



RETOCOLITE ULCERATIVA

TRATAMENTO COM AMINOSSALICILATOS

***GRUPO DE ESTUDOS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL DO BRASIL
FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA
SOCIEDADE BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA***

***Damiao AOMC, Miszputen SJ, Vieira A, Vilela EG, Teixeira FV, Albuquerque IC, Parente JML,
Chebli JMF, Ambrogini O, Saad-Hossne R.***

ELABORAÇÃO: 15 DE NOVEMBRO DE 2018.

O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É FORNECER RECOMENDAÇÕES, QUE POSSAM AUXILIAR NA TOMADA DE DECISÃO, FRENTE A PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA, EM RELAÇÃO AO BENEFÍCIO OU DANO DO TRATAMENTO COM AMONISALICILATOS. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, COM OS DESCRITORES DE ACORDO COM O PICO: PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA, I DE INDICADOR DERIVADOS DO ÁCIDO 5-AMINOSALICÍLICO, 5-ASA E O DE DESFECHOS BENEFICIO OU DANO. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, FORAM ENCONTRADOS 517 TRABALHOS SENDO UTILIZADOS 36 DESTES PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

Dentro do grupo dos aminossalicilatos incluímos a sulfassalazina (SSZ) e os compostos do ácido 5-aminossalicílico (5-ASA, mesalamina ou mesalazina)¹⁻³. Quando ingerida, a SSZ é desdobrada, no íleo distal e cólon, por ação bacteriana, em sulfapiridina (grandemente absorvida) e 5-ASA (pouco absorvido), sendo este último o princípio ativo do medicamento, agindo de forma tópica¹. O 5-ASA difere do ácido salicílico pela adição de um grupo amino na posição 5 (meta). Esta modificação molecular confere ao 5-ASA propriedades diferentes das observadas por outros salicilatos como a aspirina. Assim, ao contrário dos outros salicilatos, que bloqueiam exclusivamente a síntese de prostaglandinas por inibição das enzimas cicloxigenases 1 e 2, os 5-aminossalicilatos *modulam* a síntese de prostaglandinas e prostaciclina a partir do ácido araquidônico, podendo inibir (altas concentrações) ou aumentar (baixas concentrações) a sua produção⁴. Além disso, os 5-aminossalicilatos inibem a via 5-lipoxigenase bloqueando a produção de leucotrienos, potentes agentes pró-inflamatórios relacionados à quimiotaxia dos neutrófilos⁴⁻⁶. O 5-ASA também age como antioxidante e é um potente assimilador de radicais livres⁷. Uma das descobertas mais importantes relacionadas ao mecanismo de ação do 5-ASA na RCU, tem a ver com sua capacidade de ativar o PPAR- γ (“*gamma-form of peroxisome proliferator-activated receptor*”)⁷⁻¹². O receptor PPAR- γ é um importante membro da superfamília de receptores nucleares envolvidos em vários processos biológicos⁸⁻¹². Está presente em grandes quantidades na células epiteliais colônicas e, em menor grau, em macrófagos, células dendríticas e linfócitos⁸⁻¹². PPAR- γ é um receptor nuclear controlador da expressão de genes reguladores relacionados com metabolismo lipídico, sensibilidade à insulina, inflamação, proliferação, diferenciação e apoptose celular⁸⁻¹². Sua ativação promove a redução de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-2, IL-6 e TNF- α , além da inibição da via NF- κ B, outro importante

agente nuclear regulador da expressão de genes relacionados à resposta imune no intestino¹². Portanto, a ativação do PPAR- γ exerce um efeito direto anti-inflamatório na mucosa colônica.

O fato do 5-ASA ser o elemento ativo da SSZ, aliado à alta frequência de efeitos colaterais do uso da SSZ (13-60%, com necessidade de interrupção em 2-22% dos casos), particularmente se doses >4g/dia e em virtude da excessiva absorção da sulfapiridina^{4,13,14}, levaram ao desenvolvimento dos novos derivados salicílicos. Assim, a partir dos anos 80, várias formulações de mesalazina foram desenvolvidas, desprovidas de sulfapiridina¹⁵⁻¹⁸. A ideia central era proteger o 5-ASA da sua total liberação, absorção e metabolização no delgado proximal e fazer com que doses terapêuticas de 5-ASA, o princípio ativo da SSZ, atingissem as porções mais distais do trato gastrointestinal (TGI)^{1-3,8}. Quatro estratégias foram então desenvolvidas^{1-4, 8,18}: a) cobertura do 5-ASA com resinas acrílicas que se dissolvem e liberam o 5-ASA em um determinado pH; duas resinas tem sido mais usadas, o *Eudragit-S*, que promove a liberação da mesalamina quando o pH é >7 (íleo terminal e cólon), e o *Eudragit-L* que o faz em pH >5,6-6,0 (jejuno, íleo e cólon); b) mesalazina sob forma de microgrânulos cobertos individualmente com uma membrana semipermeável de etilcelulose e contidos em uma cápsula; a liberação do 5-ASA ocorre ao longo de todo o TGI e é tempo e pH-dependente (maior liberação quanto maior for o pH); c) substituição da sulfapiridina, responsável pelos efeitos colaterais da SSZ, por exemplo, pela 4-aminobenzoil- β -alanina, um transportador inerte (balsalazida), ou pela 4-aminobenzoilglicina (ipsalazida), ou ainda por outra molécula de 5-ASA (olsalazina ou azodissalicilato dissódico), constituindo um dímero; a liberação, como no caso da SSZ, depende do rompimento da ligação de nitrogênio pelas bactérias intestinais^{1,15-18}. Um detalhe importante é que a olsalazina provoca diarreia líquida em até 17-19% dos casos¹⁶. Tal efeito é dose-dependente e ocorre mais nos pacientes com RCU extensa (pancolite). A olsalazina, reconhecidamente, reduz a absorção de água e sódio no íleo e cólon¹⁶. Esta observação é fundamental na comparação dos resultados dos vários estudos com 5-ASA em que a inclusão ou retirada dos trabalhos com olsalazina modifica as conclusões

finais¹⁹; d) mesalazina recoberta por resina acrílica *Eudragit-S* e contida em uma matriz (MMX="Multi Matrix System") que se desintegra paulatinamente em 24 horas ao longo de todo o cólon³.

No Brasil, somente são comercializados produtos envolvendo o *Eudragit-S*, microgrânulos e tecnologia MMX. Formulações com maior conteúdo de mesalazina estão disponíveis, o que permite a utilização da medicação em uma só tomada diária, favorecendo a aderência dos pacientes ao tratamento^{3,7,20-22}.

No tratamento da retocolite ulcerativa (RCU) podemos identificar agentes indutores de resposta e remissão clínica (agentes de indução) assim como aqueles usados para manter a remissão clínica (agentes de manutenção), embora, muitos desses medicamentos possam ser utilizados para ambas as situações.

RESULTADOS

INDUÇÃO DE REMISSÃO

1.1 Colite distal

Em pacientes com doença "distal", a terapia tópica é a escolha preferida de tratamento²³⁻²⁵(**A**). Estudo incluindo 38 ensaios clínicos randomizados (ECR) comparou o uso de derivados de 5-ASA retal (supositório, enema ou sob forma de espuma) com placebo ou outra terapia ativa, em pacientes maiores de 12 anos e com doença leve a moderada, apresentando margem distal da doença menor que 60 cm da borda anal ou distal à flexura esplênica. Foi verificada superioridade desta terapia em relação ao placebo na indução de remissão sintomática, endoscópica e histológica. O *pooled Odds' Ratio* (POR) para remissão sintomática foi de 8,3 (8 estudos, IC95% 4,28 a 16,12; $p < 0,00001$; NNT = 2-4), para remissão endoscópica 5,3 (7 estudos, IC95% 3,15 a 8,92; $p < 0,00001$) e remissão histológica de 6,3 (5 estudos, IC95% 2,74 a 14,40; $p < 0,0001$). O uso de 5-ASA por via retal foi superior ao do corticosteroide por via retal na indução da melhora sintomática e da remissão, com um POR de 1,56 (6 estudos, IC95% 1,15 a 2,11; $p = 0,004$; NNT = 7-31) e 1,65 (6 estudos, IC95% 1,11 a 2,45; $p = 0,01$; NNT = 5-45), respectivamente ²³(**A**), resultados estes confirmados em outro estudo²⁴(**A**).

1.2 Proctite

Na terapia da proctite leve-moderada os supositórios são mais adequados, por atingirem melhor o alvo da inflamação (apenas 40% dos *foam* enemas e 10% dos enemas líquidos podem ser detectados no reto após 4 horas)²⁶(B).

O uso de supositórios em comparação com a mesalazina oral mostra uma melhora, em média, significativamente maior na pontuação do índice de atividade da doença ($p < 0,001$) e na taxa de remissão histológica ($p < 0,01$), em pacientes com proctite (≤ 15 cm da borda anal), sem diferença significativa nos eventos adversos, em uma análise de duas e quatro semanas de tratamento.^{27,28}(A) Em pacientes com proctite, mesalazina *Eudragit-S* oral, nas doses de 2,4g e 3,6g/dia, foi superior à mesalazina microgrânulos oral na dose de 2,25g/dia, no sentido de reduzir um índice de atividade da RCU que inclui aspecto endoscópico (“UC-DAI”).²⁹(A)

Em pacientes com RCU distal (pelo menos 5 cm acima da borda anal e não superior a 50 cm), a combinação de mesalazina por via oral e retal produz um alívio mais precoce e mais completo do sangramento retal do que a terapia oral ou retal isolada.³⁰(A)

Em metanálise Incluindo 12 ECRs (761 pacientes), os autores compararam 5-ASA oral versus tópico (enema ou supositório) ou a associação oral e tópica, em pacientes adultos com RCU leve-moderada. Não houve diferença significativa comparando o uso oral versus o uso tópico, na remissão da RCU ativa (4 estudos - 214 pacientes), resultado este limitado por alta heterogeneidade estatística ($I^2 = 64\%$) A associação do derivado de 5-ASA via oral e tópica comparado ao uso do derivado de 5-ASA apenas oral reduziu o risco na taxa de falha na indução da remissão (RR = 0,65; IC95% 0,47 a 0,91; NNT = 5) entre 3 - 8 semanas, em pacientes com RCU ativa (4 estudos - 322 pacientes), sem mostrar diferença na incidência de eventos adversos (RR 0,77, 95% CI 0,55-1,09).³¹(A)

1.3 Colite esquerda

A maioria dos estudos inclui pacientes com RCU leve a moderada existindo evidências claras da eficácia do uso da mesalazina tanto oral quanto tópica, na colite esquerda, quando comparada ao uso de placebo ^{23,32}(**A**).

A terapia de primeira linha para RCU esquerda ativa leve-moderada é a combinação de mesalazina oral e tópica ^{25,30}(**A**).

Revisão sistemática, incluindo 48 ECRs, com duração mínima de tratamento de 4 semanas, avaliou o uso de 5-ASA oral na indução da remissão em 7.776 adultos com RCU ativa leve-moderada. Na comparação do uso oral de 5-ASA com placebo, o derivado de 5-ASA reduz a taxa de falha na indução da remissão global ou clínica como observado na análise de 8 ensaios clínicos, composto pelo número total de 1.843 pacientes (RR = 0,86; IC95% 0,81 a 0,91; NNT = 7-13). Houve significância estatística apenas para derivados de 5-ASA na dose ≥ 2 g/dia, confirmando o estudo anterior (RR = 0,91; IC95% 0,85 a 0,98). Não houve diferença em eventos adversos na análise de 6 ensaios clínicos (N= 916 pacientes) ³²(**A**). Comparando o uso de derivado de 5-ASA com o de sulfassalazina, não houve diferença na taxa de falha de indução de remissão global ou clínica (RR = 0,9; IC95% 0,77 a 1,04) ao se analisar 8 EC (N= 526 pacientes), porém, o uso do derivado de 5-ASA está associado com uma redução de eventos adversos (11 estudos, RR = 0,48; IC95% 0,37 a 0,63; NNT = 6-10)³²(**A**). Não se encontrou diferença com significância estatística, ao se comparar o uso diário em uma única tomada de mesalazina com o uso em mais de uma tomada diária (uso convencional) na taxa de falha da indução da remissão global e clínica (3 estudos / 738 pacientes) e na taxa de falha de adesão ao regime de tratamento (2 estudos / 358 pacientes). Esta comparação não mostrou também diferença quanto aos efeitos adversos ³²(**A**). Não foi encontrada diferença, com significância estatística, na falha de indução da remissão global e clínica (11 estudos / 1.968 pacientes), assim como em eventos adversos, comparando as várias formulações de 5-ASA oral ³³(**A**).

A dosagem entre 2-3g /dia de mesalazina mostrou ser uma terapia de indução segura e eficaz para pacientes com RCU com atividade de leve-moderada ³²(A). Pacientes com doença de atividade moderada podem se beneficiar com uma dose inicial superior a 4g/dia ³³(A).

RECOMENDAÇÕES

A terapia de primeira linha para colite esquerda com atividade leve-moderada é a combinação de mesalazina oral e tópica. Dosagem diária superior a 2 g/dia é eficaz e segura na indução da remissão em pacientes com colite ulcerativa de leve a moderada. Pacientes com doença de atividade moderada podem se beneficiar com dose inicial igual ou superior a 4 g/dia. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

Na colite distal (margem distal menor que 60 cm da borda anal), o uso do 5-ASA por via retal (supositórios de 500mg e 1000mg/dia no caso de proctite ou enema de 1-3g/dia nas formas de colite distal) é superior ao de corticosteroide por via retal na indução da melhora sintomática e da remissão. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

Não há diferença ao se comparar dose única diária com esquema convencional na falha da indução da remissão e na taxa de eventos adversos. Não há diferença na falha de indução da remissão nem em eventos adversos, comparando as várias formulações de 5-ASA. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

O uso de 5-ASA (mesalazina) se comparado ao da sulfassalazina não tem diferença significativa quanto à falha de indução de remissão global ou clínica, porém, a mesalazina associa-se a menos eventos adversos. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

MANUTENÇÃO DE REMISSÃO

Revisão sistemática (RS), com 38 ECRs, em um tempo mínimo de tratamento de 6 meses, avaliou o uso de derivado de 5-ASA oral em pacientes com RCU de leve a moderada, em remissão (quiescente) (n=8.127 pacientes). O desfecho primário foi a falha na manutenção de remissão clínica ou endoscópica¹⁹(. Na comparação com placebo, o derivado de 5-ASA reduziu a taxa de recidiva (7 estudos com um total de 1.298 pacientes, RR = 0,69; IC95% 0,62 a 0,77; NNT = 5-8). Não houve diferença significativa quanto aos eventos adversos na análise de quatro estudos (N=875 pacientes). Comparando com o uso de sulfassalazina, o 5-ASA oral aumentou a taxa de recidiva na análise de 12 estudos, alguns de alta qualidade, mas com resultados heterogêneos (n=1.655 pacientes) (RR = 1,14; IC95% 1,03 a 1,27; NNT = 8-77). Quando a análise se limitou aos estudos com desfechos em 12 meses (8 estudos), não houve diferença estatística significativa entre a sulfassalazina e o 5-ASA (RR = 1,10; IC95% 0,98 a 1,23). Da mesma forma, quando a análise se restringiu aos 7 estudos em que não se utilizou a olsalazina (efeito adverso de diarreia importante), não houve diferença estatística significativa entre a sulfassalazina e o 5-ASA ¹⁹(**A**). Não houve diferença quanto aos eventos adversos na análise de 7 estudos (N=1.138 pacientes). Na comparação de uma tomada única diária versus a tomada convencional, não foi observada diferença significativa em vários parâmetros, a saber: na taxa de recidiva em 6 meses, em análise de três estudos com 1.871 pacientes (incluindo um ECR de alta qualidade); na taxa de recidiva em 12 meses (7 ECRs - 2.826 pacientes) e na falha em aderir ao esquema terapêutico (7 ECRs - 1.825 pacientes; resultado limitado pela alta heterogeneidade) ¹⁹(**A**). Comparando várias formulações de 5-ASA oral, não foi observada diferença significativa na taxa de recidiva em 12 meses (5 ECRs - 457 pacientes) e nem no número de eventos adversos (4 estudos - 365 pacientes) ¹⁹(**A**).

Revisão sistemática que avaliou dose de 5-ASA (7 ECRs - 1.534 pacientes) na prevenção de recidiva em pacientes com RCU em remissão (quiescente), mostrou que doses $\geq 2,0$ g/dia foi mais eficaz do que $< 2,0$ g/dia (RR = 0,79; IC95% 0,64 a 0,97; NNT = 5-33) ³²(A).

Outra revisão sistemática incluindo 9 ECRs, com limitações metodológicas, avaliou o uso do 5-ASA por via retal em 484 pacientes com RCU distal em remissão. O uso do 5-ASA por via retal comparado com placebo está associado com melhor taxa de manutenção da remissão clínica até 12 meses, na análise de 4 estudos (n= 301 pacientes) (RR = 2,22; IC95% 1,26 a 3,9; NNT = 2-13). Não houve diferença significativa no número de eventos adversos (2 estudos - 160 pacientes), sendo os mais frequentes irritação anal e dor abdominal. Comparando o uso de 5-ASA por via retal com o de 5-ASA oral não houve diferença com significância estatística na remissão clínica (2 estudos - 69 pacientes) ou endoscópica (2 estudos - 91 pacientes)³⁴(A). Uma segunda RS, porém, mostra que o uso de 5-ASA tópico intermitente foi superior ao 5-ASA oral (3 estudos - 129 pacientes), com redução na taxa de recidiva em pacientes com RCU quiescente (RR = 0,64 IC95% 0,43 a 0,95; NNT = 4) ³¹(A).

Comparando diferentes doses, não foi encontrada diferença com significância estatística entre o uso de enema 4 g/dia versus 2 g/dia (1 estudo - 29 pacientes) ou supositório 1 g/dia versus 500 mg/dia (1 estudo - 76 pacientes) ³⁴(A).

3.0 Prevenção de neoplasia colorretal

Revisão sistemática avaliou a eficácia dos derivados de 5-ASA na prevenção da neoplasia colorretal em pacientes com RCU (7 estudos – 1.508 casos - 20.193 pacientes com RCU). Os derivados de 5-ASA reduziram o risco de neoplasia colorretal (OR = 0,63; IC95% 0,48 a 0,84), principalmente naqueles pacientes com consumo diário médio mais elevado (sulfassalazina $\geq 2,0$ g/dia; mesalazina $\geq 1,2$ g/dia), [OR = 0,51; IC95% 0,35 a 0,75] ³⁵(A). Vale ressaltar que o controle da inflamação intestinal, seja com que droga for, é o elemento mais importante dentro do conceito de prevenção da displasia/câncer colorretal ³⁶(A).

RECOMENDAÇÕES

A sulfassalazina é superior ao 5-ASA na manutenção da remissão; no entanto, excluindo-se os trabalhos com a olsalazina – não disponível no Brasil – e incluindo-se somente os trabalhos com avaliação com 12 meses, a sulfassalazina é tão eficaz quanto o 5-ASA (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

Não há diferença na eficácia ou aderência ao tratamento entre uma tomada (dose total única) diária ou esquema convencional de 5-ASA. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA

Na comparação das várias formulações de 5-ASA oral, não há diferença na taxa de recidiva e no número de eventos adversos. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE

REFERÊNCIAS

1. Klotz U. Clinical pharmacokinetics of sulphasalazine, its metabolites and other prodrugs of 5-aminosalicylic acid. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 285-302.
2. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017; 389: 1756-70.
3. Ng SC, Kamm MA. Review article: new drugs formulations, chemical entities and therapeutic approaches for the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 815-29.
4. Mahadevan U, Sandborn WJ. Clinical pharmacology of inflammatory bowel disease therapy. In: Sartor RB, Sandborn WJ, ed. *Kirsner's Inflammatory Bowel Diseases*, 6th edition, Philadelphia, Saunders, 2004. p. 484-502.
5. Greenfield SM, Punchard NA, Teare JP, Thompson RPH. Review article: the mode of action of the aminosalicylates in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 369-83.
6. MacDermott RP. Progress in understanding the mechanisms of action of 5-aminosalicylic acid. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3343-5.
7. Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 202-9.
8. Desreumaux P, Ghosh S. Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid – new evidence. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (Suppl. 1): 2-9.
9. Dubuquoy L, Rousseaux C, Thuru X, Peyrin-Biroulet L, Romano O, Chavatte P, Chamailard M, Desreumaux. PPAR γ as a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2006; 55: 1341-9.
10. Stolfi C, De Simone V, Pallone F, Monteleone G. Mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and mesalazine in the chemoprevention of colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 17972-85.
11. Wang N, Kong R, Luo H, Xu X, Lu J. Peroxisome proliferator-activated receptors associated with nonalcoholic fatty liver disease. *PPAR Res* 2017; 2017: 6561701.
12. Kong R, Luo H, Wang N, Li J, Xu S, Chen K et al. Portulaca extract attenuates development of dextran sulfate sodium induced colitis in mice through activation of PPAR γ . *PPAR Res* 2018; 2018: 6079101.
13. Di Paolo MC, Paoluzi AO, Pica R, Iacopini F, Crispino P, Rivera M et al. Sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid in long-term treatment of ulcerative colitis: report on tolerance and side-effects. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 563-9.
14. Loftus Jr EV, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 179-89.
15. Chan RP, Pope DJ, Gilbert AP, Sacra PJ, Baron JH, Lennard-Jones JE. Studies of two novel sulfasalazine analogs, ipsalazide and balsalazide. *Dig Dis Sci* 1983; 83: 609-15.
16. Wadworth AN, Fitton A. Olsalazine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in inflammatory bowel disease. *Drugs* 1991; 41: 647-64.
17. Dhaneshwar SS. Colon-specific prodrugs of 4-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3564-71.

18. Abraham BP, Ahmed T, Ali T. Inflammatory Bowel Disease: pathophysiology and current therapeutic approaches. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 239: 115-46.
19. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD000544. doi: 10.1002/14651858.CD000544.pub3. PMID: 23076890.
20. Jackson CA, Clatworthy J, Robinson A, Horne R. Factors associated with non-adherence to oral medication for inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 529-39.
21. Kane SV, Robinson A. Review article: understanding adherence to medication in ulcerative colitis – innovative thinking and evolving concepts. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1051-8.
22. Kruis W, Kiudelis G, Rácz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized, non-inferiority trial. *Gut* 2009; 58: 233-40.
23. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 [CD004115-CD004115].
24. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; 40: 775–81.
25. Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006 Oct;12(10):979-94. PMID: 17012969.
26. van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, Tuynman HA, Sindram JW. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996 Jun; 10(3):327-32. PMID: 8791959.
27. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Ferretti M, Brignola C, Miglioli M et al. Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum* 1998 Jan; 41(1):93-7. PMID: 9510317.
28. Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, Ota A, Nakamura S, Hibi T. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation -- a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Aug; 38(3):264-73. PMID: 23734840.
29. Ito H, Iida M, Matsumoto T, Suzuki Y, Sasaki H, Yoshida T et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the induction of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Sep; 16(9):1567-74. PMID: 20049950
30. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997 Oct; 92(10):1867-71. PMID: 9382054.
31. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of oral vs. topical or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Feb; 107(2):167-76; author reply 177. PMID: 22108446.
32. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr; 106(4):601-16. PMID: 21407188.
33. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10:CD000543. doi: 10.1002/14651858.CD000543.pub3. PMID: 23076889.
34. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14; 11:CD004118. PMID: 23152224.
35. Zhao LN, Li JY, Yu T, Chen GC, Yuan YH, Chen QK. 5-Aminosalicylates reduce the risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: an updated meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Apr 7;9(4):e94208. PMID: 24710620

36. Lopez A, Pouillon L, Beaugerie L, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Colorectal cancer prevention in patients with ulcerative colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018; 32-33: 103-9.
37. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
38. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
39. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm.
40. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Os derivados salicílicos são eficazes e efetivos no tratamento da retocolite ulcerativa?

2. Pergunta Estruturada

P: Retocolite ulcerativa
I: Derivados salicílicos
C: --
O: benefício ou dano

Tabela 1 – Componentes do PICO

3. Estratégia de Busca de Evidência

#1 - ((Inflammatory Bowel Diseases) OR (Ulcerative colitis))

#2 - (Crohn Disease)

#3 - ((Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal) OR (Sulphasalazine) OR (Sulfasalazine) AND (Aminosalicylic Acid*) OR (Mesalazine) OR (Mesalamine) OR (5-aminosalicylic acid) OR (5-aminosalicylate) OR (Olsalazine) OR (Balsalazide))

#4 - (Therapy/narrow[filter] OR Prognosis/narrow [filter] OR Comparative study OR Comparative studies)

((((Inflammatory Bowel Diseases OR Colitis, Ulcerative) NOT Crohn Disease)) AND (Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal OR Sulphasalazine OR Sulfasalazine) AND (Aminosalicylic Acid* OR Mesalazine OR Mesalamine OR 5-aminosalicylic acid OR 5-aminosalicylate OR Olsalazine OR Balsalazide) AND (Therapy/narrow[filter] OR Prognosis/narrow [filter] OR Comparative study OR Comparative studies))

4. Trabalhos Recuperados

A obtenção da evidência a ser utilizada seguiu as etapas de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.

As bases de informação científica consultadas foram Medline via Pubmed. Busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados, foi realizada.

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	517

Tabela 2 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica.

5. Critérios de inclusão dos trabalhos selecionados

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida por dois pesquisadores com habilidade na elaboração de revisões sistematizadas, de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, e descritos, nos componentes do PICO, separando-se, por fim, os trabalhos com potencial relevância.

5.1 Segundo os desenhos de estudo

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos da seleção. Revisões sistemáticas e meta-análises foram utilizadas com o princípio de recuperação de referências que porventura haviam sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Foram incluídas revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs) e/ou estudos comparativos observacionais. A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (scores) discriminatórios JADAD³⁷ para os ECRs.

5.2 Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

5.3 Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

6. Método de avaliação crítica

Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (**Tabela 3**). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD³⁷, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE⁴⁰(evidência forte ou moderada) (**tabela 4**).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (**Tabela 5**), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE³⁸ considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

Dados do estudo Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Cálculo da amostra Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	Pacientes Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	Seguimento dos pacientes Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento Intervenção, controle e cegamento	Análise Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Resultado Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

Tabela 3 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

GRADE Working Group – GRAUS DE EVIDÊNCIA		
QUALIDADE	RACIONAL	RISCO DE VIESES
ALTA	ESTUDOS FUTUROS DIFICILMENTE MODIFICARÃO A CONFIANÇA OBTIDA NA ESTIMATIVA DE EFEITO	BAIXO
MODERADA	ESTUDOS FUTUROS PROVAVELMENTE TERÃO IMPACTO NA CONFIANÇA OBTIDA DE ESTIMATIVA DO EFEITO, E PROVAVELMENTE MODIFICARÃO ESSA ESTIMATIVA	MODERADO
BAIXA	ESTUDOS FUTUROS MUITO PROVAVELMENTE TERÃO IMPORTANTE IMPACTO NA CONFIANÇA OBTIDA DE ESTIMATIVA DO EFEITO, E PROVAVELMENTE MODIFICARÃO ESSA ESTIMATIVA	ALTO
MUITO BAIXA	HÁ INCERTEZA SOBRE A ESTIMATIVA DE EFEITO	MUITO ALTO

Tabela 04 – Critério de classificação de acordo com o Grade

Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos)	Definição da exposição (máx. 1 ponto)	Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (máx. 1 ponto)	Comparabilidade na base do desenho ou da análise (máx. 2 pontos)	Avaliação do desfecho (máx. 1 ponto)	Tempo apropriado de seguimento (máx. 2 pontos)	Score e nível da evidência

Tabela 5 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes

7. Exposição dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (**tabela 6**).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

Tabela 6 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

8. Recomendações

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

O grau de recomendação a ser utilizado advém diretamente da força disponível dos estudos incluídos segundo Oxford³⁹, e da utilização do sistema GRADE⁴⁰

9. Conflito de interesse

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos participantes da elaboração desta diretriz.

10. Declaração final

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES