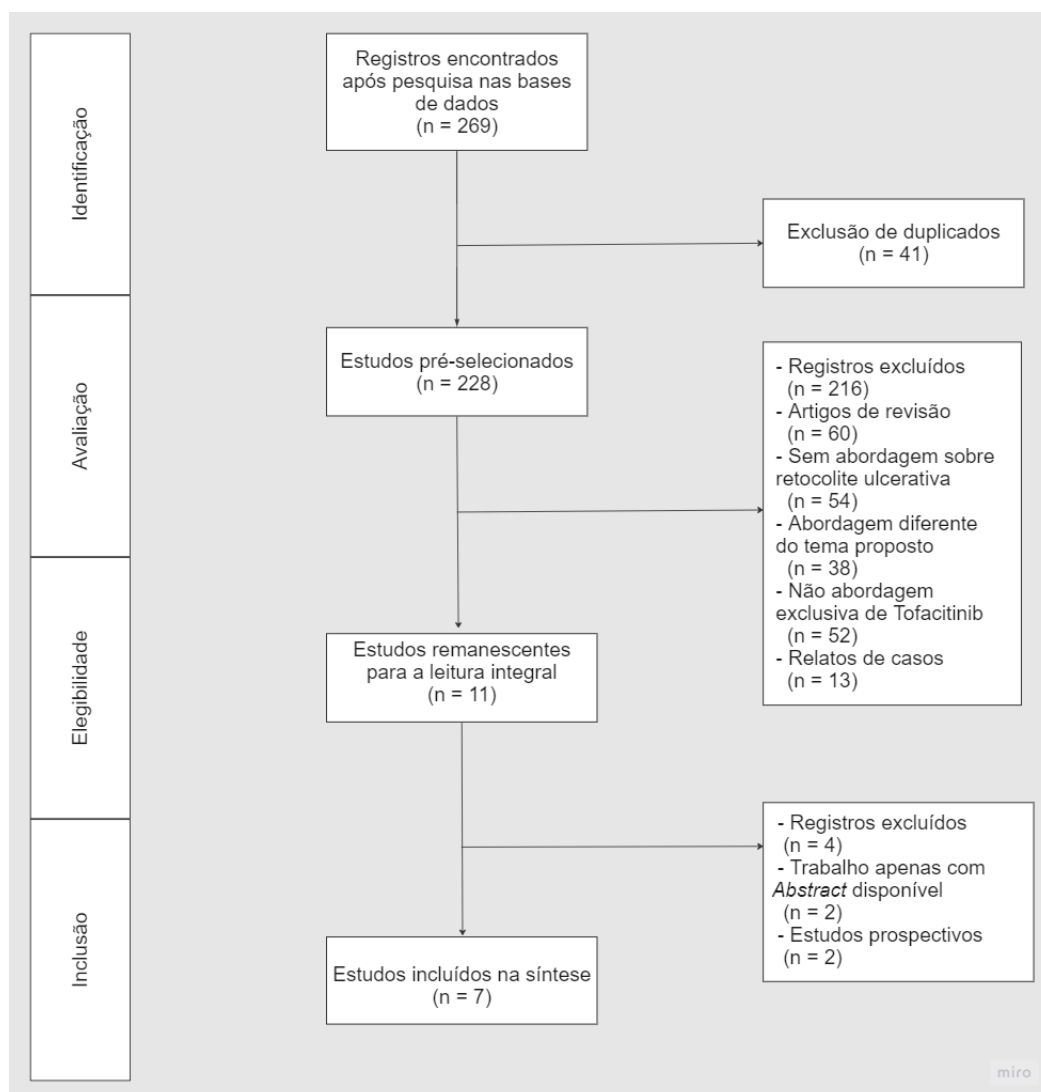
4.7 Aspectos éticos

Por tratar-se de uma revisão sistemática, não foi necessário submeter o projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa.

5 RESULTADOS

Foram encontrados 269 trabalhos após a aplicação dos descritores nas bases de dados. Destes, restaram-se 7 estudos. (Fluxograma 1)

Fluxograma 1 – Identificação e seleção de registros



Fonte: Ceita, 2024

A metodologia adotada consistiu em ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte retrospectivas, cujas pesquisas variaram entre 2012 e 2022.

Quadro 1 - Características demográficas dos artigos selecionados

Autor/ano	País	Revista	Período de inclusão	Tipo de estudo
Hoffman <i>et al.</i> (2020) ³⁰	Alemanha	<i>Journal of Clinical Medicine</i>	2018-2020	Coorte Retrospectiva
Honap <i>et al.</i> (2020) ³¹	Inglaterra	<i>Journal of Crohn's and Colitis</i>	2018-2019	Coorte Retrospectiva
Lair-Mehiri <i>et al.</i> (2020) ³²	França	<i>Internacional Journal of Gastroenterology and Hepatology</i>	2017-2018	Coorte Retrospectiva
Shimizu <i>et al.</i> (2021) ³³	Japão	<i>Intestinal Research</i>	2018-2018	Coorte Retrospectiva
Martínez <i>et al.</i> (2022) ³⁴	Espanha	<i>Revista Española de Enfermedades Digestivas</i>	2019-2021	Coorte Retrospectiva
Sandborn <i>et al.</i> (2012) ²⁴	Estados Unidos	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2009-2010	Ensaio Clínico Randomizado
Sandborn <i>et al.</i> (2017) ¹¹	Estados Unidos	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2012-2016	Ensaio Clínico Randomizado

Fonte: Ceita, 2024

O tamanho da amostra das Coortes Retrospectivas variou de 38 até 134 pacientes que foram incluídos nos grupos que utilizaram o Tofacitinib. Os estudos tiveram predominantemente homens, exceto no trabalho de Shimizu *et al.* (2021)³³, que obteve 53,3% de integrantes do sexo feminino. A média de duração da doença variou de 4 até 9,8 anos, com faixa de 0 até 24 anos. A

extensão da doença foi predominantemente de pancolite, variando entre 47,3 até 65% dos integrantes. Escore Parcial de Mayo anteriormente ao início do tratamento não foi descrito no estudo de Martínez *et al.* (2022)³⁴ A média do PCR variou de 6 até 6,1. (Tabela 1)

Tabela 1 – Distribuição dos dados epidemiológicos e qualitativos iniciais por trabalhos selecionados como Coortes Retrospectivas

Autor/ano	Média Idade, anos	N	Masculino (%)	Proctite (%)	Colite Esquerda (%)	Pancolite (%)	EPM	PCR, mg/L	STROBE
Hoffman <i>et al.</i> (2020) ³⁰	33	38	26 (68,4)	1 (2)	11 (31)	23 (65)	6,1 (4,2-9,2)	8,8	19/22
Honap <i>et al.</i> (2020) ³¹	37	134	86 (64)	19 (14)	60 (45)	55 (41)	5,8 (3-12)	4	20/22
Lair-Mehiri <i>et al.</i> (2020) ³²	41	41	23 (56,1)	0 (0)	14 (34,1)	23 (56,1)	7,4 (2-12)	11	18/22
Shimizu <i>et al.</i> (2021) ³³	40	40	14 (46,7)	4 (10)	9 (22,5)	27 (67,5)	3,5 (0-7,5)	4,5	18/22
Martinez <i>et al.</i> (2022) ³⁴	45,4	30	51 (68,9)	4 (5,4)	27 (37,8)	41 (56,8)	4,2 (3-5,4)	6,7	19/22

*PCR (Proteína C-Reativa); *ETM (Escore Total de Mayo)

O trabalho de Sandborn *et al.* (2012)²⁴ foi o ensaio clínico de fase 2. A extensão da doença, também baseada nos critérios de Montreal, obteve-se em 31 dos integrantes, sendo que 7 (23%) com proctite, 11 (35%) com colite esquerda e 13 (42%) com pancolite²⁴.

Outro estudo mesmo autor, classificado em fase 3, Sandborn *et al.* (2020)¹¹ subdividido em 3 grupos. *Induction* 1 e 2, que se referem aos testes de indução com utilização da medicação e o *Sustain*, que foi utilizado para análise de manutenção da remissão clínica com utilização da medicação. Com seleção da população submetida a 10mg a cada 12h de Tofacitinib.

No estudo, houve prevalência da idade entre 41,3 e 42,9 anos¹¹. Com população total de 1202 pacientes. Destes, prevalência de 53,7% de homens. Também foi relatada prevalência de pacientes (n=566) com pancolite¹¹. O Escore Total de Mayo no subgrupo *Induction 1* teve média de 6,3 com desvio padrão de 1,3, no subgrupo *Induction 2* teve média de 6,4 com desvio padrão de 1,3 e no subgrupo *Sustain*, teve média de 1,8, com desvio padrão de 1,3¹¹. (Tabela 2)

Tabela 2 – Distribuição dos dados epidemiológicos e qualitativos iniciais por trabalhos selecionados como Coortes Retrospectivas

Autor/ano	Média de Idade, anos	N	Masculino (%)	Proctite (%)	Colite Esquerda (%)	Pancolite (%)	ETM	PCR, mg/L (faixa)	CONSORT
Sandborn et al. (2012) ²⁴	43,2	33	21 (64)	7 (23)	11 (35)	13 (42)	8 (±1,7)	11,3 (0,2-72,4)	25/25
Induction 1 (2017) ¹¹	41,3	476	277 (58,2)	65 (13,7)	158 (33,3)	252 (53,1)	6,3 (±1,2)	4,4 (0-1,208,4)	25/25
induction 2 (2017) ¹¹	41,1	429	259 (60,4)	67 (15,7)	149 (34,8)	211 (49,3)	6,4 (±1,3)	4,6 (0,2-156)	25/25
Sustain (2017) ¹¹	42,9	197	110 (55,8)	33 (16,8)	60 (30,6)	104 (52,8)	1,8 (±1,3)	0,9 (1-74,3)	25/25

*PCR (Proteína C-Reativa); *ETM (Escore Total de Mayo)

Os estudos tiveram uma média de 59,8 participantes, com desvio padrão de 33,3. O trabalho de Honap et al. (2020)³¹ teve a maior quantidade de participantes (n = 119), e Shimizu et al. (2021)³³ teve a menor quantidade, com 30 integrantes. O tempo de tratamento para avaliação da indução foi majoritariamente de 8 semanas, sendo o trabalho de Lair-Mehiri et al. (2020)³² com 14 semanas o maior tempo de indução e o trabalho de Shimizu et al. (2021)³³ com 4 semanas. Nos trabalhos de Lair-Mehiri et al. (2020)³², Shimizu et al. (2021)³³ e Martínez et al. (2022)³⁴ não demonstraram os valores do Escore

Parcial de Mayo (EPM) após o período de indução. Nos estudos de Hoffman *et al.* e Honap *et al.* o EPM variou de 0 até 2.

Para análise de eficácia da indução da remissão dos sintomas, em todos os trabalhos, a remissão foi definida como um EPM ≤ 2 . A remissão com uso do tofacitinib, que foi 10mg/12h em todos os estudos, variou entre 20 e 57%, sendo o menor e maior valor nos trabalhos de Shimizu *et al.* (2021)³³ e Honap *et al.* (2020)³¹, respectivamente. Esta variou de 28,9 a 48%, nos trabalhos de Hoffman *et al.* (2020)³⁰ e Honap *et al.* (2020)³¹ respectivamente. (Tabela 3)

Tabela 3 – Análise da eficácia de indução: Coortes Retrospectivas

	n	Tempo, semanas	EPM, média (p)	Remissão (%)	P
Hoffman <i>et al.</i> (2020) ³⁰	38	8	1 (<0,001)	11 (28,9)	<0,01
Honap <i>et al.</i> (2020) ³¹	119	8	1 (<0,01)	68 (57)	---
Lair-Mehiri <i>et al.</i> (2020) ³²	38	14	0,5 (0,36)	18 (38)	---
Shimizu <i>et al.</i> (2021) ³³	30	4	---	6 (20)	<0,001
Martínez <i>et al.</i> (2022) ³⁴	74	8	---	28 (37,8)	<0,05

*EPM (Escore Parcial de Mayo)

Os trabalhos de Sandborn *et al.* (2012)²⁴ e Sandborn *et al.*¹¹ tiveram uma média de 313 participantes, com desvio padrão de 199. Sendo o trabalho de Sandborn *et al.* (2012)²⁴ com 33 e o subgrupo *Induction 2* (2017)¹¹ com 476 nas extremidades.

A remissão dos sintomas dos pacientes em ambos os estudos foi definida como um Escore Total de Mayo ≤ 2 , sem exceder em mais de 1 ponto em um sub-escore. A indução em ambos foi realizada utilizando uma dose de 10mg de Tofacitinib a cada 12 horas, durante um período de 8 semanas.

A variação da indução da remissão dos sintomas variou de 16,8% no estudo de Sandborn *et al.* (2017)¹¹ *Induction 2* até 48% no Sandborn *et al.* (2012)²⁴. Todos demonstrando significância estatística com valor de $p < 0,001$. A média de do

ETM variou de 4 ($p < 0,001$) no Sandborn *et al.* (2017)¹¹ até 2,5 ($p < 0,001$). (Tabela 4)

Tabela 4 – Análise da eficácia de indução: Ensaios Clínicos Randomizados

	n	ETM, média (p)	Remissão (%)	p
Sandborn <i>et al.</i> (2012) ²⁴	33	4 (0,001)	16 (48)	<0,001
<i>Induction 1</i>	476	2,5 (<0,001)	88 (18,5)	<0,001
Sandborn <i>et al.</i> (2017) ¹¹				
<i>Induction 2</i>	429	2,7 (<0,001)	72 (16,8)	<0,001

*ETM (Escore Total de Mayo)

A manutenção da remissão dos sintomas não foi avaliada pelo estudo de Sandborn *et al.* (2017)²⁴. O tempo de avaliação da manutenção teve média de 37 semanas com desvio padrão de 12,4, variando entre 24 semanas, nos estudos de Hoffman *et al.* (2020)³⁰ e Shimizu *et al.* (2021)³³, e 52 semanas no estudo de Martínez *et al.* (2022)³⁴. A média de Escore Parcial de Mayo não foi relatada nos estudos de Hoffman *et al.* (2020)³⁰, Lair-Mehiri *et al.* (2020)³², e Martinez *et al.* (2022)³⁴. O estudo de Shimizu *et al.* (2021)³³ teve valor relatado de 0,5, mas sem significância estatística ($p = 0,36$).

A manutenção da remissão dos sintomas variou entre 19,4%, com significância no estudo de Hoffman *et al.* (2020)³⁰ e 47,5% no estudo de Martinez *et al.* (2022)³⁴, tendo ambos significância estatística ($p < 0,001$). (Tabela 5)

Tabela 5 – Análise da eficácia da manutenção da remissão: 10mg Tofacitinib

	n	Tempo, semanas	EPM, média (p)	Remissão (%)	p
Hoffman <i>et al.</i> (2020) ³⁰	36	24	---	7 (19,4)	<0,001
Honap <i>et al.</i> (2020) ³¹	108	26	0 (<0,001)	48 (45)	<0,001
Lair-Mehiri <i>et al.</i> (2020) ³²	38	48	---	13 (34,2)	---
Shimizu <i>et al.</i> (2021) ³³	30	24	0,5 (0,36)	12 (30)	<0,001
Martinez <i>et al.</i> (2022) ³⁴	40	52	---	19 (47,5)	---
Sandborn <i>et al.</i> (2017) ¹¹	197	48	0,25 (0,001)	80 (40,6)	<0,001

*EPM (Escore Parcial de Mayo)

6 DISCUSSÃO

O tratamento eficaz da Retocolite Ulcerativa ainda é um dos eixos temáticos mais discutidos na ciência, dentro da coloproctologia e gastroenterologia. De tal modo, o presente estudo busca elucidar um dos medicamentos como opção não cirúrgica para casos moderados à graves, refratários a outros imunomoduladores e/ou Glicocorticóides.

Nesta revisão sistemática realizada com 7 estudos. O desfecho principal deste corroborou com a positiva eficácia para a indução e manutenção da remissão clínica dos pacientes, após início da utilização dos medicamentos, baseada nos escores de Mayo, parcial e total, convergindo com os resultados iniciais observados no OCTAVE *Induction 1*, do autor Sandborn *et al.* (2017)¹¹

O grupo que utilizou a medicação Tofacitinib, teve redução significativa dos parâmetros clínicos, variando de 16,8 – 50% dentre os trabalhos. Demonstrando dissonância inicial para a eficácia inicial para indução, para com o estudo Boneschansker *et al.* (2023)¹³, em que foi analisado a diferença de eficácia inicial entre o Tofacitinib e Upadacitinib para o tratamento de pacientes refratários, portadores de RCU. Foi demonstrado uma taxa 3 vezes maior de remissão em relação aos pacientes que utilizaram Upadacitinib. Entretanto, a taxa de remissão com Tofacitinib foi de 18%. Além disso, a diferença de eficácia também pode ser explicada pela grande diferença inicial entre os grupos placebo e controle no tempo de início do tratamento.

De outro modo consonante aos achados, o estudo de Lasa *et al.* (2022)¹², comparou a diferença de eficácia entre os imunomoduladores disponíveis e utilizados atualmente para a RCU, demonstrando OR 2,8 com a utilização de Tofacitinib entre os grupos controle e placebo. De mesmo modo, também houve um achado similar ao estudo de Berinstein *et al.* (2021)³⁵ que avaliou a eficácia do medicamento em pacientes portadores de RCU, e observou que, em 90 dias a taxa de colectomia foi significativamente menor com o tratamento (HR 0,28) em uso de 10mg por 3 vezes ao dia. Isso provavelmente se baseia no fato de abrangência da medicação aplicada para um mesmo perfil de pacientes agudos, moderados à graves. Além disso, a taxa de colectomia é um meio sugestivo de análise de remissão clínica.

Em relação aos esquemas terapêuticos para avaliação da manutenção da remissão, não houve uma padronização em relação ao tempo total de avaliação. Os estudos de Hoffman *et al.* (2020)³⁰ e Shimizu *et al.* (2021)³³ tiveram 24 semanas e o estudo de Martínez *et al.* (2022)³⁴ teve 52 semanas. O que interferiu na capacidade de avaliação mais tangível e igualitária entre os estudos.

Os resultados que avaliaram a eficácia na taxa de manutenção da remissão também foram convergentes com a revisão sistemática proposta por Mpakogiannis *et al.* (2023)⁸, em que a coletânea de trabalhos selecionados, demonstraram de não necessidade de colectomia em 79,9 e 71,6% dos pacientes submetidos à terapia por 90 dias e 6 meses, respectivamente⁸.

Outrossim, novos estudos demonstram maior eficácia de outros imunomoduladores na indução da remissão, como a Metanálise realizada por Gao *et al.* (2023)³⁶ no qual demonstrou uma maior eficácia do tratamento dos pacientes com Upadacitinib obtendo as maiores taxas de remissão clínica e cura de mucosa.

Como limitações, entendem-se a falta de padronização de tempo de utilização e avaliação da terapia medicamentosa, assim como estudos de Martínez *et al.* (2022)³⁴ Lair-Mehiri *et al.* (2020)³² que não obtiveram resultados com poder estatístico, talvez explicado por um baixo tamanho amostral. Outro fato se baseia na qualidade das Coortes retrospectivas selecionadas, que, mesmo obtendo uma qualificação satisfatória para integrarem a revisão, poderiam ser realizados e avaliados em maiores centros médicos e de pesquisa, sendo mais assertivo se fossem das proporções do OCTAVE de fase 3²⁴.

Dessarte, este estudo representou um importante mecanismo para ampliar a compreensão e consolidar o conhecimento científico sobre o tratamento da Retocolite Ulcerativa utilizando tofacitinib. Ao fornecer novos dados, pode-se esclarecer os efeitos e consolidar potenciais benefícios deste medicamento, auxiliando no aprimoramento das abordagens terapêuticas e no avanço das pesquisas na área.

7 CONCLUSÃO

A utilização da terapia medicamentosa com Tofacitnib aumentou, significativamente, a taxa de remissão clínica, tanto para indução, quanto para manutenção do quadro clínico favorável. De tal maneira, terapias inovadoras podem não apenas induzir a remissão, mas também assegurar a manutenção de um estado estável, promovendo uma abordagem mais eficaz no manejo a longo prazo dessas doenças

A partir das mudanças comportamentais, ambiente atual favorável ao desenvolvimento de Doenças Inflamatórias Intestinais pela população, e crescimento das taxas epidemiológicas, esta terapia com inibidores de JAK/STAT, demonstra potencial clínico favorável para pacientes graves, sendo promissora para indução e manutenção do quadro não cirúrgico aumentando também a qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

1. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: Results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009 Apr;44(4):431–40.
2. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010 [cited 2023 Oct 4];105(3):501–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20068560/>
3. Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. Vol. 49, *Gastroenterology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2020. p. 643–54.
4. Silverberg FRCPC MS, Satsangi FRCP FRCPE J, Ahmad MRCP T, Arnott MBChB MRCP ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Vol. 19, *Can J Gastroenterol*. 2005.
5. Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Longitudinal impact of IBS-type symptoms on disease activity, healthcare utilization, psychological health, and quality of life in inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2018 May 1;113(5):702–12.
6. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2006 [cited 2023 Oct 2];81(11):1462–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17120402/>
7. Steele SR, Hull TL, Hyman N, Maykel JA, Read TE, Whitlow CB. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery: Fourth Edition. 2021 Jan 1;1–1216.
8. Mpakogiannis K, Fousekis FS, Christodoulou DK, Katsanos KH, Narula N. The current role of Tofacitinib in acute severe ulcerative colitis in adult

- patients: A systematic review. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Sep 1];55(10):1311–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37316363/>
9. Baima JP, Imbrizi M, Andrade AR, Chebli LA, Argollo MC, Queiroz NSF, et al. Second Brazilian consensus on the management of ulcerative colitis in adults: a consensus of the Brazilian Organization for Crohn's Disease and Colitis (GEDIIB). *Arq Gastroenterol*. 2022;59(suppl1):51–84.
 10. Balzola F, Cullen G, Ho GT, Russell RK, Wehkamp J. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. Vol. 13, *Inflammatory Bowel Disease Monitor*. 2012. p. 70–1.
 11. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*. 2017 May 4;376(18):1723–36.
 12. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Aug 31];7(2):161–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34856198/>
 13. Boneschansker L, Ananthakrishnan AN, Burke KE, Kochar BD, Lopes EW, Khalili H, et al. Comparative Effectiveness of Upadacitinib and Tofacitinib in Inducing Remission in Ulcerative Colitis: Real-World Data. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Aug 31];21(9):2427-2429.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37031712/>
 14. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 [cited 2023 Oct 3];140(6):1704-1712.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21530736/>
 15. Frank HN. *Livro Netter Anatomia Clínica*. 7th ed. 2019.

16. Hatoum OA, Heidemann J, Binion DG. The intestinal microvasculature as a therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2006 [cited 2023 Oct 2];1072:78–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17057192/>
17. Tahara T, Shibata T, Kawamura T, Okubo M, Ichikawa Y, Sumi K, et al. *Fusobacterium* Detected in Colonic Biopsy and Clinicopathological Features of Ulcerative Colitis in Japan. *Dig Dis Sci*. 2015 Jan 1;60(1):205–10.
18. Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. Vol. 107, *American Journal of Gastroenterology*. 2012. p. 1474–82.
19. Langholz E, Munkholm P, Nielsen H, Kreiner S, Binder V, Langholz E. Incidence and Prevalence of Ulcerative Colitis in Copenhagen County from 1962 to 1987.
20. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. Vol. 55, *Gut*. 2006. p. 749–53.
21. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Apr 29;21(8):1982–92.
22. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017 Jun 1;11(6):649–70.
23. Lobatón T, Bessissow T, De Hertogh G, Lemmens B, Maedler C, Van Assche G, et al. The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): A New Index for the Assessment of Extension and Severity of Endoscopic Activity in Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis*. 2015 Oct 1;9(10):846–52.

24. Sandborn WJ, Ghosh Subrata, Panes Julian, Vranic Ivana, Su Chinyu, Roussel Samantha, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. Vol. 13, *Inflammatory Bowel Disease Monitor*. 2012. p. 70–1.
25. Chaparro M, Garre A, Mesonero F, Rodríguez C, Barreiro-De Acosta M, Martínez-Cadilla J, et al. Tofacitinib in ulcerative colitis: Real-world evidence from the ENEIDA registry. *J Crohns Colitis*. 2021 Jan 1;15(1):35–42.
26. Ernest-Suarez K, Panaccione R. Update on the role of upadacitinib in the treatment of adults with moderately to severely active ulcerative colitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023 Jan 1;16.
27. Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci [Internet]*. 2004 Mar 15 [cited 2023 Oct 4];117(Pt 8):1281–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15020666/>
28. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev [Internet]*. 2009 Mar [cited 2023 Oct 4];228(1):273–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19290934/>
29. Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, Schindler CW. Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges. *Gene [Internet]*. 2002 Feb 20 [cited 2023 Oct 4];285(1–2):1–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12039028/>
30. Hoffmann P, Globig AM, Thomann AK, Grigorian M, Krisam J, Hasselblatt P, et al. Tofacitinib in treatment-refractory moderate to severe ulcerative colitis: Real-world experience from a retrospective multicenter observational study. *J Clin Med*. 2020 Jul 1;9(7):1–13.
31. Honap S, Chee D, Chapman TP, Patel M, Kent AJ, Ray S, et al. Real-world Effectiveness of Tofacitinib for Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Multicentre UK Experience. *J Crohns Colitis*. 2020 Oct 1;14(10):1385–93.

32. Lair-Mehiri L, Stefanescu C, Vaysse T, Laharie D, Roblin X, Rosa I, et al. Real-world evidence of tofacitinib effectiveness and safety in patients with refractory ulcerative colitis. *Digestive and Liver Disease*. 2020 Mar 1;52(3):268–73.
33. Shimizu H, Fujii T, Hibiya S, Motobayashi M, Suzuki K, Takenaka K, et al. Rapid prediction of 1-year efficacy of tofacitinib for treating refractory ulcerative colitis. *Intest Res*. 2021;19(1):115–8.
34. Martínez ÁH, Hernández PN, del Mar Martín Rodríguez M, Sáez ML, Martín RO, Ortiz AN, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: real-life experience in Andalusia. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. 2022;114(9):516–21.
35. Berinstein JA, Sheehan JL, Dias M, Berinstein EM, Steiner CA, Johnson LA, et al. Tofacitinib for Biologic-Experienced Hospitalized Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis: A Retrospective Case-Control Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Sep 1];19(10):2112-2120.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34048936/>
36. Gao J, Nie R, Chen Y, Yang W, Ren Q. Comparative of the effectiveness and safety of biological agents, small molecule drugs, and microbiome therapies in ulcerative colitis: Systematic review and network meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 2023 Oct 27 [cited 2024 Sep 1];102(43):E35689. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37904440/>

APÊNDICES

Tabela 6 – Classificação de extensão de Montreal para a Retocolite Ulcerativa

Extensão	Classificação	Anatomia
E1	Proctite	Envolvimento limitado ao reto
E2	Retocolite distal	Envolvimento limitado distalmente à flexura esplênica
E3	Pancolite	Envolvimento estendido proximal à flexura esplênica

Fonte: The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications, 2006²⁰

Tabela 7 – Classificação de severidade de Montreal para a Retocolite Ulcerativa

Extensão	Definição
S0	Remissão clínica Assintomático
S1	RCU leve ≤4 evacuações por dia (com ou sem sangue), sem sintomas sistêmicos e marcadores inflamatórios normais
S2	RCU moderada ≥4 evacuações por dia com mínimos sinais de toxicidade sistêmica
S3	RCU grave Ao menos 6 evacuações por dia, pulso ≥90 bpm, temperatura ≥37,5 °C, hemoglobina <10,5 g/100mL, VHS ≥ 30mm/h

Fonte: The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications, 2006.²⁰

Tabela 8 – Classificação adaptada de *Truelove & Witts* quanto à gravidade do surto agudo

Leve	Moderada	Grave
------	----------	-------

Número de evacuações	<4	≥4	≥6
com sangue por dia			
Pulso (bpm)	<90 bpm	≤90 bpm	>90 bpm
Temperatura (°C)	<37,5	<37,8	>37,8
Hemoglobina (g/dL)	>11,5	≥10,5	<10,5
VHS (mm/primeira hora)	<20 mm/h	≤30	>30
PCR (mg/L)	Normal	<30 mg/L	>30 mg/L

Fonte: *Arquivos de Gastroenterologia* (2022) 59(suppl) 51-84

Tabela 9 – Escore Parcial de Mayo

Pontos	Frequência das fezes	Sangramento Retal	Avaliação médica
0	normal	Normal	normal
1	1-2/dia mais que o normal	sangue visível menos da metade das vezes	leve
2	3-4/ dia mais que o normal	sangue visível metade das vezes ou mais	moderada
3	>4/dia mais que o normal	passando sangue sozinho	forte

Fonte: *The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES)*, (2015) 9(10) 846-852

Tabela 10 – Escore Total de Mayo

Pontos	Frequência das fezes	Sangramento Retal	Avaliação médica	Avaliação endoscópica
0	normal	normal	normal/inativa	inativa
1	1-2/dia mais que o normal	sangue visível menos da metade das vezes	doença leve	doença leve
2	3-4/ dia mais que o normal	sangue visível metade das vezes ou mais	doença moderada	doença moderada
3	>4/dia mais que o normal	passando sangue sozinho	doença grave	doença grave

Fonte: *The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES)*, (2015) 9(10) 846-852

Quadro 2 – Pontuação STROBE dos artigos selecionados

	Hoffman <i>et al.</i> ³⁰	Honap <i>et al.</i> ³¹	Lair-Mehiri <i>et al.</i> ³²	Shimizu <i>et al.</i> ³³	Martínez <i>et al.</i> ³⁴
	Pontuação (obtido/total)				
Título e resumo	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Introdução	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2
Métodos	7/9	9/9	6/9	7/9	8/9
Resultados	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5
Discussão	4/4	2/4	4/4	3/4	3/4
Informações adicionais	0/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Total	19/22	20/22	18/22	18/22	19/22

Fonte: Ceita, 2024

Quadro 3 – Pontuação CONSORT dos artigos selecionados

	Sandborn <i>et al.</i> ²⁴	Sandborn <i>et al.</i> ¹¹
	Pontuação (obtido/total)	
Título e resumo	1/1	1/1
Introdução	1/1	1/1
Métodos	10/10	10/10
Resultados	7/7	7/7
Discussão	3/3	3/3
Informações adicionais	3/3	3/3
Total	25/25	25/25

Fonte: Ceita, 2024

ANEXOS

1 CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract	1a	Identification as a randomised trial in the title	_____
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	_____
Introduction Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____
Methods Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	_____
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____
Sample size	7a	How sample size was determined	_____
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____
Randomisation: Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	_____
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	_____
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	_____
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	_____
Statistical methods		assessing outcomes) and how	_____
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	_____
	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	_____
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	_____
Results Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	_____
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	_____
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	_____
	14b	Why the trial ended or was stopped	_____
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	_____
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	_____
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	_____
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	_____
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	_____
Discussion Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	_____
	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____
Other information Registration	23	Registration number and name of trial registry	_____
	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	_____
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	_____

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

2 STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)

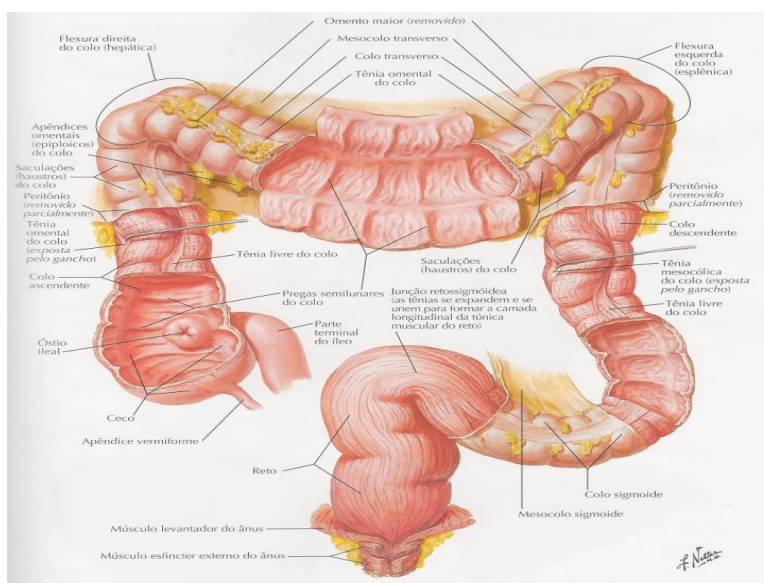
	Item	Recomendação
Título e resumo	1	Indique o desenho do estudo. Apresente de modo sucinto, informativo e equilibrado o que foi desenvolvido e os principais achados.
Introdução	2	Explique a base científica e a justificativa para o estudo que está sendo relatado.
Contexto/justificativa		
Objetivos	3	Apresente os objetivos específicos, incluindo as hipóteses pré-definidas.
Método	4	Apresente os principais elementos do desenho do estudo.
Desenho do estudo		
Cenário	5	Descreva o cenário, locais e datas relevantes, incluindo períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento e de coleta de dados.
Participantes	6	Estudo coorte: apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e métodos de seleção dos participantes; descreva os métodos de seguimento. Estudo caso-controle: apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de confirmação dos casos e seleção dos controles; apresente a justificativa para a escolha de casos e controles. Estudo transversal: apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e métodos de seleção de participantes;

Variáveis	7	Defina todos os resultados, exposições, preditores, potenciais fatores de confusão e modificadores de efeito; apresente os critérios diagnósticos, se aplicável
Fontes de dados/avaliação	8*	Para cada variável de interesse, apresente as fontes de dados e detalhes dos métodos de avaliação
Viés	9	Descreva todos os esforços para abordar possíveis fontes de viés.
Tamanho do estudo	10	Explique como se chegou ao tamanho da amostra do estudo
Variáveis quantitativas	11	Explique como as variáveis quantitativas foram tratadas nas análises; se aplicável, descreva quais agrupamentos foram escolhidos e as razões para a escolha.
Métodos estatísticos	12	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para discriminar fatores confundidores; descreva os métodos usados para examinar subgrupos e a interações entre variáveis; explique como os dados faltantes foram tratados; descreva quaisquer análises de sensibilidade. Estudo coorte: se aplicável, explique como a perda de seguimento foi abordada. Estudo caso-controle: se aplicável, explique como foi abordada a correspondência de casos e controles. Estudo transversal: se aplicável, descreva os métodos analíticos levando em consideração a estratégia de amostragem.

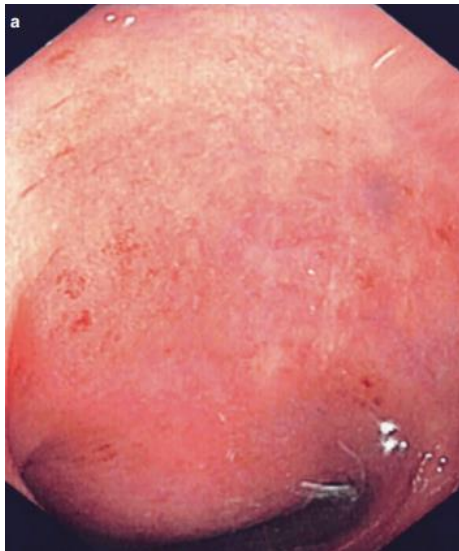
Resultados		
Participantes	13 ^a	Relate o número de indivíduos em cada estágio do estudo - por exemplo, número de participantes potencialmente elegíveis, examinados para elegibilidade, com elegibilidade confirmada, incluída no estudo, e com acompanhamento e análise completo; justifique as perdas e cada etapa; considere o uso de um fluxograma.
Dados Descritivos	14	Caracterize os participantes do estudo (em aspectos demográficos, clínicos, sociais) e informe sobre suas exposições ou fatores confundidores em potencial; indique o número de participantes com perda de dados para cada variável de interesse. <i>Estudo coorte:</i> resuma o tempo de seguimento (média e quantidade total)
Dados do Desfecho	15	<i>Estudo coorte:</i> relate o número de desfechos ou de medidas resumo ao longo do tempo. <i>Estudo caso-controle:</i> relate os números de cada categoria de exposição ou medidas resumo de exposição. <i>Estudo transversal:</i> relate o número de desfechos ou de medidas resumo.
Resultados principais	16	Apresente estimativas não ajustadas e, se aplicável, medidas ajustadas para confundidores e a sua precisão (por exemplo intervalo de confiança 95%); deixe claro quais confundidores foram ajustados e as razões para esta escolha. Relate os limites das categorias quando variáveis contínuas forem categorizadas. Se relevante, considere transformar estimativas de risco relativo para risco absoluto por um período de tempo significativo.

Outras análises	17	Relate outras análises feitas - por exemplo análises de subgrupos, interações e análises de sensibilidade.
Discussão	18	Resuma os resultados-chave com referência aos objetivos do estudo.
Limitações	19	Discuta as limitações do estudo, levando em consideração possíveis fontes de vies ou imprecisões; discuta a direção e a magnitude de qualquer vies em potencial.
Interpretação	20	Apresente uma interpretação geral cautelosa dos resultados considerando objetivos, limitações, multiplicidade de análises, resultados de estudos parecidos e outras evidências relevantes.
Generalização	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados do estudo.
Outras informações	22	Apresente a fonte de financiamento e o papel dos financiadores no presente estudo e, se aplicável, no estudo original no qual o estudo presente foi baseado.

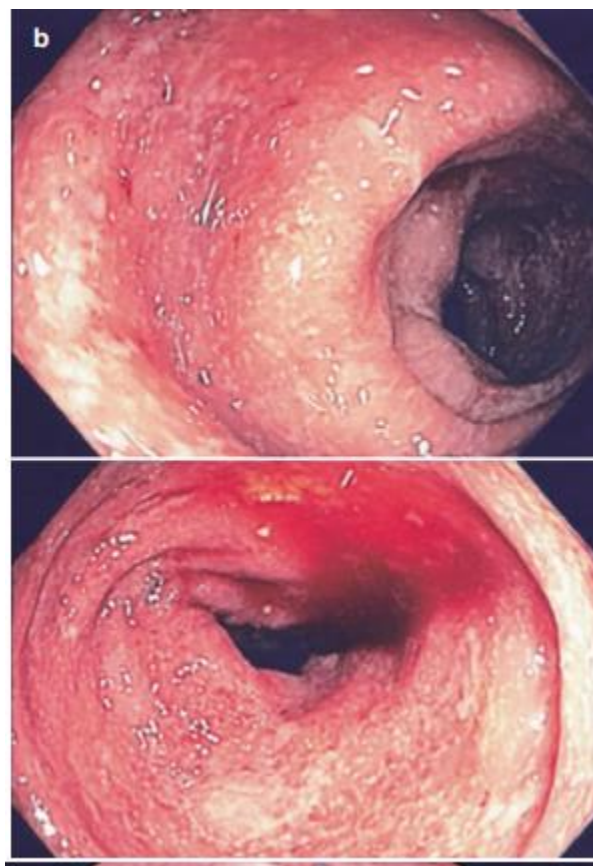
3 Figura 1 – Segmentos do intestino grosso



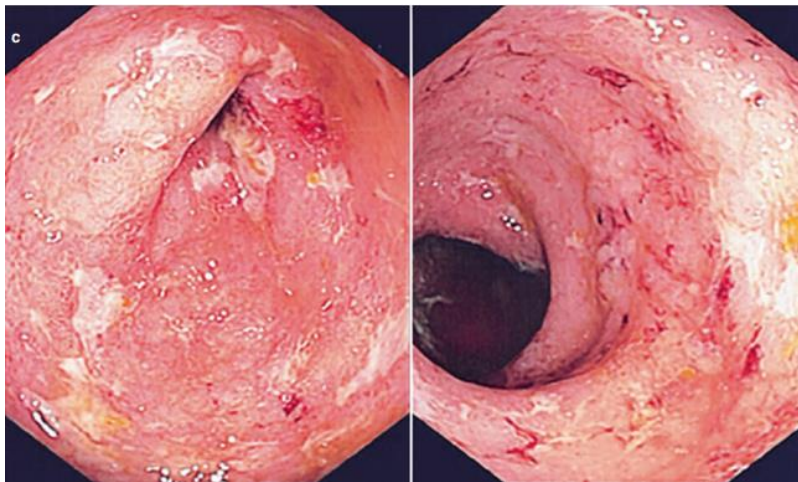
Fonte: Netter. Atlas de anatomia humana. 5 edº, 2019.

4 Figura 2 – Escore endoscópico Mayo 1

Fonte: *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery.4th ed. Cap.44 p.759 (2021)*

5 Figura 3 – Escore endoscópico Mayo 2

Fonte: *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery.4th ed. Cap.44 p.759 (2021)*

6 Figura 4 – Escore endoscópico Mayo 3

Fonte: *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. 4th ed. Cap. 44 p. 759 (2021)