

Segurança e eficácia de novas abordagens para o tratamento da colite ulcerativa a partir de ensaios clínicos randomizados

Safety and efficacy of new approaches to treating ulcerative colitis from randomized clinical trials

DOI:10.34119/bjhrv7n1-195

Recebimento dos originais: 15/12/2023

Aceitação para publicação: 15/01/2024

Priscilla Dutra Lira

Pós-Graduada em Análises Clínicas

Instituição: Universidade Fаметro

Endereço: Av. Constantino Nery, 1937, Manaus - AM, CEP: 69050-001

E-mail: pdl.lira@gmail.com

Victor Afonso Becher Braga

Graduado em Medicina

Instituição: Universidade de São Paulo (USP)

Endereço: Av. Bandeirantes, 3900, Vila Monte Alegre, Ribeirão Preto - SP, CEP: 14040-906

E-mail: victorbbraga@hotmail.com

Vinicius Basílio Nazario Arruda Veras

Graduado em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Olinda

Endereço: Rua Dr. Manoel de Almeida Belo, 1333, Bairro Novo, Olinda – PE, CEP: 53030-030

E-mail: viniciusveras10@hotmail.com

Márcio Antonio Cordeiro Lucio Cavalcanti

Graduado em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Olinda

Endereço: Rua Dr. Manoel de Almeida Belo, 1333, Bairro Novo, Olinda – PE, CEP: 53030-030

E-mail: marciolcavalcanti@gmail.com

Yuri Santos Correa Cardoso de Oliveira

Graduado em Medicina

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho

Endereço: R. das Araras, 241, Eldorado, Porto Velho – RO, CEP: 76811-678

E-mail: yuri_correa_oliveira@hotmail.com

Jucimar Milhomem Coêlho Sobrinho

Graduando em Medicina

Instituição: Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)

Endereço: R. Evandro Lins e Silva, 4435, Sabiazal, Parnaíba - PI, CEP: 64212-790

E-mail: jucimarmilhomem123@gmail.com

Daniela Maria de Oliveira

Farmacêutica e Bioquímica e Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Atenas

Endereço: R. Oscar Cândido Monteiro, 1000, Jardim Colégio de Passos, Passos - MG,

CEP: 37900-380

E-mail: danielamariaoliveira22@gmail.com

Joelma Felipe

Especialista em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal e Pediátrica

Instituição: Instituto Fernandes Figueiras (FIOCRUZ)

Endereço: Av. Rui Barbosa, 716, Flamengo, Rio de Janeiro -RJ, CEP: 22250-020

E-mail: joelma.felipe@iff.fiocruz.br

Juan Carlos Figueiredo Pereira

Graduando em Fisioterapia

Instituição: Universidade Veiga de Almeida

Endereço: Estrada Perynas, s/n, Cabo Frio - RJ, CEP: 28909-000

E-mail: juancarlosfigueiredo9@gmail.com

Ana Carolina Souza Ameno

Pós-Graduada em Psiquiatria

Instituição: Prefeitura de Contagem - MG Psiquiatria

Endereço: Pr. Pres. Tancredo Neves, 200, Camilo Alves, Contagem - MG, CEP: 32017-900

E-mail: dra.acsa@gmail.com

Tamara Caroline Pereira Viana

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Valença

Endereço: R. Srg. Vitor Hugo, 161, Fátima, Valença - RJ, CEP: 27600-000

E-mail: tamaracviana@gmail.com

Micheli de Souza Pedro

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade da Cidade de São Paulo

Endereço: R. Butantã, 285, Pinheiros, São Paulo- SP, CEP: 05424-140

E-mail: micheli_souza_pedro@hotmail.com

RESUMO

A colite ulcerativa é a forma mais comum de doença inflamatória intestinal na população mundial, sendo caracterizada como uma condição inflamatória idiopática presente no cólon, com maior incidência e prevalência no ocidente. O presente estudo de revisão buscou avaliar a segurança e eficácia de novas abordagens para o tratamento da colite ulcerativa, documentadas por meio de ensaios clínicos randomizados. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa realizada por meio da base de dados PubMed, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: testes controlados e randomizados; artigos publicados no último ano (2022-2023); que possuíam texto completo disponível e que abordassem acerca da segurança e eficácia de novas abordagens para o tratamento da colite ulcerativa. Ficou constatado que a eficácia das terapias de indução para colite ulcerativa utilizando ritlecitinibe e prepcitinibe em comparação ao uso de placebo foi confirmada, além de apresentarem um perfil de segurança aceitável em um curto período de tempo. Ainda, critérios como remissão clínica e melhora endoscópica

tiveram maior alcance no grupo tratado com guselcumabe comparativamente ao grupo controle, corroborando o perfil de segurança e eficácia desse anticorpo monoclonal no tratamento de indução da colite ulcerativa moderada a grave. A tolerabilidade e eficácia a longo prazo do estrasimod como terapia de indução em pacientes com colite ulcerativa moderada a grave também foram comprovadas. Por fim, a mercaptopurina emerge como uma opção terapêutica valiosa, demonstrando superioridade em relação ao placebo ao alcançar remissão clínica, remissão histológica em um ano e melhora endoscópica.

Palavras-chave: colite ulcerativa, tratamento, estudo clínico randomizado.

ABSTRACT

Ulcerative colitis is the most common form of inflammatory bowel disease in the world population, being characterized as an idiopathic inflammatory condition present in the colon, with a higher incidence and prevalence in the West. The present review study sought to evaluate the safety and efficacy of new approaches to the treatment of ulcerative colitis, documented through randomized clinical trials. This is an integrative review research carried out using the PubMed database, which took into account the following inclusion criteria: controlled and randomized tests; articles published in the last year (2022-2023); that had full text available and that addressed the safety and efficacy of new approaches to the treatment of ulcerative colitis. It was found that the efficacy of induction therapies for ulcerative colitis using ritlecitinib and preprocitinib compared to the use of placebo was confirmed, in addition to presenting an acceptable safety profile in a short period of time. Furthermore, criteria such as clinical remission and endoscopic improvement were greater in the group treated with guselkumab compared to the control group, corroborating the safety and efficacy profile of this monoclonal antibody in the induction treatment of moderate to severe ulcerative colitis. The tolerability and long-term efficacy of estrasimod as induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis have also been proven. Finally, mercaptopurine emerges as a valuable therapeutic option, demonstrating superiority over placebo in achieving clinical remission, histological remission within one year and endoscopic improvement.

Keywords: ulcerative colitis, treatment, randomized clinical study.

1 INTRODUÇÃO

A colite ulcerativa é caracterizada como uma condição inflamatória idiopática presente no cólon, a qual resulta em friabilidade difusa e erosões superficiais na parede colônica, com presença de sangramentos. A colite ulcerativa é a forma mais comum de doença inflamatória intestinal na população mundial. Ademais, a doença está restrita à mucosa e submucosa do cólon, além de se iniciar no reto e estender-se de forma contínua e proximal pelo trato gastrointestinal (GISBERT; CHAPARRO, 2019; JACKSON; DE CRUZ, 2018; SPICELAND; LODHIA, 2018).

Ainda não se conhece cientificamente uma causa específica para a doença inflamatória intestinal. Sabe-se da relação que pode haver com um componente genético primário, uma vez que o fator de risco independente mais associado é a história familiar, com uma taxa de até 14%

dos pacientes com história familiar positiva. Nesse sentido, um parente de primeiro grau de um paciente que apresenta a doença, possui um risco quatro vezes maior de desenvolver colite ulcerativa. Ademais, existe uma maior incidência entre pacientes judaicos do que entre outras etnias. Outro fator que pode estar relacionado é a autoimunidade, a qual pode desempenhar um importante papel na etiologia da doença (ASHTON; ENNIS; BEATTIE, 2017; LIU; POLK, 2018).

Em relação à epidemiologia da colite ulcerativa, existe uma maior incidência e prevalência da doença tanto no Norte da Europa quanto na América do Norte. Nesse caso, verifica-se uma maior relação da doença inflamatória intestinal ao ambiente e estilo de vida ocidental. A incidência da colite ulcerativa varia de 9 a 20 casos para cada 100 mil pessoas ao ano no mundo. Além disso, a prevalência da doença é de até 291 casos para cada 100 mil pessoas ao ano. A colite ulcerativa possui uma maior prevalência que a doença de Crohn em adultos, quando comparadas. Entretanto, ao ser levado em consideração a população pediátrica, a doença de Crohn é mais prevalente do que a colite ulcerativa (DANESE et al., 2018; PAI et al., 2018).

O maior pico de início da colite ulcerativa é entre os 15 a 30 anos de idade. Um segundo pico de incidência ocorre entre os 50 e os 70 anos de idade, demonstrando um padrão bimodal de incidência da doença na população geral. Existe, ainda, uma maior prevalência da colite ulcerativa entre pacientes não fumantes e entre aqueles com cessação recente do tabaco. Outro fator presente é um quadro da doença mais branda entre pacientes fumantes, além de menores taxas de hospitalização e menor necessidade de medicamentos (DANESE et al., 2018; PAI et al., 2018).

Em relação ao quadro clínico, a colite ulcerativa é marcada por uma diarreia sanguinolenta, na presença ou ausência de muco. Outros sintomas associados incluem urgência ou tenesmo, dor abdominal, perda ponderal e febre, variando conforme a gravidade da doença. A colite ulcerativa é marcada por um início gradual, sendo que os fatores que exacerbam a doença incluem o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e a cessação do tabagismo (ADAMS; CLOSE; SHREENATH, 2022).

Em torno de 10 a 30% dos pacientes com colite ulcerativa podem apresentar manifestações extraintestinais, dentre as quais incluem episclerite, esclerite, uveíte, eritema nodoso, artropatias periféricas e pioderma gangrenoso. Outra manifestação extraintestinal importante é a colangite esclerosante primária, além de um maior risco de desenvolvimento de câncer colorretal (ADAMS; CLOSE; SHREENATH, 2022).

O diagnóstico da colite ulcerativa é estabelecido com base na avaliação clínica e complementar do paciente, por meio de resultados de endoscopia, biópsia e exames de fezes para exclusão de outros diagnósticos, como as causas infecciosas. A avaliação laboratorial é marcada pelo aumento de fatores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR) e leucocitose, em especial nas exacerbações da doença. Em torno de 60 a 70% dos pacientes com colite ulcerativa apresentam a dosagem de anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos perinucleares (p-ANCA) positiva (LEE; KIM; MOON; MUNOZ et al., 2021).

A gravidade e extensão da doença marcam a escolha para a abordagem terapêutica da colite ulcerativa. Sabe-se que o prognóstico é costumeiramente bom entre os pacientes na primeira década após o diagnóstico, sendo que a maioria dos pacientes entram em remissão da doença. A colite ulcerativa não tem cura e, apesar do tratamento, os pacientes continuam a ter uma maior frequência de evacuações (RODRIGUEZ-LAGO et al., 2019). Diante disso, o objetivo do presente estudo de revisão é avaliar a segurança e eficácia de novas abordagens para o tratamento da colite ulcerativa, documentadas por meio de ensaios clínicos randomizados.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em dezembro de 2023, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Treatment” e “Ulcerative colitis”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Tratamento” e “Colite ulcerativa”. Estes descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

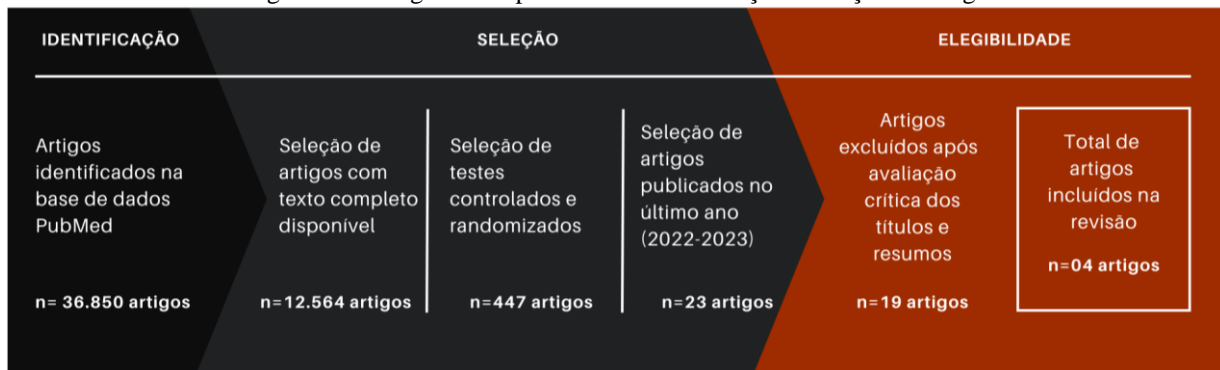
Os critérios de inclusão selecionados para a referida pesquisa foram: testes controlados e randomizados, em inglês “Randomized Controlled Trial”, com a possibilidade de uma análise homogênea do estudo; artigos publicados no último ano (2022-2023), com o intuito de se analisar avanços de novos estudos publicados nesse período; que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca da segurança e eficácia de novas abordagens para o tratamento da colite ulcerativa. Foram excluídos artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

3 RESULTADOS

Com a aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 36.850 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de

artigos com texto completo disponível, foram encontrados 12.564 artigos; ao serem selecionados testes controlados e randomizados, encontraram-se como resultado 447 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados no último ano (2022-2023), foram encontrados 23 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados 04 artigos, conforme esquematizado na figura 1, e que se encontram descritos na Tabela 1.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa

Autor/Ano	Título	Objetivos	Tipo de Estudo	Método/Amostra	Principais Resultados
LOWENBERG et al., 2023	<i>Mercaptopurine for the Treatment of Ulcerative Colitis: A Randomized Placebo-Controlled Trial</i>	Investigar a eficácia do tratamento otimizado com mercaptopurina em comparação com o placebo para colite ulcerativa em um estudo prospectivo controlado por placebo usando medidas de resultados objetivos.	Ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	59 pacientes com colite ulcerativa ativa, apesar do tratamento com 5-aminossalicilatos [5-ASA], foram randomizados para monitoramento terapêutico de medicamentos, tratamento com mercaptopurina guiado ou placebo por 52 semanas. Corticosteroides foram administrados nas primeiras 8 semanas e o 5-ASA foi continuado. Ajustes de dose de mercaptopurina e placebo baseados em metabólitos proativos foram aplicados a partir da semana 6 por médicos não cegos.	Observou-se que o tratamento otimizado com mercaptopurina foi superior ao placebo na obtenção de resultados clínicos, endoscópicos e histológicos 1 ano após o tratamento de indução com corticosteroides em pacientes com colite ulcerativa. Ademais, mais eventos adversos ocorreram no grupo da mercaptopurina.
PEYRIN-BIROULET et al., 2023	<i>Guselkumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: QUASAR Phase 2b Induction Study</i>	Avaliar a eficácia e segurança do guselcumabe, um antagonista da subunidade da interleucina-23p19, em pacientes com colite ulcerativa ativa moderada a grave.	Estudo clínico randomizado, de indução duplo-cego, controlado por placebo, com variação de dose.	Os pacientes foram randomizados (1:1:1) para receber guselcumabe intravenoso 200 ou 400 mg ou placebo nas semanas 0/4/8. Os não respondedores clínicos receberam guselcumabe subcutâneo ou intravenoso 200 mg, respectivamente, nas semanas 16/12/20 (período de estudo não controlado).	Foi visto que a indução intravenosa com guselcumabe foi eficaz contra o placebo em pacientes com colite ulcerativa ativa moderada a grave, sendo o guselcumabe seguro e a eficácia e a segurança foram semelhantes entre os grupos de diferentes doses de guselcumabe.
SANDBORN et al., 2023a	<i>Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies</i>	Avaliar a segurança e eficácia do etrasimod em pacientes adultos com colite ulcerativa ativa moderada a grave.	Dois ensaios independentes, randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, controlados por placebo, de fase 3.	Adultos com colite ulcerativa ativa moderada a grave e resposta inadequada ou perda de resposta ou intolerância a pelo menos um terapia aprovada para colite ulcerosa foram designados aleatoriamente (2:1) para etrasimod oral uma vez ao dia 2 mg ou placebo. A aleatorização foi estratificada pela exposição prévia a produtos biológicos ou terapêutica com inibidores da Janus quinase, utilização basal de corticosteroides e atividade basal da doença (pontuação de Mayo modificada).	O etrasimod foi eficaz e bem tolerado como terapia de indução e manutenção em pacientes com colite ulcerativa ativa moderada a grave, sendo uma opção de tratamento com uma combinação única de atributos que pode atender às necessidades persistentes não atendidas de pacientes com colite ulcerosa.
SANDBORN et al., 2023b	<i>Oral Ritlecitinib and Brepocitinib for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis:</i>	Avaliar a eficácia e segurança de ritlecitinibe (inibidor oral da família quinase JAK3/TEC) e brepocitinibe (inibidor oral de	Ensaio clínico randomizado, guarda-chuva duplo-cego, de	O estudo randomizou pacientes com colite ulcerativa moderada a grave para receber terapia de indução de 8 semanas com ritlecitinibe (20, 70, 200 mg), brepocitinibe (10, 30, 60 mg) ou placebo uma	As terapias de indução com ritlecitinibe e brepocitinibe foram mais eficazes que o placebo no tratamento da colite ulcerativa ativa

	<i>Results From a Randomized, Phase 2b Study</i>	TYK2/JAK1) como terapia de indução em pacientes com colite ulcerativa ativa moderada a grave.	fase 2b, de braço paralelo.	vez ao dia. O endpoint primário foi o Mayo Score total (TMS) na semana 8.	moderada a grave, com um perfil de segurança aceitável em curto prazo.
--	--	---	-----------------------------	---	--

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

4 DISCUSSÃO

Após a leitura e análise dos resultados obtidos a partir dos diferentes ensaios clínicos randomizados, a discussão se fundamenta a partir de diferentes tópicos acerca da segurança e eficácia de novas abordagens para o tratamento da colite ulcerativa: Guselcumabe; Monitoramento terapêutico no uso de mercaptopurina; Etrasimod e Inibidores da JAK ritlecitinibe e brepocitinibe. A discussão de tais tópicos é apresentada a seguir:

4.1 GUSELCUMABE

Apesar da disponibilidade atual de terapias para o tratamento da colite ulcerativa, como o uso dos antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF- α), antagonistas de interleucina (IL) ou dos inibidores da Janus quinase (JAK), a resposta dos pacientes a essas modalidades nem sempre é satisfatória, sendo a perda da resposta inicial um dos fatores envolvidos. Motivado por essa questão, recente estudo avaliou a segurança e eficácia que o guselcumabe, um anticorpo monoclonal, possui como tratamento para colite ulcerativa de graus moderado e grave na fase de indução (PEYRIN-BIROULET et al., 2023).

A escolha pelo guselcumabe se deve à sua capacidade de inibir a sinalização de IL-23 e a conseqüente produção de citocinas envolvidas na fisiopatologia da colite ulcerativa. O seu uso, liberado em vários países para o tratamento de outras doenças inflamatórias, foi associado à melhora clínica e endoscópica na 12ª semana em pacientes com doença de Crohn ativa de graus moderado e grave em pacientes com resposta inadequada ou intolerância à imunossupressão ou terapia biológica (PEYRIN-BIROULET et al., 2023).

Dessa forma, 483 pacientes foram triados inicialmente, com apenas 328 pacientes diagnosticados com colite ulcerativa moderada a grave com tempo de doença mínimo de 3 meses e randomizados em grupos que receberam guselcumabe intravenoso na dose de 200 ou 400 mg (intervenção) ou placebo (controle) a cada 4 semanas. Além disso, todos os pacientes foram avaliados quanto à pontuação do escore de Mayo, frequência de evacuações, sangramentos, ocorrência de efeitos adversos, além da concentração sérica de proteína C reativa e calprotectina fecal até a 12ª semana (PEYRIN-BIROULET et al., 2023).

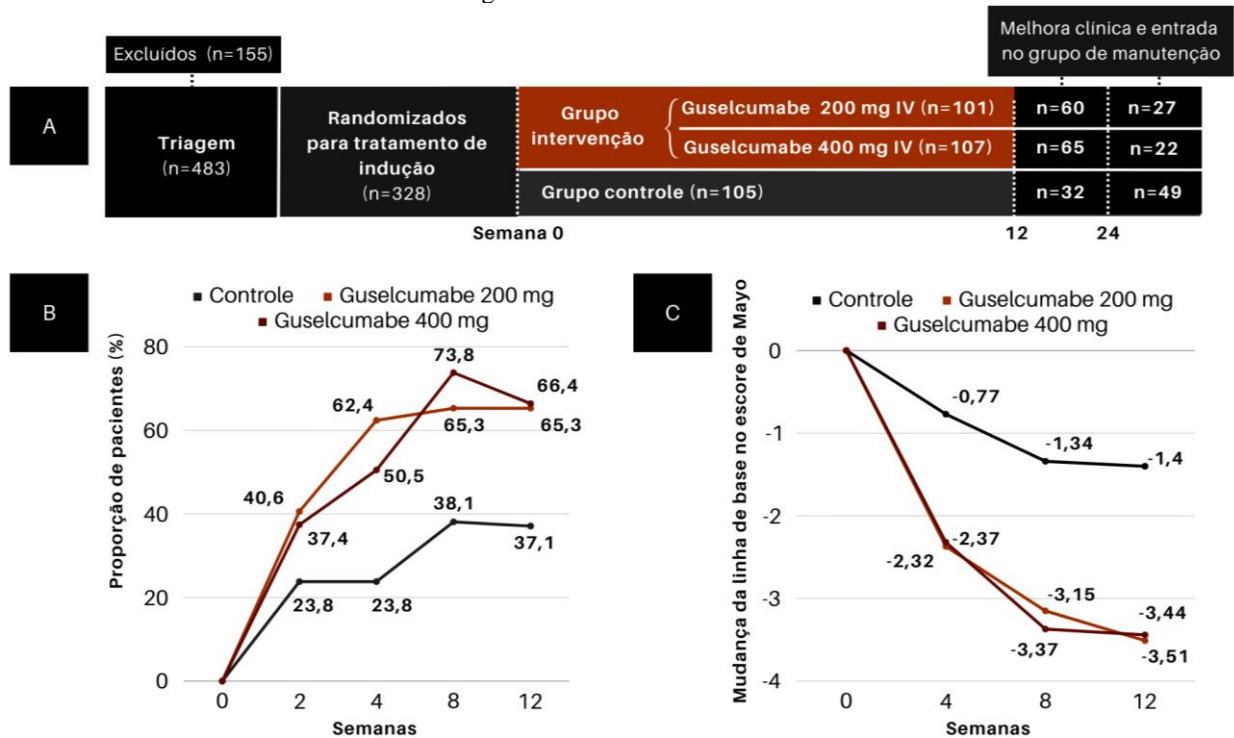
Pacientes de ambos os grupos que apresentaram melhora clínica ao final da 12ª ou 24ª semana foram incluídos em outro braço do estudo que avalia a terapia de manutenção, ao passo que pacientes que receberam placebo e não obtiveram resposta passaram a receber guselcumabe 200 mg intravenoso nas semanas 12, 16 e 20 do estudo (PEYRIN-BIROULET et al., 2023).

Ao final das 12 semanas, foi visto que a porcentagem de resposta clínica, definida no estudo pela resposta sintomática a partir da 2ª semana, foi maior no grupo que fez uso de

guselcumabe 200 mg (61,4%) e 400 mg (60,7%), em comparação com o grupo que recebeu placebo (27,6%), como mostra a figura 2. Critérios como remissão clínica e melhora endoscópica tiveram maior alcance no grupo tratado com o anticorpo monoclonal comparativamente ao grupo controle (PEYRIN-BIROULET et al., 2023).

Outros fatores como diminuição dos níveis séricos de biomarcadores inflamatórios já a partir da 4ª semana, baixa taxa de descontinuação do tratamento e taxas semelhantes de efeitos adversos entre os grupos intervenção e controle confirmam o perfil de segurança e eficácia do guselcumabe no tratamento de indução da colite ulcerativa de graus moderado e grave (PEYRIN-BIROULET et al., 2023).

Figura 2: 2A - Desenho do estudo e disposição dos pacientes conforme grupos ao longo das 24 semanas de estudo. 2B - Gráfico de linhas: proporção de pacientes com melhora sintomática entre os grupos ao longo das semanas de estudo. 2C - Gráfico de linhas: mudança da linha de base no escore de Mayo entre os grupos ao longo das semanas de estudo.



Fonte: autoral, com base em Peyrin-Biroulet e colaboradores (2023).

4.2 MONITORAMENTO TERAPÊUTICO NO USO DE MERCAPTOPURINA

Uma das terapias empregadas no manejo de pacientes com colite ulcerativa é o uso de tiopurinas, manejo considerado eficaz mas que está associado à descontinuação em até 40% dos pacientes em razão dos efeitos adversos associados à essa classe. No entanto, os estudos existentes nesse âmbito não levam em conta o monitoramento terapêutico de metabólitos das tiopurinas, como os 6-tioguaninucleotídeos (6-TGN) e a 6-metilmercaptopurina (6-MMP) (LOWENBERG et al., 2023).

A presença desses metabólitos nos glóbulos vermelhos estão associados a melhores desfechos na eficácia clínica do tratamento ou à toxicidade a depender de sua concentração. Dessa forma, entendendo que um uso proativo de tiopurinas otimizado pelo monitoramento terapêutico pode prolongar o controle da colite ulcerativa, recente estudo prospectivo controlado por placebo utilizou essa estratégia de tratamento para investigar sua eficácia (LOWENBERG et al., 2023).

Para isso, 70 pacientes foram triados para diagnóstico de colite ulcerativa por colonoscopia completa ou sigmoidoscopia com biópsia de mucosas e, posteriormente, randomizados em grupos que receberam tratamento com mercaptopurina com ajuste de dose através do monitoramento terapêutico (n=29) ou placebo (n=30) ao longo de 52 semanas (LOWENBERG et al., 2023).

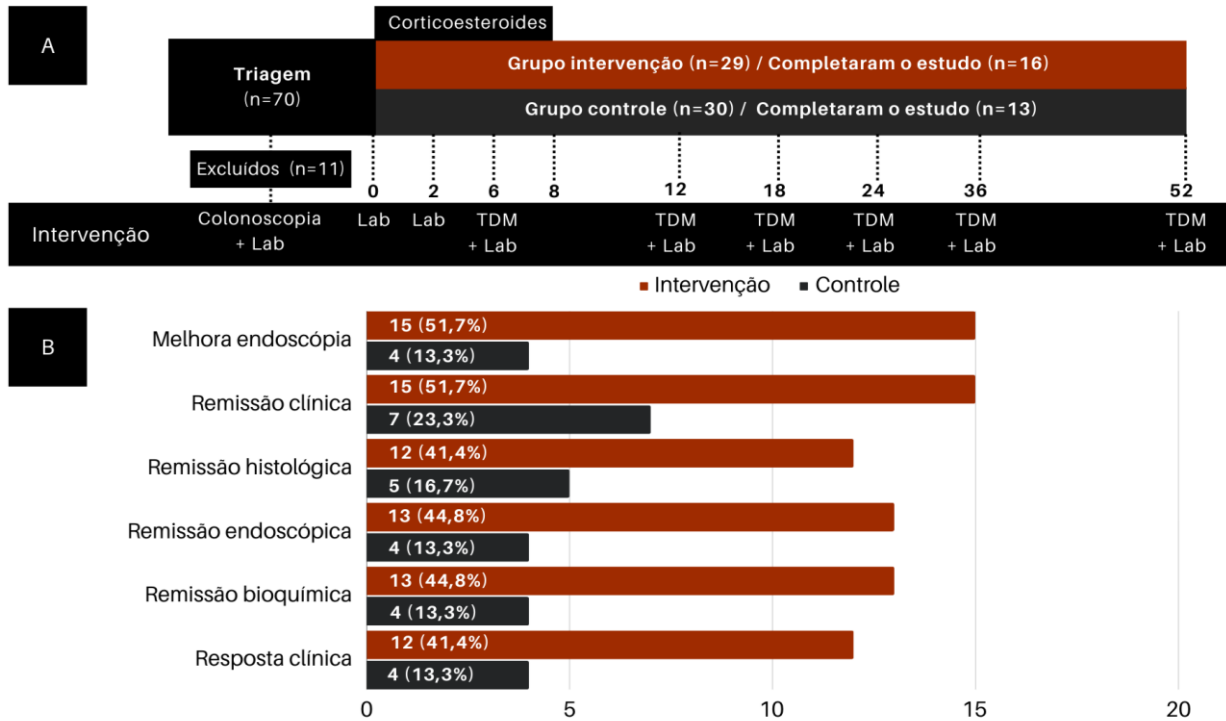
Além disso, todos os pacientes receberam corticosteroides nas primeiras 8 semanas do estudo, além de aminossalicilatos. Além das medições laboratoriais, a avaliação dos procedimentos se deu através do escore endoscópico de Mayo, ao passo que a avaliação da atividade histológica de doença ocorreu por meio do escore de Geboes, do índice histopatológico de Robarts e do escore de Nancy (LOWENBERG et al., 2023).

Após a intervenção, 16 dos 29 pacientes do grupo intervenção terminaram o estudo, ao passo que no grupo placebo apenas 13 dos 30 pacientes finalizaram, como mostra a figura 3. Apesar da remissão clínica e melhora endoscópica ter sido alcançada por 14 pacientes (48,3%) que fizeram uso de mercaptopurina, em comparação com apenas 3 (10%) dos que receberam placebo, a ocorrência de efeitos adversos se deu com maior frequência no grupo intervenção, sendo quatro destes considerados graves, mesmo que 75,9% dos pacientes que receberam mercaptopurina tenham tido dose reduzida após monitoramento terapêutico (LOWENBERG et al., 2023).

Assim, os autores concluem que a mercaptopurina se apresenta como uma opção valiosa de tratamento de colite ulcerativa, tendo em vista a superioridade em relação ao placebo na

obtenção de remissão clínica, remissão histológica em 1 ano e melhora endoscópica (LOWENBERG et al., 2023).

Figura 3: 3A - Desenho do estudo e disposição dos pacientes e intervenções realizadas conforme grupos ao longo das 24 semanas de estudo. 3B - Gráfico de linhas: proporção de pacientes que atingiram objetivos de eficácia sem corticosteroides na semana 52 do estudo.



Fonte: autoral, com base em Lowenberg e colaboradores (2023).

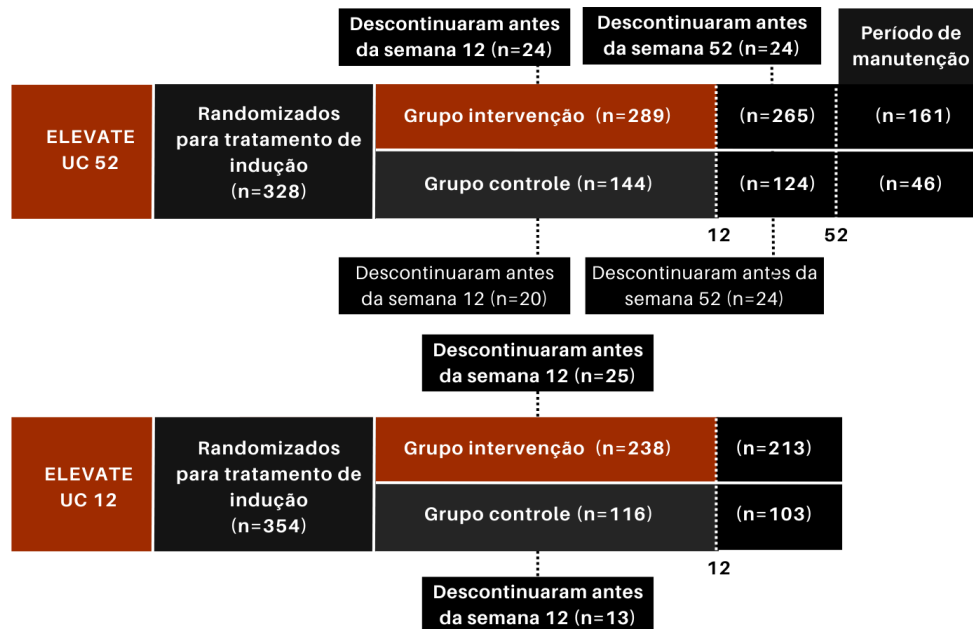
4.3 ETRASIMOD

Também com foco na imunomodulação, outro artigo recente avaliou segurança e eficácia do etrasimod em adultos com colite ulcerativa ativa de graus moderado a grave. A escolha por esse modulador não seletivo do receptor S1P reside na sua capacidade de sequestrar subconjuntos de linfócitos específicos em gânglios linfáticos periféricos capazes de reduzir a inflamação no trato gastrointestinal. No entanto, precauções como o emprego de um regime de titulação de 7 dias se fazem importantes no seu uso uma vez que o etrasimod reduz frequência cardíaca, além do fato dos seus metabólitos inibirem a monoamina oxidase B, fato que pode aumentar o risco de interações medicamentosas (SANDBORN et al., 2023a).

Nesse sentido, recente estudo multicêntrico, composto por dois ensaios independentes (ELEVATE UC 52 e ELEVATE UC 12), randomizou 787 adultos com colite ulcerativa moderada a grave com resposta inadequada ou perda de resposta inicial a pelo menos uma terapia aprovada para colite ulcerativa em grupos que receberam etrasimod oral 2 mg uma vez ao dia ou placebo ao longo de 12 semanas. Particularmente, o ELEVATE UC 52 difere do

ELEVATE UC 12 devido seu período de manutenção de 40 semanas acrescidas às 12 semanas de indução comuns entre os ensaios, conforme revela o desenho do estudo na figura 4 (SANDBORN et al., 2023a).

Figura 4: Desenho do estudo e disposição dos pacientes conforme perfis dos ensaios ELEVATE UC 52 e ELEVATE UC 12 ao longo das 52 e 12 semanas de estudo, respectivamente.



Fonte: autoral, baseado em Sandborn e colaboradores (2023a).

Os resultados do ELEVATE UC 52 mostram que 27% dos pacientes do grupo que recebeu etrasimod alcançaram remissão clínica no período de indução de 12 semanas, em comparação com apenas 7% no grupo placebo. Tais valores são similares aos vistos no ELEVATE UC 12, em que 25% dos pacientes que receberam o imunomodulador alcançaram tal desfecho em relação ao grupo controle que obteve apenas 15% (SANDBORN et al., 2023a).

Entretanto, diferentemente do ELEVATE UC 12, em que ambos grupo controle e intervenção relataram a mesma ocorrência de efeitos adversos (47%), no ELEVATE UC 52, a ocorrência de efeitos adversos foi relatada majoritariamente no grupo etrasimod (71%) em comparação com o grupo placebo (56%). Tais resultados atestam a tolerabilidade e eficácia durável do etrasimod como terapia de indução em pacientes com colite ulcerativa de graus moderado e grave, conferindo vantagem adicional a outros tratamentos por ser um fármaco administrado via oral com dosagem única diária (SANDBORN et al., 2023a).

4.4 INIBIDORES DA JAK: RITLECITINIBE E BREPOCITINIBE

Uma outra via envolvida na patogênese da colite ulcerativa se dá pela expressão de citocinas inflamatórias através de sinalização pela Janus quinase (JAK), portanto o uso de inibidores de JAK oferece uma modalidade terapêutica atraente para o tratamento de doenças inflamatórias intestinais. Nesse sentido, o recente estudo guarda-chuva de braços paralelos VIBRATO avaliou a eficácia e o perfil de segurança que o uso de ritlecitinibe e brepocitinibe, inibidores orais da JAK, possuem como terapia de indução em pacientes com colite ulcerativa (SANDBORN et al., 2023b).

Desse modo, 319 pacientes com colite ulcerativa de graus moderado a grave foram randomizados em grupos que receberam ritlecitinibe (n=150), brepocitinibe (n=142) ou placebo (n=25) uma vez ao dia, em até três doses diferentes, durante 8 semanas. Após esse tempo, foi observado, no grupo que recebeu ritlecitinibe nas doses de 20, 70 e 200 mg, uma proporção de 13,7%, 32,7% e 36% respectivamente de remissão clínica entre os pacientes. No grupo que recebeu brepocitinibe nas doses de 10, 30 e 60 mg, as proporções são de 14,6%, 25,5% e 25,5%, respectivamente, de remissão clínica entre os pacientes (SANDBORN et al., 2023b).

Esses resultados confirmam a eficácia das terapias de indução com ritlecitinibe e brepocitinibe em relação ao placebo, além de conferir um perfil de segurança aceitável em curto prazo, uma vez que os efeitos adversos relatados foram considerados de gravidade leve a moderada. No entanto, os autores recomendam estudos maiores para compreender por completo o perfil de segurança dos inibidores da JAK, tendo em vista que seu uso está associado ao aumento do risco de eventos cardiovasculares graves e tromboembolismos venosos (SANDBORN et al., 2023b).

5 CONCLUSÃO

A partir do presente estudo, verificam-se novas evidências em relação à abordagem terapêutica da colite ulcerativa, a partir da análise de segurança e eficácia de diferentes medicações neste contexto. A eficácia das terapias de indução para colite ulcerativa utilizando ritlecitinibe e brepocitinibe em comparação ao uso de placebo foi confirmada, além de apresentarem um perfil de segurança aceitável em um curto período de tempo. Ainda, critérios como remissão clínica e melhora endoscópica tiveram maior alcance no grupo tratado com guselcumabe comparativamente ao grupo controle, corroborando o perfil de segurança e

eficácia desse anticorpo monoclonal no tratamento de indução da colite ulcerativa moderada a grave.

Outro ponto em destaque é a tolerabilidade e eficácia a longo prazo do estrasimod como terapia de indução em pacientes com colite ulcerativa moderada a grave foram comprovadas, oferecendo uma vantagem adicional em relação a outros tratamentos devido à sua administração via oral em dose única. Por fim, a mercaptopurina emerge como uma opção terapêutica valiosa para o tratamento da colite ulcerativa, demonstrando superioridade em relação ao placebo ao alcançar remissão clínica, remissão histológica em um ano e melhora endoscópica.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, S. M.; CLOSE, E. D.; SHREENATH, A. P. Ulcerative colitis: Rapid evidence review. **American Family Physician**, v. 105, n. 4, p. 406-411, 2022.
- ASHTON, J. J.; ENNIS, S.; BEATTIE, R. M. Early-onset paediatric inflammatory bowel disease. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 1, n. 2, p. 147-158, 2017.
- DANESE, S. et al. Consensus recommendations for patient-centered therapy in mild-to-moderate ulcerative colitis: the i Support Therapy-Access to Rapid Treatment (iSTART) approach. **Intestinal Research**, v. 16, n. 4, p. 522-528, 2018.
- GISBERT, J. P.; CHAPARRO, M. Clinical usefulness of proteomics in inflammatory bowel disease: a comprehensive review. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 13, n. 3, p. 374-384, 2019.
- JACKSON, B.; DE CRUZ, P. Algorithms to facilitate shared decision-making for the management of mild-to-moderate ulcerative colitis. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v. 12, n. 11, p. 1079-1100, 2018.
- LEE, J. S.; KIM, E. S.; MOON, W. Chronological review of endoscopic indices in inflammatory bowel disease. **Clinical Endoscopy**, v. 52, n. 2, p. 129-136, 2019.
- LIU, C. Y.; POLK, D. B. Microbiomes through the looking glass: what do UC?. **Cell Host & Microbe**, v. 24, n. 4, p. 472-474, 2018.
- LOWENBERG, M. et al. Mercaptopurine for the Treatment of Ulcerative Colitis: A Randomized Placebo-Controlled Trial. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 17, n. 7, p. 1055-1065, 2023.
- MUNOZ, F. et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of abdominal ultrasound in inflammatory bowel disease. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 44, n. 2, p. 158-174, 2021.
- PAI, R. K. et al. The emerging role of histologic disease activity assessment in ulcerative colitis. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 88, n. 6, p. 887-898, 2018.
- PEYRIN-BIROULET, L. et al. Guselkumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: QUASAR Phase 2b Induction Study. **Gastroenterology**, v. 165, n. 6, p. 1443-1457, 2023.
- RODRIGUEZ-LAGO, I. et al. Management of acute severe ulcerative colitis in Spain: A nationwide clinical practice survey. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 42, n. 2, p. 90-101, 2019.
- SANDBORN, W. J. et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. **The Lancet**, v. 401, n. 10383, p. 1159-1171, 2023a.
- SANDBORN, W. J. et al. Oral ritlecitinib and brepocitinib for moderate-to-severe ulcerative colitis: results from a randomized, phase 2b study. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 21, n. 10, p. 2616-2628, 2023b.

SPICELAND, C. M.; LODHIA, N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 35, p. 4014, 2018.