



RETOCOLITE ULCERATIVA

TRATAMENTO COM CORTICOSTERÓIDE

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

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

ELABORAÇÃO: 07 DE OUTUBRO DE 2018.

A RETOCOLITE ULCERATIVA É UMA DOENÇA IDIOPÁTICA CARACTERIZADA POR EPISÓDIOS RECORRENTES DE INFLAMAÇÃO QUE ACOMETE PREDOMINANTEMENTE A CAMADA MUCOSA DO CÓLON. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É FORNECER RECOMENDAÇÕES QUANTO À EFICÁCIA E EFETIVIDADE DO TRATAMENTO COM CORTICOSTEROIDES EM PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, COM OS DESCRITORES DE ACORDO COM O PICO: PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA, I DE INDICADOR TRATAMENTO COM CORTICOSTEROIDE E O DE DESFECHOS BENEFICIO OU DANO. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, FORAM ENCONTRADOS 534 TRABALHOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA, SENDO UTILIZADOS 16 DESTES. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

RESULTADOS

INDUÇÃO DE REMISSÃO

Na maioria dos casos de retocolite ulcerativa (RCU), os surtos agudos da doença podem ser controlados com derivados do ácido 5-aminossalicílico (5-ASA)¹(A). Aqueles pacientes que não respondem aos compostos 5-ASA requerem corticosteroides para indução da remissão ²(A).

Na necessidade de corticosteroides, cerca de 70% dos pacientes respondem favoravelmente ao primeiro curso; todavia, ao final de um ano de tratamento apenas metade dos pacientes mantém remissão livre de corticoide, enquanto 22% desenvolvem dependência ³(C).

As evidências que indicam benefício da terapia com corticosteroides orais na RCU com atividade leve a moderada provêm de dois estudos que incluíram pacientes com RCU extensa. O primeiro estudo comparou o uso da prednisolona oral com o da sulfassalazina oral, ambas associadas à enema de hidrocortisona, sendo demonstrada a indução de remissão em 76% dos pacientes do grupo prednisolona e apenas 52% do grupo sulfassalazina, em duas semanas de tratamento ⁴(B). O segundo estudo também demonstrou que a terapia com esteroide oral associada à retal foi melhor do que o uso isolado destas medicações ⁵(B).

A prednisona apresenta efeito dose-resposta entre 20 e 60 mg/dia; a dose de 60 mg/dia é um pouco mais eficaz do que a dose de 40 mg/dia, mas à custas de mais efeitos adversos^{5,6}(B).

Não existem estudos randomizados que avaliaram o tempo e a forma de redução da terapia com esteroide. A maioria das recomendações sugere iniciar com uma dose de 40 – 60 mg /d via oral, até que haja uma melhora clínica significativa , não devendo ultrapassar quatro semanas. Esta deve ser seguida a uma redução de 5 – 10 mg por semana, até que uma dose diária de 20 mg seja atingida. A partir deste ponto, deve-se reduzir 2,5 a 5,0 mg / semana⁷(D).

Em cinco estudos clínicos randomizados (ECRs) com o total de 445 adultos com RCU, um deles avaliou a eficácia de diversos glicocorticoides (prednisona, fluticasona, beclometasona, prednisolona) comparando-os com placebo. A taxa de remissão obtida com glicocorticoides nos estudos individuais variou de 13% a 80%. Os glicocorticoides reduziram significativamente a taxa de "não remissão"; porém, esses resultados são muito limitados em decorrência da alta heterogeneidade entre os estudos (RR = 0,65; IC95% 0,45 a 0,93; I² = 81, p < 0,001). O número de pacientes necessário para tratamento (NNT) com glicocorticoide para se obter remissão em um paciente foi de 3 (IC95% 2-9). Em número absoluto, a taxa de eventos adversos (infecção, ganho de peso, hiperglicemia, acne, hirsutismo e hipertensão arterial) foi maior no grupo que utilizou glicocorticoides comparado com o grupo placebo, porém, sem significância estatística (RR = 1,69; IC95% 0,30 a 9,62) ²(A).

Outros autores avaliaram o uso da budesonida oral para indução de remissão na RCU. Dentre os estudos, um deles, placebo-controlado (N= 32 pacientes) não mostrou diferença com significância estatística entre os grupos para remissão clínica após quatro semanas de tratamento (RR = 1,41; IC95% 0,59 a 3,39). Outro estudo com 72 pacientes comparou o uso da budesonida oral 10 mg/d versus prednisolona oral 40 mg/dia com posterior redução gradual, por nove semanas; este ECR não mostrou diferença entre os grupos em relação à remissão endoscópica (RR = 0,23; IC95% 0,23 a 2,42) ou histológica (RR = 0,56; IC95% 0,15 a 2,06). Um terceiro estudo (N=343 pacientes) comparou a o uso de budesonida 9 mg (corticoide de liberação pH dependente) com mesalazina 3 g/d concluindo não haver diferença com significância estatística

entre os grupos quanto à remissão clínica, após 4 semanas de tratamento (RR = 1,41; IC95% 0,59 a 3,39) ⁸(A).

Os corticosteroides são a base da terapia para a RCU ativa grave ⁹(A). Os esteroides são administrados por via intravenosa na forma de metilprednisolona (60 mg/dia) ou hidrocortisona (100 mg 6/ 6 horas). Não existe evidência que sustenta o uso de dose maior que 60 mg/dia de metilprednisolona, considerando-se que doses mais elevadas não reduzem as taxas de colectomia. A duração do tratamento é geralmente limitada entre 7 e 10 dias; a continuação com este tratamento para além desse período não traz benefício adicional ¹⁰(A).

Um ECR (N= 66 pacientes), com poder estatístico inadequado para excluir pequenas diferenças, comparou o uso de metilprednisolona (1 mg/kg/dia e dose máxima de 60 mg/dia) injetada em bolo duas vezes ao dia com a mesma dose em infusão contínua, em pacientes hospitalizados com RCU grave. Não houve diferença significativa entre os dois grupos na análise dos desfechos: remissão clínica após 7 dias de tratamento, taxa de colectomia e eventos adversos fármaco-relacionados ¹¹(A).

Todos os pacientes hospitalizados com RCU grave devem ser investigados para confirmar o diagnóstico de atividade da doença e excluir possível infecção concomitante por *Clostridium difficile* ou citomegalovírus ¹²(D).

Revisão sistemática incluindo 32 estudos com o total de 1.991 pacientes , (1.948 de adultos), avaliou a terapia com corticosteroides intravenosos (hidrocortisona, metilprednisolona ou betametasona) em pacientes com RCU com atividade grave. Para os pacientes adultos, sem comparação com grupo controle, a taxa de resposta global aos esteroides, colectomia em curto prazo (até 2 meses após a internação) e mortalidade foram 67% (IC95% 65 a 69), 27% (IC95% 26 a 29) e 1% (IC95% 0,7 a 1,6), respectivamente ¹⁰(A).

Um ECR incluindo apenas 30 pacientes com RCU grave comparou monoterapia com ciclosporina 4 mg/kg/dia IV com a metilprednisolona 40 mg/dia IV. Após 8 dias, 53% (8 /15) pacientes que recebeu metilprednisolona teve resposta clínica à terapia *versus* 64% (9/14) tratado com ciclosporina , sem diferença estatisticamente significativa. Não houve nenhum caso sério de toxicidade droga-relacionada nos dois grupos ¹³(A).

A persistência, na mesma dose, de elevado número de evacuações diárias, presença de sangue nas fezes e nível sérico elevado de proteína C-reativa após o terceiro dia de tratamento intensivo com corticosteroides são os principais fatores associados à corticorefratariedade, com um risco de colectomia de até 85% ¹⁴(C). Ausência de melhora após 3-5 dias de tratamento com esteroides intravenosos é uma indicação para iniciar outra terapia de resgate ¹(B).

Revisão sistemática com meta-análise incluindo 11 estudos observacionais, avaliou as complicações pós-operatórias em 2.976 pacientes DII que haviam sido submetidos a cirurgia abdominal. O uso de corticosteroides comparado com o não uso, no momento da cirurgia, foi associado a aumento significativo do risco de complicações pós-operatórias totais (OR = 1,41; IC95% 1,07 a 1,87 - analisados 7 estudos); incluindo maior risco de complicações infecciosas (OR = 1,68; IC95% 1,24 a 2,28 - analisados 5 estudos). Pacientes que receberam altas doses orais de esteroide no pré-operatório (> 40 mg/dia) tiveram maior risco de complicações totais (OR = 2,04; IC95% 1,28 a 3,26 - analisados 2 estudos) ¹⁵(A).

Em estudo caso-controle que incluiu 3.522 pacientes com idade igual ou superior a 66 anos e DII incidente, com seguimento médio de 4,4 anos, foi verificada incidência de infecções graves de 3,7 /100 pessoas-ano (N=564 casos). O uso recente de corticosteroide oral comparado com o não uso da medicação aumentou o risco de infecções graves nesses pacientes ¹⁶(A).

RECOMENDAÇÕES:

Os surtos agudos de RCU não responsivos a derivados de 5-ASA requerem corticosteroides para indução da remissão. (A) **EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA**

A prednisona apresenta efeito dose-resposta entre 20 e 60 mg/dia, com 60 mg/dia sendo pouco mais eficaz do que 40 mg/dia, porém, com mais efeitos adversos. (B) **EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA**

Prednisona na dose de 40 – 60 mg/dia é mantida até que haja melhora clínica significativa e, em seguida, deve ser realizada uma redução de 5 – 10 mg / semana, até que uma dose diária de 20 mg seja atingida; a partir deste ponto reduz-se 2,5 – 5,0 mg por semana. (C) **EVIDÊNCIA DE QUALIDADE BAIXA**

Não existe evidência que sustente a utilização clínica da budesonida oral na indução de remissão da RCU ativa sendo a mesalazina superior nesta situação. (A) **EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA**

Não existe evidência que sustente o uso de dose superior a 60 mg/dia de metilprednisolona, além disso, a duração do tratamento é geralmente limitada entre 7 e 10 dias, pois um período maior não traz benefício adicional. (A) **EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA**

Todos os pacientes hospitalizados com RCU grave devem ser investigados para confirmar o diagnóstico e excluir infecção concomitante por *Clostridium difficile* ou citomegalovírus. (C) **EVIDÊNCIA DE QUALIDADE BAIXA**

Ausência de melhora após 3-5 dias com esteroides IV é uma indicação para iniciar terapia de resgate. (B) **EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA**

Os esteroides sistêmicos não têm indicação para terapia de longo prazo. (C) **EVIDÊNCIA DE QUALIDADE BAIXA**

O uso de corticosteroides no momento da cirurgia em pacientes com DII, está associado ao maior do risco de complicações pós-operatórias totais e infecciosas. (A) **EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA**

REFERÊNCIAS

1. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501–23. PMID: 20068560
2. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(4):590-9. Review. PubMed PMID: 21407179
3. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121(2):255-60. PMID: 11487534
4. Truelove SC, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J* 1962 29;2(5321):1708-11. PMID: 13994348
5. Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, Wilson CW, Jones FA. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut* 1960; 1:217-22. PMID: 13760840
6. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard-Jones JE, Jones AF. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1962 18;2(5302):441-3. PMID: 13865152
7. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W; American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130(3):940-87. PMID: 16530532
8. Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Oct 6;(10):CD007698. PMID: 20927762
9. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974 1;1(7866):1067-70. PMID: 4135487
10. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(1):103-10. Review. PMID: 17142106
11. Bossa F, Fiorella S, Caruso N, Accadia L, Napolitano G, Valvano MR, Andriulli A et al. Continuous infusion versus bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2007;102(3):601-8. PMID: 17156148
12. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut* 2011;60(1):130-3. Review. PMID: 21030524

13. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120(6):1323-9. PMID: 11313301
14. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38(6):905-10. PMID: 8984031
15. Subramanian V, Saxena S, Kang JY, Pollok RC. Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol* 2008;103(9):2373-81. PMID: 18616660
16. Brassard P, Bitton A, Suissa A, Sinyavskaya L, Patenaude V, Suissa S. Oral corticosteroids and the risk of serious infections in patients with elderly-onset inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2014;109(11):1795-802; quiz 1803. PMID: 25267328.
17. 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.
18. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
19. 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.
20. 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.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual o papel (benefício e dano) do corticosteroide no tratamento da retocolite ulcerativa?

2. Pergunta Estruturada

P: Retocolite ulcerativa
I: Tratamento com corticosteroides
C: --
O: benefício, dano

Tabela 1 – Componentes do PICO

3. Estratégia de Busca de Evidência

#1 – (((Inflammatory Bowel Diseases) OR (Colitis, Ulcerative)) NOT (Crohn Disease))

#2 – (Adrenal Cortex Hormones OR Steroids OR Cortisone OR Hydrocortisone OR Prednisone OR Prednisolone OR Methylprednisolone OR Budesonide

#3 – (Therapy/Narrow[filter] OR Prognosis/Narrow[filter] OR systematic[sb])

(((((Inflammatory Bowel Diseases) OR (Colitis, Ulcerative)) NOT (Crohn Disease)))) AND (((Adrenal Cortex Hormones OR Steroids OR Cortisone OR Hydrocortisone OR Prednisone OR Prednisolone OR Methylprednisolone OR Dexamethasone OR Budesonide AND (Therapy/Narrow[filter] OR Prognosis/Narrow[filter] OR systematic[sb])))

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	534

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

Foram incluídos de preferência ensaios clínicos controlados randomizados fase III, revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, estudos comparativos ou não, e na falta destes a melhor evidência disponível para responder a questão clínica, dentro dos limites do PICO. Após a aplicação dos critérios de inclusão foram selecionados 23 estudos para responder a questão clínica, entretanto foram eliminados estudos que abordaram Beclometasona VO e retal ou a Dexometasona 21-fosfato encapsulada, pois não temos estes fármacos/ e apresentações no Brasil, totalizando por fim, 16 estudos.

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 JADAD¹⁷, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE¹⁸ (evidência forte ou moderada).

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 4**), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE¹⁹, 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

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)	Escore e nível da evidência
--	---	--	--	--	--	------------------------------------

Tabela 4 - 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 5).

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

Tabela 5 - 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 Oxford²⁰, e da utilização do sistema GRADE¹⁸ (tabela 6).

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

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