

**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM
GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

JULYA LEITE DE ASSIS PEREIRA

**O USO DO TOFACITINIBE NO TRATAMENTO DA COLITE AGUDA GRAVE:
UMA SÉRIE DE CASOS**

VITÓRIA
2024

JULYA LEITE DE ASSIS PEREIRA

**O USO DO TOFACITINIBE NO TRATAMENTO DA COLITE AGUDA GRAVE:
UMA SÉRIE DE CASOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador(a): Prof. Dr. Felipe Bertollo Ferreira

VITÓRIA

2024

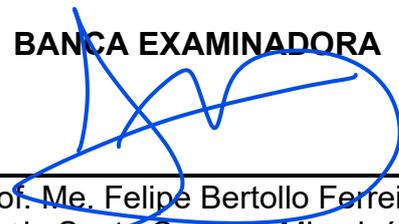
JULYA LEITE DE ASSIS PEREIRA

**O USO DO TOFACITINIBE NO TRATAMENTO DA COLITE AGUDA GRAVE:
UMA SÉRIE DE CASOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de graduação em Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Medicina.

Aprovada em 04 de junho de 2024

BANCA EXAMINADORA


Prof. Me. Felipe Bertollo Ferreira
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientador

Profa. Me. Ana Paula Hamer Sousa Clara
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
(Banca Interna)


Profa. Me. Luiza Fabres do Carmo
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM
(Banca Interna)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida e pelo privilégio de concluir mais uma importante etapa na minha vida.

Agradeço aos meus pais, aos meus familiares e aos meus amigos pelo suporte em todos os momentos da minha trajetória.

Ao meu orientador e professor Dr. Felipe Bertollo Ferreira pela parceria e pelos ensinamentos.

Aos demais professores e preceptores por serem fonte de aprendizado e inspiração.

Aos meus colegas de turma pela amizade e companheirismo nesses 6 anos.

E não poderia deixar de agradecer a todos os pacientes que me permitiram aprender com cada um.

Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.

Carl Jung

RESUMO

Introdução: A colite ulcerativa aguda grave (CAG) é uma complicação da retocolite ulcerativa (RCU) com morbidade e mortalidade significativas. O tratamento inicial dessa condição inclui o uso de corticosteroides. Entretanto, muito pacientes apresentam falha a terapia inicial e necessitam de terapia médica de resgate (por exemplo, ciclosporinas e imunobiológicos) ou tratamento cirúrgico. Novas opções promissoras de tratamento para a CAG estão surgindo, entre elas o tofacitinibe, uma pequena molécula administrada por via oral, que atua como inibidor da *Janus Quinases (JAK)*. **Objetivo:** Relatar todos os casos de CAG tratados com tofacitinibe no ano de 2023 em um centro de referência de doença inflamatória intestinal. **Métodos:** Trata-se de uma série de casos de pacientes que acompanham no ambulatório de gastroenterologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV) e tiveram internação no ano de 2023 devido quadro de colite aguda grave. Foi realizado um estudo observacional descritivo, no qual as informações foram obtidas por meio de acesso ao prontuário hospitalar do HSCMV, registro de imagens dos exames diagnósticos aos quais os pacientes foram submetidos e pesquisa na literatura. **Discussão:** Todos os pacientes internados estavam em tratamento para RCU e não responderam a terapia inicial com hidrocortisona endovenosa. Todos fizeram uso de tofacitinibe 30mg/dia durante pelo menos 3 dias com melhora clínica e laboratorial significativas nos primeiros 5 dias de uso. Apenas um paciente foi submetido a colectomia eletiva devido a displasia acentuada em biópsia de colonoscopia de rastreio. **Considerações finais:** O tofacitinibe demonstrou ser uma opção eficaz no tratamento da CAG. Novos estudos são necessários para determinar com precisão a dose, a frequência e a duração do tofacitinibe no tratamento de pacientes internados com CAG.

Palavras-chave: colite; falha da terapia de resgate; inibidores de Janus Quinases.

ABSTRACT

Introduction: A acute severe ulcerative colitis (ASUC) is a complication of ulcerative colitis (UC) with significant morbidity and mortality. The initial treatment for this condition includes the use of corticosteroids. However, many patients fail initial therapy and require rescue medical therapy (e.g., cyclosporine and biologics) or surgical treatment. New promising treatment options for ASUC are emerging, including tofacitinib, a small molecule administered orally, which acts as a Janus Kinase (JAK) inhibitor. **Objective:** Report all cases of acute severe ulcerative colitis (ASUC) treated with tofacitinib in the year 2023 at an inflammatory bowel disease referral center. **Methods:** It's a case series of patients followed up in the gastroenterology outpatient clinic at the Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória who were hospitalized in 2023 due to severe acute colitis. A descriptive observational study was conducted, in which information was obtained through access to the hospital records, imaging records of diagnostic tests the patients underwent, and literature research.

Discussion: All hospitalized patients were under treatment for UC and did not respond to initial therapy with intravenous hydrocortisone. All of them received tofacitinib 30mg/day for at least 3 days, resulting in significant clinical and laboratory improvement within the first 5 days of use. Only one patient underwent elective colectomy due to marked dysplasia found in a screening colonoscopy biopsy.

Conclusion: Tofacitinib has demonstrated to be an effective option in the treatment of acute severe ulcerative colitis. New studies are necessary to precisely determine the dose, frequency, and duration of tofacitinib treatment for hospitalized patients with ASUC.

Keywords: colitis; failure to rescue; Janus Kinase inhibitors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagem de raio-x com dilatação importante do ceco.....	15
Figura 2 – Peça cirúrgica evidenciando pólipó pediculado em sigmoide.....	16
Figura 3 – Imagem de raio-x com dilatação importante do ceco.....	17
Figura 4 - Setas evidenciando cólon tubulizado e espessado.....	18

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CAG	Colite Aguda Grave
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMV	Citomegalovírus
HSCMV	Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória
IV	Intravenoso
JAK	Janus Quinases
PCR	Proteína C Reativa
RCU	Retocolite Ulcerativa
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVOS	13
3	MÉTODO	14
4	CASOS CLÍNICOS	15
	4.1 CASO CLÍNICO 1	15
	4.2 CASO CLÍNICO 2	16
	4.3 CASO CLÍNICO 3	17
5	DISCUSSÃO	19
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
	REFERÊNCIAS	22
	APÊNDICES	24
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ..	25
	ANEXOS	27
	ANEXO A – CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DO CEP	28

1 INTRODUÇÃO

A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal crônica, que acomete predominantemente a camada mucosa do reto e do cólon e pode cursar com períodos intercalados de atividade e remissão.¹ A depender do grau de atividade da doença, a RCU pode ser classificada em leve, moderada ou grave.² Cerca de 10-15% dos pacientes apresentam um curso grave da doença com crises e hospitalizações frequentes, necessitando de terapias imunossupressoras e de corticosteroides.³ 20% dos pacientes com RCU apresentam pelo menos uma exacerbação grave durante o curso da doença.⁴

A colite ulcerativa aguda grave (CAG) é uma complicação da RCU e sua patogênese é desconhecida, mas provavelmente envolve respostas imunológicas disfuncionais, alguns gatilhos ambientais desconhecidos e uma predisposição genética.⁴ A CAG é definida pelos critérios de Truelove e Witts como a presença de uma frequência de fezes com sangue ≥ 6 por dia, associada a manifestações de acometimento sistêmico, devendo estar presente pelo menos uma das seguintes características: febre, taquicardia, anemia, marcador inflamatório elevado, por exemplo, proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS).^{2,5} Na prática clínica, CAG é uma importante classificação por ser uma condição potencialmente fatal e que apresenta grandes chances de complicações, como megacólon tóxico e perfuração intestinal, além de morbidade e mortalidade significativas.^{2,6}

O megacólon tóxico é uma complicação potencialmente fatal da CAG. No cenário de piora aguda da dor, sangramento, febre ou nova instabilidade de sinais vitais, uma radiografia abdominal deve ser obtida para avaliar o megacólon tóxico. Em adultos, um cólon transversal dilatado ≥ 55 mm e sinais de toxicidade sistêmica são indicativos de megacólon tóxico.⁷ Algumas infecções também podem levar a quadros mais desfavoráveis, sendo necessário o diagnóstico e tratamento precoce. Ainda não está claro se a reativação do citomegalovírus (CMV) é a causa ou consequência das exacerbações da CAG, mas a presença da infecção em pacientes com CAG tem sido associada ao aumento do risco de hospitalização, aumento da resistência aos corticosteroides, e aumento da necessidade de terapia de resgate.^{7,4} A infecção por *Clostridioides difficile* no contexto de CAG também tem sido

associada ao aumento do risco de colectomia, complicações pós-operatórias e aumento da mortalidade.⁴

Nos pacientes com quadro de colite aguda grave, o tratamento objetiva inicialmente alcançar estabilidade hemodinâmica e melhora sintomática, como a diminuição do número de evacuações e de sangramentos. Já a longo prazo, os objetivos do tratamento incluem a indução e manutenção da remissão clínica e endoscópica livre de corticosteroides e a prevenção de complicações relacionadas à RCU.^{8,9} Esses pacientes devem ser internados em um hospital, de preferência um que ofereça suporte cirúrgico especializado, caso uma colectomia seja necessária, visto que o manejo da CAG deve ser clínico-cirúrgico e requer avaliação clínica cuidadosa e contínua dos pacientes, pois a cirurgia tardia pode aumentar as complicações pós-operatórias e a mortalidade após 7 dias.⁶

Os corticosteroides intravenosos (IV) continuam a ser a base da terapia na CAG e devem ser iniciados imediatamente após a admissão hospitalar. No entanto, historicamente, quase 30% dos pacientes não respondem aos corticosteroides IV e necessitam de terapia médica de resgate que são os inibidores do fator de necrose tumoral alfa (infliximabe) e a ciclosporina. A não resposta a estes em 3- 5 dias é justificativa para indicação cirúrgica.⁴

Novas opções promissoras de tratamento para a RCU estão surgindo, entre elas o tofacitinibe, uma pequena molécula administrada por via oral, que atua como inibidor da *Janus Quinases (JAK)*.¹⁰ O tofacitinibe é caracterizado por uma boa absorção, com ou sem alimentos (com uma biodisponibilidade de 74%), um início rápido de seu efeito (as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas de 30 a 60 minutos) e um aumento da exposição sistêmica proporcional a dose. Não parece haver influência de idade, sexo, peso corporal (não requer ajuste de dose por peso) ou da gravidade inicial da doença sobre a concentração plasmática do tofacitinibe. Outras vantagens são: sua administração oral; resiste à degradação gástrica e pode entrar rapidamente na circulação sistêmica e, em indivíduos saudáveis, não afeta o filtrado glomerular, o fluxo plasmático renal e nem o clearance de creatinina.¹¹

Em pacientes submetidos à colectomia, o tratamento com tofacitinibe no pré-operatório demonstrou um perfil de segurança pós-operatório comparável aos produtos biológicos.¹² Além disso, o rápido início de ação apoia o uso precoce do tofacitinibe como resgate e a rápida depuração plasmática tem o benefício teórico de minimizar complicações intraoperatórias e pós-operatórias porque pode ser eliminado antes da colectomia, mesmo em casos urgentes.¹³

Diante da possibilidade do tofacitinibe no tratamento da CAG, o presente estudo visa descrever os casos de CAG de 2023 em hospital de referência no tratamento da doença inflamatória intestinal, em que foi optado pelo uso do tofacitinibe para o tratamento. Nos três casos não se tinha acesso ao infliximabe para uso emergencial e os pacientes não responderam de maneira adequada à hidrocortisona.

2 OBJETIVO

Relatar todos os casos de CAG tratados com tofacitinibe no ano de 2023 em um centro de referência de doença inflamatória intestinal.

3 MÉTODO

Trata-se de uma série de casos de pacientes que acompanham no ambulatório de gastroenterologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV) e tiveram internação no ano de 2023 devido a quadro de colite aguda grave. Foi realizado um estudo observacional descritivo, em que as informações foram obtidas por meio de acesso ao prontuário hospitalar do HSCMV, registro de imagens dos exames diagnósticos aos quais os pacientes foram submetidos e pesquisa na literatura.

A pesquisa poderia oferecer risco de vazamento de dados de prontuário, porém o sigilo e o anonimato são garantidos, segundo as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da resolução 466/12. O estudo segue as recomendações da Resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e teve a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos (CEP) com número do parecer 6.573.572 (anexo A).

Os pacientes foram orientados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice A).

4 CASOS CLÍNICOS

4.1 CASO CLÍNICO 1

Masculino, 34 anos, com diagnóstico de RCU desde 2018. Internação em março/23 por aumento das evacuações (mais de 10 episódios/dia), presença de sangramento e muco nas fezes, PCR 64 (valor de referência <6), hemoglobina de 9,1, frequência cardíaca de 111 bpm, sendo diagnosticado com quadro de colite aguda grave. Estava em uso de Vedolizumabe e azatioprina e já tinha feito uso de sulfassalazina, azatioprina e infliximabe sem atingir controle da doença. Nessa internação, iniciou tratamento com hidrocortisona, sem resposta. Optado por iniciar Tofacitinibe 30 mg/dia, com melhora clínica e laboratorial importante nos primeiros 5 dias. A colonoscopia de rastreio realizada durante a internação demonstrou RCU Mayo 3 e lesão polipoide pediculada de sigmóide. Paciente recebeu alta em uso de tofacitinibe 20mg/dia e prednisolona 40mg/dia mantendo melhora clínica e laboratorial. Entretanto, após resultado do histopatológico sugestivo de adenocarcinoma, optou-se por programação cirúrgica com proctocolectomia total e linfadenectomia e suspensão do tofacitinibe. A peça cirúrgica (figura 2) revelou colite crônica em acentuada atividade envolvendo reto, sigmoide e cólon descendente; e áreas com epitélio atípico de alto grau (displasia acentuada), em meio a regiões com atividade inflamatória. Pós cirúrgico sem intercorrências e com boa recuperação.

Figura 1 - Imagem de raio-x com dilatação importante do ceco



Fonte: Imagem obtida por meio de prontuário eletrônico

Figura 2 - Peça cirúrgica evidenciando pólipos pediculados em sigmoide



Fonte: Elaboração própria

4.2 CASO CLÍNICO 2

Feminino, 44 anos, com diagnóstico de RCU desde 1998. Encontrava-se em remissão clínica e endoscópica da doença em uso de mesalazina oral (4g/dia) e azatioprina (2,5mg/Kg/dia). Entretanto, em janeiro de 2023, apresentou quadro de hematoquezia e dor abdominal e tentativa frustrada de controle domiciliar com uso de corticoide via oral (40mg/dia). A paciente evoluiu com quadro de diarreia sanguinolenta com mais de 8 evacuações por dia, PCR 25 (valor de referência <6), sendo diagnosticada com colite aguda grave e necessidade de internação, uso de hidrocortisona EV e azatioprina, porém sem resposta satisfatória. Nesse contexto, foi evidenciada proctocolite ulcerativa intensa (MAYO 3) pela colonoscopia. Além de distensão gasosa de alças intestinais demonstrada pelos exames de imagem sugerindo uma evolução para megacólon tóxico (figura 3). A equipe optou então pela introdução de tofacitinibe 30 mg/dia durante 3 dias, com posterior ajuste para 20mg/dia, tendo a paciente apresentado melhora clínica muito importante, já na primeira semana. Atualmente, mantém o acompanhamento ambulatorial em uso de tofacitinibe 10 mg/dia com bom controle clínico e laboratorial da doença.

Figura 3 – Imagem de raio-x com dilatação importante do ceco



Fonte: Imagem obtida por meio de prontuário eletrônico

4.3 CASO CLÍNICO 3

Feminino, 59 anos, ex-tabagista, hipertensa e portadora de câncer ductal invasivo de mama direita (T1N1M0), com diagnóstico de RCU desde novembro de 2020, caracterizada como pancolite (Mayo 2) no momento do diagnóstico. Encontrava-se em tratamento para RCU com mesalazina supositório associado a sulfassalazina oral na dose de 4g/dia há 1 ano e 4 meses e apresentou remissão clínica, endoscópica e laboratorial durante 2 anos. Retornou ambulatorialmente, apresentando atividade clínica da doença, mais de seis evacuações bristol 6-7 associado a hematoquezia diariamente, além de dor em todo o andar inferior do abdome, tipo cólica, de forte intensidade e hemoglobina de 9,8. Paciente foi encaminhada à internação, para rastreio infeccioso e manejo do quadro. Na internação, paciente diagnosticada com colite aguda grave a esquerda, colonoscopia evidenciando colite erosiva intensa de cólon esquerdo (Mayo 2), proctite enantematosa moderada. Foi prescrito hidrocortisona 100mg EV de 8/8 horas associado a antibioticoterapia com Ceftriaxona e Metronidazol. Após 5 dias, paciente permaneceu sem resposta clínica à corticoterapia. Optado por iniciar tofacitinibe 30mg/dia como resgate. Após dois dias, paciente evoluiu com melhora gradual do padrão da dor abdominal, ausência de evacuações com presença de sangue, redução da frequência evacuatória e alta hospitalar no sétimo dia de medicação. Continuou acompanhamento ambulatorial, no qual foi optado por trocar a medicação

atual por vedolizumabe, devido uso de anastrozol pela paciente, para tratamento de câncer de mama.

Figura 4. Setas evidenciando cólon tubulizado e espessado



Fonte: Imagem obtida por meio de prontuário eletrônico

5 DISCUSSÃO

Os 3 casos relatados neste trabalho resumem o uso do tofacitinibe como terapia de resgate em pacientes com CAG refratária ao uso de corticosteroides endovenoso. Após decisão compartilhada, todos os pacientes foram tratados com tofacitinibe 30mg/dia por pelo menos 3 dias.

Ainda não há consenso quanto a dose de tofacitinibe a ser prescrita no tratamento da CAG, entretanto, o uso de altas doses (30 mg/dia) associado a corticosteroides intravenosos para terapia de resgate em pacientes com CAG refratária foi associada a um menor risco de colectomia em 90 dias em comparação aos controles quando ajustado para co-variáveis de gravidade da doença. Um estudo de caso-controle com 40 pacientes, demonstrou que este benefício só foi estatisticamente significativo com doses de tofacitinibe de 10 mg três vezes por dia, mas não com doses de 10 mg duas vezes por dia. Este achado tem implicações importantes, uma vez que a maioria dos pacientes no grupo do tofacitinibe teria sido aconselhada a se submeter à colectomia com base nas características da admissão, na exposição prévia a produtos biológicos e na falta de opções de resgate disponíveis para pacientes internados.¹⁴

Em um outro estudo realizado com quatro pacientes com diagnóstico de CAG e alta probabilidade de falha na monoterapia com corticosteroides intravenosos, três dos pacientes alcançaram remissão clínica com a associação de 30mg/dia de tofacitinibe e corticoide. E apenas um dos pacientes não alcançou resposta, apesar de uma melhora inicial rápida dos sintomas e da PCR, este paciente apresentou rápido aumento da PCR e retorno de sintomas graves após redução do tofacitinibe para 10mg/dia no 5º dia de tratamento, sendo submetido a colectomia de urgência. Neste mesmo estudo, não foram relatados efeitos adversos importantes diretamente atribuíveis ao uso de tofacitinibe durante a fase de indução da administração do medicamento ou até 18 meses de acompanhamento relatado.¹³

Apesar de todos os pacientes terem apresentado boa resposta ao tratamento de resgate, apenas uma paciente mantém o tofacitinibe como terapia de manutenção na dose de 10mg/dia, mantendo remissão da doença. No seguimento de uma das pacientes, o tofacitinibe foi suspenso após 2 meses de uso. A paciente

apresentou boa resposta com uso da medicação, entretanto, devido ao diagnóstico de câncer de mama, optou-se por descontinuar a medicação visto que não existem dados de segurança sobre o uso de inibidores da JAK em pacientes com diagnóstico atual ou prévio de neoplasia.¹⁵

Um paciente suspendeu a medicação após 2 meses de uso devido achado de displasia de alto grau em biópsia colorretal realizada durante a internação, este paciente foi submetido a colectomia e se mantém em remissão sem uso de terapia de manutenção. Nos casos em que a abordagem cirúrgica é necessária, evidências recentes sugerem que o tofacitinibe pode ter um papel importante em pacientes que falharam na terapia de primeira linha para CAG. Dada a rápida depuração do medicamento, pode ser menos provável que leve a resultados cirúrgicos adversos caso a colectomia emergente seja necessária.¹⁶

Todos os pacientes foram avaliados durante a internação quanto ao risco de megacólon tóxico, infecção por CMV e *Clostridioides difficile*, sendo descartado tais diagnósticos diferenciais. A alta hospitalar ocorreu com menos de 14 dias em todos os casos, com melhora clínica e laboratorial importante nos primeiros 5 dias, resultados semelhantes ao de uma metanálise publicada previamente em que o tempo de resposta do tofacitinibe variou de 3 a 6 dias após a admissão e o tempo até a alta variou de 2 a 21 dias, além de todos os pacientes apresentarem melhora nos sintomas e nos marcadores laboratoriais.¹⁰

Apesar de ser uma série de casos retrospectiva com um número pequeno de pacientes e limitações com relação a obtenção de dados dos prontuários, os resultados deste estudo se mostraram compatíveis com outros estudos internacionais e relatos já publicados, contribuindo para avaliações futuras mais sistemáticas do tofacitinibe como agente de resgate na CAG. Nenhum dos pacientes precisou ser submetido a colectomia de emergência e todos apresentaram resposta satisfatória com uso de tofacitinibe 30mg/dia ainda na internação, sem apresentarem efeitos adversos. A taxa de reinternação devido exacerbação da RCU após a alta hospitalar foi zero. Nossos dados sugerem que o tofacitinibe pode ter um papel relevante como terapia de resgate, principalmente, nos casos em que o infliximabe não está disponível.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tofacitinibe se apresenta como uma boa opção de resgate para pacientes com quadro de CAG, tendo potencial de reduzir os casos de colectomia de emergência. Mais estudos são necessários para comprovar a dose de indução ideal e a segurança do uso de altas doses do tofacitinibe de forma mais precisa como tratamento de resgate na CAG.

REFERÊNCIAS

- 1 Høivik ML, Moum B, Solberg IC, Henriksen M, Cvancarova M, Bernklev T. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut*. 2012 Jun 20;62(3):368–75. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302311>
- 2 Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* [Internet]. 2005;19(suppl a):5A36A. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/cjgh/2005/269076.pdf>
- 3 Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Sep;18(10):2179-2191.e6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356520300446>
- 4 Angkeow J, Rothman A, Chaaban L, Paulo N, Melia J. Systematic Review: Outcome Prediction in Acute Severe Ulcerative Colitis. *Gastro Hep Advances*, 2023. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772572323001735>
- 5 Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in Ulcerative Colitis. *Br Med J* [Internet]. 1955 Oct 29;2(4947):1041–8. Available from: <https://www.bmj.com/content/2/4947/1041>
- 6 Burri E, Maillard MH, Schoepfer AM, Seibold F, Van Assche G, Rivière P, et al. Treatment Algorithm for Mild and Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: An Update. *Digestion* [Internet]. 2020;101(1):2–15. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/504092>
- 7 Whaley KG, Rosen MJ. Contemporary Medical Management of Acute Severe Ulcerative Colitis. *IBD Journal Internet*. 2018 Jun 7 [cited 2020 Apr 9];25. Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/25/1/56/5034511?login=true>
- 8 Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG clinical guideline: Ulcerative colitis in adults. *AM J Gastroenterol* [Internet]. 2019 Mar;114(3):384–413. Available from: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2019/03000/ACG_Clinical_Guideline_Ulcerative_Colitis_in.10.aspx
- 9 Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *AM J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Mar;105(3):501–23. Available from: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2010/03000/ulcerative_colitis_practice_guidelines_in_adults_.6.aspx

- 10 Pantavou K, Yiallourou AI, Piovani D, Evripidou D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, et al. Efficacy and safety of biologic agents and tofacitinib in moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic overview of meta-analyses. *United European Gastroenterol J* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Feb 25];7(10):1285–303. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6894001/>
- 11 López-Sanromán A, Esplugues JV, Domènech E. Farmacología y seguridad de tofacitinib en colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Jan;44(1):39–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32829958/>
- 12 Dragoni G, Innocenti T, Amiot A, Castiglione F, Melotti L, Festa S, et al. Rates of Adverse Events in Patients With Ulcerative Colitis Undergoing Colectomy During Treatment With Tofacitinib vs Biologics: A Multicenter Observational Study. *AM J Gastroenterol* [Internet]. 2022 May 12 [cited 2024 May 21];10.14309/ajg.0000000000002676. Available from: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/9900/rates_of_adverse_events_in_patient_s_with.1014.aspx
- 13 Berinstein JA, Steiner CA, Regal RE, Allen JI, Kinnucan JAR, Stidham RW, et al. Efficacy of Induction Therapy With High-Intensity Tofacitinib in 4 Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Apr 1;17(5):988-990.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30458248/>
- 14 Berinstein JA, Sheehan JL, Dias M, Berinstein EM, Steiner CA, Johnson LA, et al. Tofacitinib for Biologic-Experienced Hospitalized Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis: A Retrospective Case-Control Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Apr 2];19(10):2112-2120.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34048936/>
- 15 Gordon H, Biancone L, Fiorino G, Katsanos KH, Kopylov U, Sulais EA, et al. ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2022 Dec 18;jjac187. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36528797/>
- 16 Kotwani P, Terdiman J, Lewin S. Tofacitinib for Rescue Therapy in Acute Severe Ulcerative Colitis: A Real-world Experience. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2020 Feb 2 [cited 2020 Jun 25]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32020189/>

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

O (a) Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar como voluntário (a) de uma pesquisa com o tema: **O uso do tofacitinibe no tratamento da colite aguda grave**, que será realizada no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV) sob a responsabilidade do médico Dr. Felipe Bertollo Ferreira, CRM 10.537 - ES, End. Rua Dr. João dos Santos Neves, 143 - Vila Rubim, Vitória - ES, CEP 29025-023 e telefone (27) 3212-7200. A sua participação consiste em concordar com a utilização de seus dados colhidos em prontuário no HSCMV para fins estritamente científicos. Trata-se de estudo descritivo básico, no qual as informações retiradas deste documento serão utilizadas para a realização de um relato de caso. O objetivo deste estudo é relatar o seu quadro clínico, incluindo os dados retirados da história, fotos ou vídeos dos exames de sangue, exames funcionais, elétricos, anatomopatológicos e/ou radiológicos e exame físico. Esse relato poderá contribuir para um melhor entendimento sobre a doença em questão. Frisamos também que esta pesquisa não acarreta nenhum ônus ou bônus financeiro ao participante. A pesquisa oferece risco mínimo de quebra de sigilo e confidencialidade dos dados coletados, neste contexto, os autores propõem as seguintes medidas para minimizar tais riscos: garantir o sigilo e a confidencialidade dos dados, bem como a guarda em segurança das informações coletadas, como regem as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da resolução 466/12. É seu direito desistir de participar da pesquisa mesmo que já tenha participado de alguma das etapas, sem nenhum prejuízo à assistência médica já realizada. Neste caso, entre em contato com algum dos pesquisadores a qualquer momento. Além disso, o pesquisador possui o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa e os resultados serão veiculados através de artigos científicos em revistas especializadas e/ou em encontros científicos e congressos. Fica garantido ao participante o direito de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Caso ocorra algum dano financeiro decorrente da pesquisa, o participante será ressarcido.

Rubrica do participante/responsável

Rubrica do pesquisador responsável

Caso aceite fazer parte do estudo assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de dúvida, você poderá pedir esclarecimentos aos pesquisadores a qualquer momento ou ainda entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da EMESCAM, que avaliou este trabalho, no telefone (27) 33343586, no e-mail comite.etica@emescam.br ou no endereço: Comitê de Ética em Pesquisa - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Av. N. S. da Penha, 2190, Santa Luiza - Vitória - ES - 29045-402.

Observação: Todas as páginas do TCLE devem ser rubricadas pelo participante e pelo pesquisador que estiver responsável pela coleta dos dados.

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO

Eu, _____
_____, RG: _____ e
CPF: _____, abaixo assinado, autorizo a participação no
estudo referido. Fui devidamente informado e esclarecido pelos pesquisadores
sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis
riscos e benefícios decorrentes da participação. Foi-me garantido que posso retirar
meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer prejuízo.

Vitória - ES, ____ de _____ de ____.

Assinatura do participante:

Assinatura do pesquisador:

ANEXOS

ANEXO A – CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DO CEP

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: O uso do tofacitinibe no tratamento da colite aguda grave

Pesquisador: Felipe Bertollo Ferreira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 76418123.8.0000.5065

Instituição Proponente: IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE VITORIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.573.572

Apresentação do Projeto:

O estudo trata-se de uma revisão bibliográfica e de prontuários médicos hospitalares pertencentes a pacientes em acompanhamento no ambulatório de gastroenterologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória.

Objetivo da Pesquisa:

Relatar três casos de remissão de colite aguda grave após uso de Tofacitinibe e compartilhar com a comunidade médica e científica de forma a expandir o conhecimento acerca do uso dessa medicação nesses casos e beneficiar os pacientes acometidos por essa intercorrência.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são descritos como vazamento de dados do prontuário. Já os benefícios são colocados como: desenvolver um olhar crítico do médico em relação ao uso de Tofacitinibe no manejo da Colite Aguda Grave, trazendo discussão da comunidade médica para padronizar a abordagem terapêutica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa atende todos os requisitos éticos para ser realizada conforme Resolução CNS 466/2012.

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190

Bairro: Bairro Santa Luiza

CEP: 29.045-402

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3334-3586

Fax: (27)3334-3586

E-mail: comite.etica@emescam.br

**ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM**



Continuação do Parecer: 6.573.572

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados e estão adequados.

Em cronograma a análise a ser realizada pelo comitê de ética consta no mês 11/2023, sendo que está ocorrendo no mês 12/2023, mas como a coleta de dados ocorre somente no mês de jan/2024 e fev/2024, entende-se que foi apenas erro de digitação.

Recomendações:

O cronograma apresenta a etapa da análise comitê de ética em novembro(sugestão alterar).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não existe pendência.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado por decisão do CEP. Conforme a norma operacional 001/2013:

- riscos ao participante da pesquisa deverão ser comunicados ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- ao final de cada semestre e ao término do projeto deverá ser enviado relatório ao CEP por meio de notificação via Plataforma Brasil;
- mudanças metodológicas durante o desenvolvimento do projeto deverão ser comunicadas ao CEP por meio de emenda via Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2228870.pdf	03/12/2023 18:00:56		Aceito
Declaração de concordância	folha_de_rosto_.pdf	03/12/2023 17:56:54	JULYA LEITE DE ASSIS PEREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_tofacitinibe.pdf	03/12/2023 17:47:17	JULYA LEITE DE ASSIS PEREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_projeto.pdf	03/12/2023 17:46:53	JULYA LEITE DE ASSIS PEREIRA	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	03/12/2023 17:42:55	JULYA LEITE DE ASSIS PEREIRA	Aceito

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190

Bairro: Bairro Santa Luiza

CEP: 29.045-402

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3334-3586

Fax: (27)3334-3586

E-mail: comite.etica@emescam.br

ESCOLA SUPERIOR DE
CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE VITÓRIA -
EMESCAM



Continuação do Parecer: 8.573.572

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITORIA, 12 de Dezembro de 2023

Assinado por:
rubens José loureiro
(Coordenador(a))

Endereço: EMESCAM, Av.N.S.da Penha 2190

Bairro: Bairro Santa Luiza

CEP: 29.045-402

UF: ES

Município: VITORIA

Telefone: (27)3334-3586

Fax: (27)3334-3586

E-mail: comite.etica@emescam.br