



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências**

**Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**USO DO INFLIXIMAB NA  
RETOCOLITE ULCERATIVA IDIOPÁTICA**

**Canoas, Fevereiro de 2007**

## **Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências**

### **Coordenador**

Dr. Alexandre Miranda Pagnoncelli (pagnon@terra.com.br)

### **Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação**

Dr. Fernando Wolff (fhwolff@terra.com.br)

Dra. Michelle Lavinsky (michelav@terra.com.br)

Dr. Jonathas Stiff – auxiliar da recomendação

### **Consultores Metodológicos**

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carisi Anne Polanczyk

### **Médico Especialista – Consultor em Gastroenterologia**

Dra. Cristina Flores

## **Cronograma de Elaboração da Avaliação**

### **Janeiro-06**

- Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.
- Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

### **Fevereiro-07**

- Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.
- Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

### **Março-07**

- Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.
- Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.
- Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

### **Março-07**

- Apresentação da Recomendação na reunião do Colégio de Auditores.
- Consulta pública através do site da UNIMED (unimed.com.br)
- Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

## MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

### Estratégia de busca da literatura

Busca de avaliações e recomendações referentes ao uso de agentes anti-TNF no tratamento da retocolite ulcerativa idiopática elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:

- National Institute for Clinical Excellence (NICE)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Busca de revisões sistemáticas e meta-análises (PUBMED, Cochrane, National Guideline Clearinghouse (NGC)).

Busca de ensaios clínicos randomizados não contemplados nas avaliações ou meta-análises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Quando há meta-análises e ensaios clínicos, apenas estes estudos são contemplados.

Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.

Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

São avaliados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou meta-análises não são citados separadamente, a menos que justificado.

### APRESENTAÇÃO DA RECOMENDAÇÃO

Descrição sumária da situação clínica e da tecnologia estudada. Discussão dos principais achados dos estudos mais relevantes e, com base nestes achados, redação das recomendações específicas. Quando necessário, são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

É descrito o nível de evidência que sustenta cada recomendação, conforme a tabela abaixo.

<b>GRAUS DE RECOMENDAÇÃO</b>	
<b>A</b>	Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de meta-análises ou revisões sistemáticas
<b>B</b>	Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados
<b>C</b>	Resultados derivados de séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas

## 1. CONDIÇÃO CLÍNICA

A retocolite ulcerativa idiopática (RCUI) é uma doença inflamatória intestinal crônica que causa inflamação e ulceração da mucosa colônica. A sua etiologia é desconhecida até o presente momento, mas provavelmente é multifatorial. Por ocasião do diagnóstico aproximadamente 45% dos pacientes tem doença limitada ao reto-sigmóide, 30% têm doença além do sigmóide, mas sem envolver todo o cólon, e 20% apresentam comprometimento de todo o cólon. Ao contrário da Doença de Crohn, o acometimento da mucosa colônica é contínuo a partir do reto. O quadro clínico característico inclui sangramento retal, diarreia crônica e dor abdominal que são inespecíficas mas refletem a gravidade da RCUI. Laboratorialmente podem ser observadas anemia, leucocitose, aumento da velocidade de sedimentação globular (VSG) e da Proteína C reativa indicando atividade da doença. A classificação de *Truelove e Witts* [9] categoriza o paciente em tendo doença leve, moderada ou grave baseado na combinação dos achados clínicos com parâmetros laboratoriais. Outra classificação desenvolvida mais recentemente e usada na maior parte dos ensaios clínicos é o Índice de Atividade da Clínica Mayo (Anexo I) que contempla uma soma dos escores de quatro componentes: frequência das evacuações, sangramento retal, achados endoscópicos e avaliação médica global. A avaliação da atividade da doença é importante para a tomada de decisão terapêutica e comparação entre diferentes tratamentos nos ensaios clínicos.

O objetivo do tratamento farmacológico na RCUI é (1) induzir e (2) manter a remissão. Para a indução de remissão três grupos de medicações vem sendo tradicionalmente utilizados: os **aminosalicilatos** (como a *sulfasalazina e mesalizina*, que agem diretamente na mucosa intestinal), os **corticóides** (sistêmicos ou tópicos) e os **imunomoduladores** (como a *Azatioprina* e a *6-Mercaptopurina*).

## 2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

Os processos auto-ímmunes envolvem a interação de fatores genéticos e ambientais para a geração de uma resposta inflamatória intensa e persistente direcionada contra antígenos do próprio indivíduo. Neste processo de ativação anômala da resposta inflamatória, as citocinas, mediadores da resposta inflamatória, desempenham um papel muito importante. Em outras doenças que tem mecanismos de inflamação na sua etiopatogenia, como a psoríase, esta “cascata” de eventos também é fundamental para seu desenvolvimento.

Dentre as inúmeras citocinas existentes, o Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a Interleucina 1 (IL-1) são alvo de particular interesse, pois participam de etapas precoces da

resposta inflamatória (ativação de Linfócitos T por macrófagos no processo de apresentação de antígenos), sendo, portanto, universalmente importantes em qualquer processo inflamatório, seja ele fisiológico (combate a infecções, por exemplo) ou patológico (doença auto-imune, por exemplo). Além dessa universalidade, essas citocinas parecem ainda desempenhar papéis específicos no dano inflamatório de diversas das doenças auto-imunes, cuja fisiopatologia só agora começa a ser melhor compreendida.

No caso da psoríase, o TNF- $\alpha$  participa da ativação dos Linfócitos T, induz a expressão de moléculas de adesão, que estimulam a infiltração leucocitária na epiderme que é característica das lesões psoriásicas (micropústulas de Kogoj) e, também, participa do mecanismo de proliferação epidérmica.

A importância do TNF- $\alpha$  e da IL-1 na mediação da resposta inflamatória em diversas doenças inflamatórias crônicas motivou a pesquisa de agentes biológicos desenhados para bloquear os efeitos destes mediadores, almejando um efeito anti-inflamatório e imunomodulador realizado através do controle do efeito destas citocinas. Tal proposta implica um mecanismo de ação diferente do utilizado por anti-inflamatórios não-esteróides (AINES) e por corticosteróides, de forma que os agentes anti-citocina surgiram como classe promissora no tratamento de doenças em cuja fisiopatologia a ativação excessiva da resposta inflamatória exerce um papel central.

Os **anticorpos monoclonais** anti-citocinas, como o infliximab, vem sendo avaliados para o uso na RCUI, especialmente para pacientes refratários, cuja doença mantém-se ativa apesar do uso de imunomoduladores ou que se tornam dependentes de corticóides. O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico (75% humano e 25 % murino) que interfere na ação do TNF- $\alpha$  . Recentemente foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para uso nos Estados Unidos em pacientes com RCUI.

### **3. RESULTADOS DA BUSCA NA LITERATURA**

Observação: Não foram encontrados estudos relativos a outros agentes biológicos que não o infliximab na RCUI.

#### **3.1 Diretrizes de instituições nacionais e internacionais**

- National Institute for Clinical Excellence (NICE): lançado edital para realização de avaliação do infliximab na RCUI em dezembro de 2006.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): não encontrado
- Sociedades de especialidade:

American Gastroenterology Association – AGA technical review: Corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease (Gastroenterology 2006; 130:940) [10]

Esta recomendação considera o infliximab uma opção para o tratamento da RCUI ativa, moderada ou grave, sem resposta a corticoesteróides ou agentes imunossupressores utilizados por tempo adequado em dose plena. Também é recomendado o uso para indivíduos com contra-indicação ou intolerância a estas medicações. São consideradas contra-indicações: tuberculose ativa ou outra infecção séria, insuficiência cardíaca classe III ou IV da *New York Heart Association*, hipersensibilidade ao infliximab ou outras proteínas murinas. A recomendação sugere também que o infliximab não seja usado em portadores de patologias desmielinizantes, neurite óptica, ou neoplasias recentes. O uso para manifestações extra-intestinais não está estabelecido.

### **3.2 Revisões Sistemáticas e Meta-Análises**

Foi localizada uma revisão sistemática de boa qualidade metodológica que será descrita a seguir:

- Gisbert JP, Gonzáles-Lama Y, Mate J. Systematic review: infliximab therapy in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 19-37.

Nesta recente revisão os autores buscaram todos estudos publicados até janeiro de 2006 que tinham como desfecho a eficácia do infliximab no tratamento da RCUI. A qualidade dos estudos foi avaliada usando a escala de *Jadad*. Os principais desfechos aferidos foram o percentual de pacientes com alguma resposta (sintomática parcial ou completa) e o percentual de remissão (apenas resposta sintomática completa). Foram incluídos 34 estudos na revisão sistemática, dos quais sete eram controlados e cinco eram ensaios clínicos randomizados (ECR). Cinco estudos compararam o infliximab com placebo (*Jadad* 4-5) e dois compararam o infliximab com o corticoesteróides (*Jadad* 2 e 3). No total 896 pacientes foram incluídos nos 34 estudos selecionados. A severidade RCUI foi claramente documentada em 322 pacientes: dos quais 207 (64.2%) tinham doença grave, 110 tinham doença moderada (34.2%) e somente 5 pacientes (1.6%) tinham doença leve. Cinquenta e dois por cento dos pacientes incluídos nos estudos foram considerados como refratários ao corticoesteróides.

Informação sobre uso concomitante de terapia imunossupressora antes de iniciar o tratamento com infliximab foi relatada em 694 pacientes: 318 (46%) estavam utilizando alguma droga (azatioprina ou 6-mercaptopurina na maioria dos casos). A resposta em curto prazo foi avaliada, em média, após 2,3 semanas de tratamento, e a resposta em longo prazo foi avaliada, em média, após 8,9 meses.

A partir dos estudos encontrados na revisão sistemática os autores conduziram uma meta-análise dos ensaios clínicos randomizados de boa qualidade metodológica.

### Resultados da meta-análise

Eficácia do Infliximab vs. Corticoesteróides: foram identificados 2 ensaios clínicos randomizados abertos que fizeram esta comparação no tratamento de pacientes com RCUI. Os estudos incluíram apenas 16 pacientes no total e foram considerados de baixa qualidade metodológica, não tendo sido possível realizar meta-análise dos dados.

Eficácia do Infliximab vs. Placebo: Cinco ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos fizeram esta comparação para o tratamento da RCUI. A resposta inicial parcial, avaliada em média em 2,3 semanas, foi de 65% com infliximab e 33% com placebo (*odds ratio* (OR)3,6; *Intervalo de confiança* (IC) de 95% 2,7-4,8). A remissão foi alcançada em 33% dos pacientes tratados com infliximab e em 10% dos pacientes que receberam placebo (OR 4,6; IC 95% 2,0-10,5). Resposta tardia (avaliada em média com 8,9 meses) foi de 53% com infliximab vs. 24% com placebo (OR 3,4; IC 95% 2,5-4,6). A remissão tardia foi vista em 33% dos pacientes com infliximab e em 14% no grupo placebo (OR 2,7; IC 95% 1,9-3,9).

### **3.3 Ensaios Clínicos Randomizados**

Serão descritos os ECR incluídos na meta-análise de *Gisbert et al, 2007*. Não foram localizados outros ECR relevantes.

- Sands et al (*Inflam Bowel Dis 2001; 7(2) 83-88*) [6] conduziram o primeiro ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Neste estudo piloto, foram incluídos 11 pacientes com RCUI grave e refratários a corticoesteróides. Quatro dos oito pacientes que receberam infliximab alcançaram sucesso terapêutico segundo os critérios do estudo, em comparação a nenhum dos três pacientes que receberam placebo. O estudo foi interrompido precocemente pela dificuldade de alocar pacientes. A amostra inicialmente planejada era de 60 pacientes.

Definições utilizadas para inclusão de pacientes: para gravidade foi utilizado o escore de Truelove e Witts (anexo II) [9]. Critérios de refratariedade aos corticoesteróides não são explicitados.

- O segundo ensaio clínico, também randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em pacientes com RCUI resistentes à terapia com corticóide foi realizado por Probert et al (*Gut 2003; 52(7): 998-1002*) [7]. Neste estudo infliximab foi administrado na dose de 5 mg/kg na semana zero e após 2 semanas de estudo. A porcentagem de remissão foi de 39% vs. 30%. Vinte e três pacientes foram randomizados no estudo e não houve diferença estatística nos dois braços estudados. Os autores concluem dizendo que não há benefício com o uso do infliximab mas reconhecem que pode ter ocorrido erro beta (falta de poder pelo pequeno tamanho da amostra em encontrar uma diferença).

Definições utilizadas para inclusão de pacientes: foram considerados refratários pacientes tratados com 30mg ou mais de prednisolona (ou equivalente) por pelo menos uma semana, sem redução do *ulcerative colitis symptom score* (UCSS) abaixo de 6 pontos ou melhora da sigmoidoscopia abaixo de 2 pontos na

escala de Baron (anexo III) [7]. Pacientes com colite fulminante e provável indicação de colectomia foram excluídos.

- O terceiro ECR duplo-cego foi conduzido por Jarnerot et al (*Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11) [8]. Os autores incluíram 45 pacientes com RCUI moderada a grave que não tinham respondido à terapêutica convencional com corticoesteróides. O desfecho principal foi a incidência de colectomia ou morte 3 meses após a randomização. Sete pacientes do grupo infliximab e 14 pacientes do grupo placebo submeteram-se a colectomia (P = 0,02, OR 4.9; IC 95% 1,4-17,0). Nenhum óbito ocorreu durante o seguimento.

Definições utilizadas para inclusão de pacientes: foram incluídos pacientes que na hospitalização apresentassem exacerbação moderada a grave segundo o índice Seo [11] (Anexo IV). Para o tratamento os pacientes deveriam ter índice de colite fulminante [12] (Anexo V)  $\geq 8$  no terceiro dia de tratamento endovenoso ou índice Seo nos dias 5, 6 ou 7 compatível com exacerbação moderada ou grave não responsiva a corticoesteróides. Não foram definidos os critérios para considerar um paciente não responsivo a corticoesteróides.

- ACT 1 e 2 – Ensaios clínicos multicêntricos, randomizados, controlados por placebo e duplo-cego. (*Rutgeerts et al. N Engl J Med* 2005; 353(23): 2462-76).

Estes estudos avaliaram a eficácia do infliximab no tratamento da RCUI moderada a grave. No ACT 1, 364 pacientes que não tinham respondido a corticoesteróides isoladamente ou em combinação com azatioprina ou 6-mercaptopurina foram randomizados para receberem placebo, infliximab (5mg/Kg), ou infliximab (10 mg/Kg). As doses foram aplicadas nas semanas 0, 2 e 6, e então, a cada 8 semanas até a semana 46. O desfecho primário foi a resposta clínica na semana 8. Desfechos secundários foram a resposta na semana 30 e 54 e a remissão clínica e cicatrização da mucosa nas semanas 8, 30 e 54.

Remissão clínica foi definida por diminuição do escore da e da Mayo Clinic (Anexo I) menor ou igual a 2, sendo que na análise dos sub-escores não poderia haver nenhum item com pontuação maior do que 1. A resposta clínica foi definida como diminuição no *Mayo Score* de pelo menos 3 pontos e 30%, acompanhado por diminuição de pelo menos um ponto no sub-escore de sangramento retal (pontuação de 0 ou 1 neste sub-escore). Dos pacientes com retocolite ulcerativa que participaram do estudo, 61% estavam usando corticoesteróides ao entrarem no estudo e 49% faziam uso de azatioprina ou 6-mercaptopurina. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao uso dessas medicações. Dos usuários de corticoesteróides, aproximadamente um terço eram considerados refratários.

Principais desfechos

**Semana 8**

	<i>Resposta Clínica</i>	<i>Remissão Clínica</i>
Placebo	37,2%	14,9%
Infliximab 5mg/ Kg	69,4% <sup>a</sup>	38,8% <sup>b</sup>
Infliximab 10mg/Kg	61,5% <sup>a</sup>	32,0% <sup>c</sup>



<sup>a</sup> p < 0,001 para os 2 braços infliximab em relação ao placebo.

<sup>b</sup> p < 0,001 em comparação com placebo.

<sup>c</sup> p < 0,002 em comparação com placebo.

### **Semana 54**

	<i>Resposta Clínica</i>	<i>Remissão Clínica</i>
Placebo	19,8%	16,5%
Infliximab 5mg/ Kg	45,5% <sup>a</sup>	34,7% <sup>b</sup>
Infliximab 10mg/Kg	44,3% <sup>c</sup>	34,4% <sup>b</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001      <sup>b</sup> p = 0,001      <sup>c</sup> p = 0,002

Apenas 8,9 % dos pacientes no grupo placebo alcançaram remissão clínica após a retirada do corticoesteróide na semana 52 comparado com 25,7% (p = 0,06) dos pacientes no grupo infliximab (5 mg/kg) e 16,4% (p = 0,149) no grupo infliximab (10 mg/Kg).

O ACT 2 avaliou a eficácia do infliximab em pacientes que tinham RCUI moderada a grave e que não tinham respondido a aminosalicilatos ou a corticoesteróides isoladamente ou em combinação com azatioprina ou 6-mercaptopurina. Os braços do estudo foram semelhantes ao ACT 1. Os pacientes receberam infliximab (5mg/Kg ou 10 mg/Kg) em esquema de indução na semana 0, 2 e 6, seguido por manutenção a cada 3 semanas até a semana 22. Foi realizado seguimento até a semana 30. O desfecho primário foi resposta clínica na semana 8. Aproximadamente 50% dos pacientes estavam em uso de corticoesteróides, sendo um terço considerado refratário a esta medicação. 40% estava em uso de azatioprina ou 6-mercaptopurina e aproximadamente 75% dos pacientes estavam usando aminosalicilatos. A percentagem de pacientes que estavam usando apenas aminosalicilatos não foi informada.

### **Semana 8**

	<i>Resposta Clínica</i>	<i>Remissão Clínica</i>
Placebo	29,3%	5,7%
Infliximab 5mg/ Kg	64,5% <sup>a</sup>	33,9% <sup>a</sup>
Infliximab 10mg/Kg	69,2% <sup>a</sup>	27,5% <sup>a</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001 para os 2 braços infliximab em relação ao placebo.

### **Semana 30**

	<i>Resposta Clínica</i>	<i>Remissão Clínica</i>
Placebo	26,0 %	10,6%
Infliximab 5mg/ Kg	47,1% <sup>a</sup>	25,6% <sup>b</sup>
Infliximab 10mg/Kg	60,0 % <sup>a</sup>	35,8% <sup>a</sup>

<sup>a</sup> p < 0,001 para os 2 braços infliximab em relação ao placebo.

<sup>b</sup> p = 0,003 em comparação com placebo.

Apenas 3,3% dos pacientes no grupo placebo alcançaram remissão clínica após a retirada do corticoesteróide na semana 30 vs. 18,3% (p = 0,01) dos

pacientes no grupo infliximab (5 mg/kg) e 27,3% ( $p < 0.01$ ) no grupo infliximab (10 mg/Kg).

Em ambos estudos, a proporção de eventos adversos foi similar entre os três grupos. Infecções graves ocorreram em menos de 10 % dos pacientes e não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo controle e o grupo que fez uso de infliximab. No ACT 1, houve 38,8% de infecções no grupo placebo; 43,8% nos pacientes do grupo infliximab 5 mg/Kg e 49,2% dos pacientes com infliximab 10mg/Kg ( $p = 0,18$ ). O número de infecções graves, doenças neurológicas e reações *lupus-like* foi um pouco mais freqüente no grupo infliximab. No entanto, estes estudos (ACT 1 e ACT 2) foram desenhados para avaliar a eficácia do infliximab, faltando poder estatístico para detectar diferenças entre os grupos em relação a ocorrência de efeitos adversos raros. Ocorreu um caso fatal de histoplasmose no grupo infliximab e um caso de tuberculose. O próprio fabricante contra-indica a medicação para pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave (NYHA classe III/ IV) e com hipersensibilidade conhecida à proteína murina.

Definições utilizadas para inclusão de pacientes: RCUI ativa com *Mayo score*  $\geq 6$  e doença moderada a grave na sigmoidoscopia (*Mayo subescore*  $\geq 2$ ). Não foram claramente definidos os critérios para que um paciente fosse considerado refratário a corticoesteróides associados ou não a outras medicações.

### **Comentário em relação aos estudos já publicados:**

Nenhum estudo de boa qualidade metodológica comparou o infliximab com outras modalidades de tratamento farmacológico para RCUI moderada a grave (em particular o uso de ciclosporina), ou com o tratamento cirúrgico, opção terapêutica a ser considerada em casos retratários.

Considerando se tratar a RCUI de uma doença crônica, o tempo de seguimento dos estudos foi reduzido (até 1 ano), impedindo que qualquer conclusão sobre a eficácia ou segurança deste tratamento a longo prazo possa ser tirada.

#### 4. SÍNTESE DA INFORMAÇÃO

- Cinco ECR de boa qualidade metodológica mostraram que o infliximab foi mais efetivo que o placebo para o tratamento de RCUI moderada a grave.
- A segurança ou eficácia deste agente anti-TNF na RCUI por período superior a 54 semanas não foi avaliado. Pelo menos um estudo mostrou tendência de aumento do risco de doenças neurológicas, infecções graves (tuberculose) e reações *lupus-like* em comparação com placebo.
- As definições de gravidade da doença e de resposta aos corticoesteróides não foram claramente estabelecidas ou foram heterogêneas entre os estudos.

## 5. INTERPRETAÇÕES E RECOMENDAÇÕES

1. O infliximab aumenta taxas de resposta e remissão clínica em pacientes selecionados com RCUI moderada a grave. Embora os principais ensaios clínicos tenham arrolado um grupo heterogêneo de pacientes, recomenda-se o uso de infliximab apenas para pacientes com RCUI moderada a grave, com controle inadequado de sintomas apesar de terapia imunossupressora (azatioprina ou mercaptopurina) e refratários à corticoterapia endovenosa.

### (Recomendação de Grau A)

2. Não existem estudos que demonstrem superioridade do uso de infliximab comparativamente a outras opções terapêuticas (em especial ao uso de ciclosporina) em pacientes com RCUI moderada a grave, sem uso prévio de imunossupressores.
3. Não há evidências da segurança ou eficácia dos agentes anti-citocinas para tratamento da RCUI em médio ou longo prazo (>54 semanas).
4. Não há estudos que suportem o uso de outros agentes anti-citocinas na RCUI.

Observações e definições utilizadas na recomendação:

- 1) Doença ou exacerbação moderada ou grave: foram utilizados os critérios dos estudos ACT1 e 2 [4], ou seja, pontuação  $\geq 6$  na *Mayo Score* e doença moderada ou grave na sigmoidoscopia (*Mayo subscore*  $\geq 2$ ).
- 2) Refratariedade a corticoesteróides: uso dose equivalente a 60mg de prednisolona, por via endovenosa, por pelo menos uma semana, sem melhora significativa dos escores de gravidade de doença (por exemplo *Mayo Score*  $< 6$ ).
- 3) Dependência de corticoesteróides: recorrência de exacerbação moderada a grave ao tentar-se reduzir ou interromper o uso dessa medicação. A tentativa de retirada da medicação deve ter sido lenta, especialmente a partir de 20mg, na qual são sugeridas reduções de até 5mg a cada 2-4 semanas.
- 4) Dose do infliximab: a dose preconizada na RCUI é de 5mg/Kg, EV, infundido em duas horas, nas semanas 0, 2 e 6. Pacientes com boa resposta tem indicação de doses de manutenção a cada 8 semanas. Pacientes sem resposta após as três primeiras aplicações devem ter a medicação suspensa.
- 5) Uso hospitalar: pela gravidade dos casos, o início da administração da medicação costuma ser realizada em regime de internação hospitalar. Não há indicação precisa para internação de pacientes em remissão exclusivamente para administração da medicação, podendo a mesma ser administrada em regime ambulatorial, sob supervisão de enfermagem capacitada.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- 1- Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. A systematic review: infliximab therapy in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007; 25:19-37.
- 2- Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Gastrointestinal and Liver Disease* 8th edition 2006.
- 3- Aberra FN, Lichtenstein GR. Infliximab in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2006; 35:821-836.
- 4- Rutgeerts P, Sandborn WJ. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *NEJM* 2005; 23: 2462-2476.
- 5- De la Rue SA, Bickston JS. Evidence-based medications for the treatment of the inflammatory bowel diseases. *Current Opinion in Gastroenterology* 2006; 22:365-369.
- 6- Sands BE, Sandborn WJ. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflammatory Bowel Diseases* 2001; 7: 83-88.
- 7- Probert CS. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut* 2003; 52: 998-1002.
- 8- Jarnerot G. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
- 9- Truelove SC, Witts U. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955; 4947: 1041-8.
- 10- American Gastroenterology Association. AGA technical review: Corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130:940.
- 11- Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:971-6.
- 12- Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Löfberg R, Persson TB, Sjö Dahl RI. Early predictors of glucocorticoid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:831-5.

## ANEXO I

### Mayo Score ou Escore de atividade da atividade da Colite Ulcerativa

#### 1. Freqüência das Evacuações\*

##### **Pontos**

- 0 = Número habitual de evacuações ao dia para o paciente
  - 1 = Uma a duas evacuações a mais que o habitual
  - 2 = Três a quatro evacuações a mais que o habitual
  - 3 = Cinco ou mais evacuações a mais que o habitual
- Subscore de 0 a 3

#### 2. Sangramento Retal

##### **Pontos**

- 0 = ausência de sangramento.
  - 1 = raias de sangue com as fezes em menos do que a metade das evacuações.
  - 2 = sangue vivo com as fezes na maioria das evacuações.
  - 3 = evacuações contendo apenas sangue.
- Subscore de 0 a 3

#### 3. Achados Endoscópicos

##### **Pontos**

- 0 = ausência de doença ou doença inativa.
  - 1 = doença leve (enanema, diminuição do padrão vascular, leve friabilidade).
  - 2 = doença moderada (enanema evidente, perda do padrão vascular, friabilidade, erosões)
  - 3 = doença grave (sangramento espontâneo, ulcerações).
- Subscore de 0 a 3

#### 4. Avaliação Médica Global \*\*

##### **Pontos**

- 0 = normal.
  - 1 = doença leve.
  - 2 = doença moderada.
  - 3 = doença grave.
- Subscore de 0 a 3

O *Mayo score* é a soma dos quatro subscores, totalizando um máximo de 12 pontos.

\* Cada pacientes serve como controle para si mesmo no estabelecimento do grau de anormalidade da freqüência das evacuações.

\*\* a avaliação médica global leva em consideração a queixa diária do paciente de desconforto abdominal, a sensação geral de bem-estar, achados do exame físico e a performance do paciente para atividades diárias.

## **ANEXO II**

### **Escore de Truelove e Witts [9]**

Doença leve: menos de quatro evacuações por dia, com ou sem sangue, sem alterações sistêmicas e com VSG normal.

Doença moderada: mais de quatro evacuações por dia, porém com mínimas alterações sistêmicas.

Doença grave: mais de seis evacuações por dia com sangue, com alterações sistêmicas manifestas por febre, taquicardia, anemia ou VSG>30.

## **ANEXO III**

### **Escore de Baron – Classificação endoscópica [7]**

0-Mucosa normal

1-Perda do padrão vascular submucoso

2-Mucosa granular. Não friável.

3-Mucosa friável ao toque do aparelho,

4-Sangramento espontâneo ou ulceração

## **ANEXO IV**

### ***Seo Index* [11]**

$$\text{Seo Index} = 60 \times \text{sangue nas fezes} + 13 \times \text{evacuações por dia} + 0,5 \times \text{VSG} - 0,4 \times (\text{Hb(g/L)} - 1,5 \times \text{albumina (g/L)}) + 200$$

Onde:

VSG = velocidade de sedimentação globular

Sangue nas fezes: 0 = não; 1 = sim

Evacuações por dia: 0=1-3; 1=4; 2=5-7; 3≥8.

Classificação: <150 = doença em remissão; 150-220 = doença moderadamente grave; >220 = doença grave.

### **Índice de colite fulminante [12]**

$$\text{Índice de colite fulminante} = \text{Número de evacuações por dia} + (0,14 \times \text{PCR})$$

Onde: PCR = proteína C reativa

Valores ≥8 apresentam 72% de probabilidade de colectomia