



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Farmacoterapia da Colite Ulcerosa

Marta Filipa Trigo Rodrigues

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2025



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Farmacoterapia da Colite Ulcerosa

Marta Filipa Trigo Rodrigues

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2025

Farmacoterapia da Colite Ulcerosa

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Marta Filipa Trigo Rodrigues

Copyright© 2025 Marta Filipa Trigo Rodrigues

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“Tudo parece impossível até que seja feito”

Nelson Mandela

Agradecimentos

Ao meu orientador, **Professor Doutor Jaime Conceição**, deixo um agradecimento muito especial por todo o apoio e orientação desde o início deste percurso. Sempre soube que seria a pessoa certa para me guiar nesta Dissertação e não poderia estar mais grata pela dedicação, interesse e disponibilidade que demonstrou. Sem si, nada disto teria sido possível. Graças ao seu exemplo e exigência, sinto que serei uma melhor farmacêutica!

Aos **Professores do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**, agradeço toda a disponibilidade, apoio e o papel essencial que tiveram na minha formação. Contribuíram para o meu crescimento académico e para me tornar uma profissional de saúde mais preparada e consciente.

Pais, os pais mais “galinhas” do mundo, que todos os dias se esforçam para me dar tudo: obrigada! Peço desculpa por todos os planos que ficaram adiados devido ao estudo e à preparação desta Dissertação, mas sei que compreenderam sempre. A vocês só vos posso agradecer por todo o apoio que me deram ao longo destes cinco anos, eram sempre os primeiros a festejar as minhas conquistas, por mais pequenas que fossem e sei que no futuro não será diferente. Sem vocês isto não seria possível, obrigada por tornarem este sonho realidade.

Ao **Pedro**, agradeço por toda a compreensão, paciência e cumplicidade. Mesmo à distância, foste o meu maior apoio, soubeste lidar com as minhas frustrações e festejaste todas as minhas conquistas como se fossem tuas. Obrigada por teres estado sempre presente, mesmo a 300 km de distância, e por nunca deixares de acreditar em mim.

Aos amigos que a Universidade me deu para a vida, **Sardinha, Beatriz, Catarina, Daniela, Jéssica, Joel, Mário, Margarida e David**, obrigada por me acompanharem nestes cinco anos, por todos os momentos incríveis que partilhámos e por tornarem este percurso mais leve e inesquecível. Sem vocês, não teria sido o mesmo. Obrigada, também por me mostrarem o verdadeiro significado de “estudar onde é bom viver”.

Aos meus afilhados, **Bárbara, Tiago, Constança, Telma e Félix**, obrigada por serem os melhores afilhados que poderia ter pedido. Espero ter estado à altura e que tenha melhorado o vosso percurso académico. Espero que continuem a contar comigo para vos ajudar na vossa continuação deste percurso e que esteja sempre presente na vossa vida. Vão ter sempre um lugar muito especial no meu coração!

Aos meus padrinhos, **Agostinho e Filipa**, que foram os meus primeiros pilares neste Curso, obrigada por me transmitirem tranquilidade e confiança logo desde o início. Desculpem pelos problemas que surgiram, mas espero que saibam que foram pessoas muito importantes na minha vida. E ao meu padrinho **Carlos**, que pode não o ter sido desde o primeiro dia, mas estava claramente destinado a ser outro grande pilar neste percurso. Obrigada aos três por tornarem estes anos mais especiais.

À **Tia Carla** e à **Margarida**, que são as grandes “culpadas” por eu ter escolhido este Curso e que, desde cedo, despertaram-me o “bichinho” de ser farmacêutica. Obrigada por festejarem cada uma das minhas conquistas ao longo destes cinco anos e por terem sido sempre um dos meus maiores apoios!

Por fim, um **obrigado a todos** os que, de uma forma ou de outra, fizeram parte deste percurso. Sem cada um de vocês, este caminho não teria tido o mesmo significado.

Resumo

As doenças inflamatórias intestinais, nomeadamente a doença de Crohn e a colite ulcerosa, são distúrbios digestivos caracterizados por uma inflamação crónica do trato gastrointestinal. Ambas as doenças apresentam sintomas semelhantes, sendo caracterizadas principalmente por diarreia crónica, com ou sem sangramento, dor abdominal e perda de peso. A sua incidência tem aumentado ao longo dos anos, sendo mais elevada na América do Norte, Europa e Oceânia. A prevalência é maior em indivíduos mais jovens, podendo variar de acordo com a localização geográfica, fatores genéticos, hábitos alimentares e resposta imunológica inadequada.

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória crónica cuja fisiopatologia envolve a inflamação da mucosa interna do colón, iniciando-se no reto e geralmente progride de forma contínua ao longo do intestino grosso. Pode ser classificada em duas formas, isto é, ligeira a moderada e moderada a severa. O sintoma mais característico da doença é a diarreia com presença de sangue.

O seu diagnóstico baseia-se na interpretação geral das manifestações clínicas, aliada a exames laboratoriais, endoscópicos e histológicos. Durante a fase inicial, é essencial excluir causas infecciosas, particularmente a infeção por *Clostridioides difficile*. Tratando-se de uma doença crónica, o objetivo do tratamento é induzir uma resposta clínica rápida, normalizar os biomarcadores e manter a remissão clínica. A farmacoterapia depende da extensão e da fase da doença. Conforme a gravidade podem ser utilizados fármacos orais e tópicos, incluindo anti-inflamatórios intestinais (p. ex., messalazina), corticosteroides, tiopurinas e fármacos biológicos (p. ex., inibidores do fator de necrose tumoral do tipo alfa).

A intervenção farmacêutica constitui um pilar fundamental em diferentes áreas, ao garantir a adesão terapêutica e a monitorização da efetividade e segurança da farmacoterapia, bem como a sua otimização de forma individualizada, contribuindo para uma gestão mais eficaz da patologia e centrada no doente.

Palavras-chave: Doenças inflamatórias intestinais; Colite ulcerosa; Fisiopatologia; Farmacoterapia; Intervenção farmacêutica.

Abstract

Inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease and ulcerative colitis, are chronic disorders characterized by persistent inflammation of the gastrointestinal tract. Both conditions share similar symptoms, primarily chronic diarrhoea, with or without blood, abdominal pain, and weight loss. The incidence of IBD has increased over the years, with higher rates in North America, Europe, and Oceania. The prevalence is greater among younger individuals and can vary depending on geographic location, genetic factors, dietary habits, and immune system responses.

Ulcerative colitis is a chronic inflammatory disease whose pathophysiology involves inflammation of the inner lining of the colon, starting in the rectum and typically progressing continuously through the large intestine. It's generally classified as either mild to moderate or moderate to severe. The most characteristic symptom of the disease is diarrhoea with the presence of blood.

Its diagnosis is based on the general interpretation of clinical manifestations, combined with laboratory, endoscopic and histological examinations. During the initial phase, it is essential to rule out infectious causes, particularly *Clostridioides difficile* infection. Because it is a chronic disease, the goal of treatment is to induce a rapid clinical response, normalize biomarkers, and maintain clinical remission. Pharmacotherapy depends on the extent and stage of the disease. Depending on the severity, oral and topical drugs may be used, including intestinal anti-inflammatory drugs (e.g., mesalazine), corticosteroids, thiopurines, and biologics (e.g., tumour necrosis factor-alpha inhibitors).

Pharmaceutical intervention constitutes a fundamental pillar in different areas, by ensuring therapeutic adherence and monitoring the effectiveness and safety of pharmacotherapy, as well as its optimization on an individualized basis, contributing to a more effective and patient-centred management of the pathology.

Keywords: Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Pathophysiology; Pharmacotherapy; Pharmaceutical intervention.

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Índice	vii
Lista de Figuras	ix
Lista de Quadros	xi
Lista de Abreviaturas.....	xiii
1. Introdução.....	1
1.1. Objetivos	2
1.2. Metodologia	2
2. Colite Ulcerosa.....	3
2.1 Definição e Classificação	3
2.2 Incidência e Prevalência.....	5
2.3 Fisiopatologia	7
2.4 Sinais e Sintomas	11
2.5 Fatores de Risco	13
2.6 Fatores protetores	15
2.7 Diagnóstico.....	16
3. Farmacoterapia da Colite Ulcerosa	17
3.1 Algoritmo de tratamento	18
3.2. Principais fármacos	23
3.2.1. Messalazina	23
3.2.2 Corticosteroides.....	26
3.2.3 Tiopurinas.....	29
3.2.4 Ciclosporina	32
3.2.5 Metotrexato	35
3.2.6 Tofacitinib	37
3.2.7 Medicamentos Biológicos	40
3.2.7.1 Anti-TNF α	40
3.2.7.2 Anti-integrinas.....	44
3.2.7.3 Anti-interleucinas	46

3.3	Fármacos alternativos.....	47
3.3.1	Miricizumab	47
3.3.2	Risancizumab	48
3.3.3	Etolizumab	50
3.3.4	Ozanimod e Etrasimod	51
3.4	Perfil de efeitos indesejáveis	54
4.	Fármacos em ensaios clínicos	56
4.1.	Fase I	56
4.2	Fase II.....	56
4.3	Fase III.....	58
5.	Medidas não farmacológicas	60
6.	Intervenção farmacêutica	62
6.1	Farmacêutico comunitário.....	62
6.2	Farmacêutico hospitalar	63
7.	Conclusão	65
8.	Referências bibliográficas.....	67

Lista de Figuras

Figura 2.1. Fases da colite ulcerosa.....	4
Figura 2.2. Aspectos endoscópicos e histológicos da colite ulcerosa em diferentes graus de gravidade, comparativamente com a mucosa normal.....	4
Figura 2.3. Incidência da colite ulcerosa.....	6
Figura 2.4. Prevalência da colite ulcerosa.....	6
Figura 2.5. Fisiopatologia da colite ulcerosa.....	11
Figura 2.6. Características clínicas típicas de um paciente com PSV.....	12
Figura 3.1. Algoritmo de tratamento da colite ulcerosa ligeira a moderada.....	19
Figura 3.2. Algoritmo de tratamento da colite ulcerosa moderada a severa.....	21
Figura 3.3. Algoritmo de tratamento da colite ulcerosa severa aguda.....	23
Figura 3.4. Estrutura química da messalazina.....	26
Figura 3.5. Estrutura química da prednisolona.....	28
Figura 3.6. Estrutura química da metilprednisolona.....	28
Figura 3.7. Estrutura química da hidrocortisona.....	29
Figura 3.8. Estrutura química da budesonida.....	29
Figura 3.9. Estrutura química da AZA.....	31
Figura 3.10. Estrutura química da MP.....	31
Figura 3.11. Estrutura química da ciclosporina.....	34
Figura 3.12. Estrutura química do MTX.....	36
Figura 3.13. Estrutura química do tofacitinib.....	39
Figura 3.14. Estrutura química do ozanimod.....	53
Figura 3.15. Estrutura química do etrasimod.....	53

Lista de Quadros

Quadro 3.1. Perfil de efeitos indesejáveis dos fármacos usados no tratamento da colite ulcerosa.....	54
Quadro 4.1. Fármacos na fase II dos ensaios clínicos.....	57
Quadro 4.2. Fármacos na fase III dos ensaios clínicos.....	58

Lista de Abreviaturas

AINE - Anti-inflamatórios não esteroides

AZA - Azatioprina

CU - Colite ulcerosa

DC - Doença de Crohn

DII - Doenças inflamatórias intestinais

IL-10 - Interleucina 10

IL-13 - Interleucina 13

IL-23 - Interleucina 23

IV - Intravenosa

JAK - Janus quinase

MTX - Metotrexato

NK - *Natural killer*

SC - Subcutânea

TNF - Fator de necrose tumoral

1. Introdução

Ao longo dos anos, a prevalência das doenças inflamatórias intestinais (DII) tem aumentado globalmente, refletindo um crescimento significativo em diversas regiões do mundo. As DII, nomeadamente a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerosa (CU), são condições patológicas caracterizadas por uma inflamação crónica da mucosa intestinal, resultantes da interação entre fatores genéticos e ambientais que influenciam as respostas imunológicas originando diversas manifestações clínicas e afetando de forma significativa a vida dos doentes (1).

A CU foi a primeira DII a ser reconhecida como uma entidade distinta (2). Os primeiros casos surgiram de forma isolada na Grã-Bretanha e no norte da Europa durante o século XIX. A sua primeira descrição foi realizada por Samuel Wilks, em Londres, em 1859. Nessa altura, devido ao pouco conhecimento sobre a doença, muitos morreram de perfuração do colón, peritonite, hemorragia, sépsis e embolia pulmonar durante os tratamentos e cirurgias. No início do século XX, já era uma doença mundialmente reconhecida, aumentando o conhecimento sobre a mesma e expectativa de vida dos doentes. Inicialmente, os profissionais de saúde especulavam que a causa da doença poderia estar relacionada a alergias alimentares, alergias ao pólen e até a fatores psicológicos. Em 1938, começaram a tratar a doença com sulfonamidas, e mais tarde em 1946, passaram a usar penicilinas. Os tratamentos com antibióticos foram eficazes, o que fez com que se reconsiderasse a possibilidade de que a doença fosse causada por uma infeção bacteriana, em vez de alergias ou fatores psicológicos. Posteriormente, durante os anos 50, começou-se a tratar a doença com hormonas adrenocorticotrópicas e corticosteroides. Como estes tratamentos ajudavam a reduzir a inflamação e sintomas da doença, foram considerados eficazes. Devido a isto, começou-se a suspeitar que o problema poderia estar ligado ao sistema imunológico e que afinal a CU poderia ter uma origem autoimune ou inflamatória e não apenas infecciosa (3).

Historicamente, as DII são mais prevalentes na América do Norte e na Europa. No entanto, ao longo dos anos, tem havido um aumento significativo da sua incidência, tanto em adultos como em crianças, e uma propagação crescente a nível mundial (4).

A DC é uma doença sistémica recorrente que afeta principalmente o trato gastrointestinal, podendo causar lesões desde a boca ao ânus. As zonas mais afetadas são a porção terminal do intestino delgado e o intestino grosso, e a inflamação pode estender-se a todas as camadas da parede digestiva com formação de úlceras. É caracterizada por sintomas como diarreia, dor abdominal, febre e fezes com sangue e muco (5, 6). Diferentemente, a CU é caracterizada por uma inflamação crónica restrita à superfície da mucosa que se inicia no reto e, geralmente, se estende de maneira contínua por todo o cólon, sendo o sintoma mais característico a diarreia com presença de sangue (5, 7). Sendo uma doença crónica, o principal objetivo do tratamento farmacológico é induzir uma resposta clínica rápida, normalizar os biomarcadores inflamatórios e manter a remissão a longo prazo. Conforme a gravidade, podem ser usados fármacos orais, tópicos e sistémicos, incluindo anti-inflamatórios intestinais, corticosteroides, tiopurinas e fármacos biológicos. Todavia, a evolução da doença pode ser influenciada por vários fatores sendo necessária uma abordagem terapêutica personalizada para cada doente (8).

1.1. Objetivos

Os objetivos da presente Dissertação são os seguintes: i) abordar a classificação, incidência, prevalência e fisiopatologia da CU; ii) referir detalhadamente o algoritmo de tratamento farmacológico, realçando o grupo farmacoterapêutico, mecanismo de ação, indicações terapêuticas, efeitos indesejáveis, contraindicações, interações medicamentosas e propriedades farmacocinéticas (ADME) para os principais fármacos; iii) mencionar as medidas não farmacológicas; e iv) evidenciar a intervenção do Farmacêutico como especialista máximo do medicamento.

1.2. Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura com recurso a bases de dados, em particular o *PubMed*. Os artigos foram selecionados através das palavras-chave “*Inflammatory bowel disease*”, “*Ulcerative Colitis*”, “*Pathophysiology*”, “*Pharmacotherapy*”, “*Pharmacological treatment*”, “*Non-pharmacological measures*”, “*Pharmacist*” e “*Pharmaceutical intervention*”. Adicionalmente, os resumos das características dos medicamentos foram consultados através da base de dados *Infomed* da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED) e da Agência Europeia de Medicamentos (EMA). A pesquisa foi efetuada entre 1 de fevereiro de 2025 e 31 de julho de 2025.

2. Colite Ulcerosa

2.1 Definição e Classificação

A CU é uma doença inflamatória intestinal crônica de etiologia desconhecida que afeta a mucosa do cólon. É caracterizada por uma inflamação da mucosa que se inicia no reto e se estende de forma contínua até ao cólon, sendo esta limitada à camada mais interna da parede do intestino, causando danos superficiais. A CU é considerada uma doença progressiva devido aos riscos de extensão proximal, estenoses, dismotilidade intestinal, disfunção anorretal, necessidade de colectomia, hospitalização, cancro colorretal, incapacidade e qualidade de vida prejudicada.

Em prol destas consequências, os objetivos terapêuticos mudaram nas últimas décadas, desde o tratamento dos sintomas à cura, a fim de melhorar os resultados da doença a longo prazo (9).

A CU é classificada com base na extensão da inflamação do cólon, determinando tanto a gravidade quanto o tipo da doença. Existem três fenótipos principais: proctite ulcerativa, colite do lado esquerdo e colite extensa (**Figura 2.1**). Na proctite ulcerativa a inflamação está restrita ao reto, sendo a forma mais comum da CU. Na colite ulcerosa do lado esquerdo, também conhecida como CU distal, o envolvimento é limitado a uma porção do cólon distal à flexura esplênica. A colite ulcerosa extensa, ou pancolite, envolve o cólon de maneira mais ampla, estendendo-se para além da flexura esplênica (7, 9). Este tipo de subclassificação tem uma relevância biológica clara, nomeadamente na resposta dos doentes à terapêutica, com diferenças na resposta à terapêutica tópica (10).

Além da classificação baseada na extensão da inflamação, a CU também é categorizada conforme a gravidade da doença, podendo variar entre ligeira, moderada e severa. A classificação leva em consideração o grau de inflamação, a presença de sintomas sistêmicos, como febre, anemia, taquicardia e perda de peso, bem como o número de evacuações diárias. A fase ligeira é caracterizada por quatro ou menos evacuações diárias, com ou sem presença de sangue, sem sinais sistêmicos e por uma inflamação ligeira observada na colonoscopia. A fase moderada apresenta mais de quatro evacuações diárias com sangue, sintomas sistêmicos ligeiros ou ausentes e uma inflamação moderada na endoscopia. Já a fase severa é definida por pelo menos seis evacuações diárias com sangue, sintomas sistêmicos evidentes, como temperaturas de pelo menos 37,5 °C e uma inflamação intensa na endoscopia (10).

Para pacientes que apresentem sintomas da doença, a avaliação endoscópica é uma ferramenta indispensável para estabelecer um diagnóstico preciso e para avaliar a sua extensão e gravidade. Na **Figura 2.2**, observa-se a comparação entre a mucosa intestinal normal e as alterações observadas na CU em diferentes graus de gravidade através de imagens endoscópicas e histológicas.

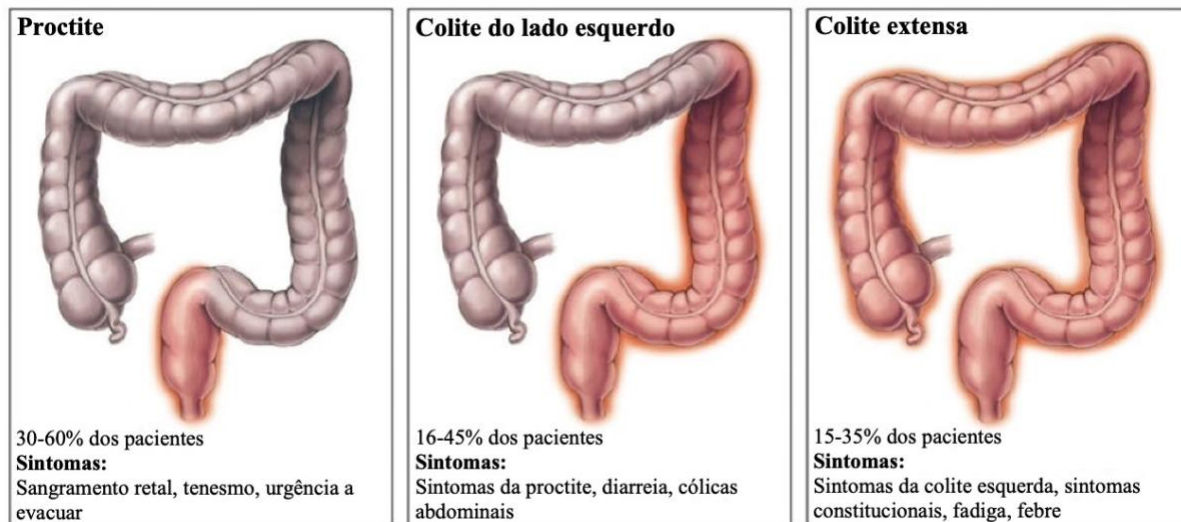


Figura 2.1. Fases da colite ulcerosa. Adaptado de (7).

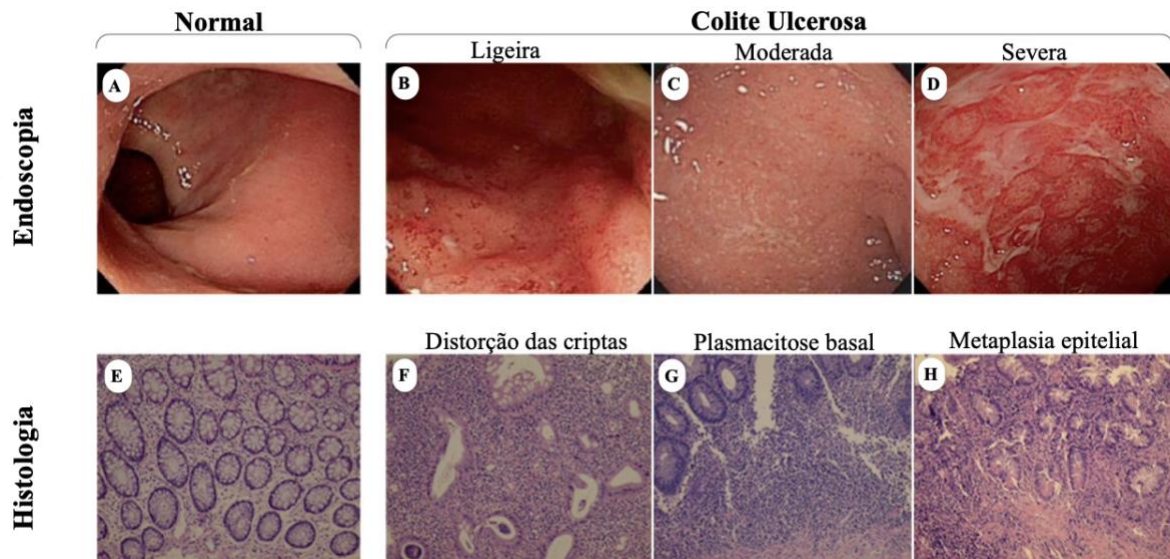


Figura 2.2. Aspectos endoscópicos e histológicos da colite ulcerosa em diferentes graus de gravidade, comparativamente com a mucosa normal. Adaptado de (11). Imagens endoscópicas A-D. A- Mucosa intestinal normal; B- mucosa intestinal de um doente com CU com inflamação leve; C- mucosa intestinal de um doente com CU com inflamação moderada; D- mucosa intestinal de um doente com CU com inflamação grave. Imagens histológicas E-H. E- Tecido normal do cólon; F- distorção das criptas; G- plasmacitose basal; H- metaplasia epitelial.

2.2 Incidência e Prevalência

Na última década, as DII tornaram-se um importante desafio de saúde pública a nível mundial, devido ao aumento contínuo do número de casos, o que tem gerado preocupação entre os sistemas de saúde. Estima-se que, na América do Norte, mais de 1,5 milhões de pessoas sofrem de alguma DII, enquanto na Europa esse número ultrapassa os 2 milhões (12).

A **Figura 2.3** representa a incidência da colite ulcerosa por 100 000 pessoas por ano, entre os anos de 1990 e 2016, em diferentes países do mundo. Os países assinalados a vermelho, como os Estados Unidos, Canadá e Reino Unido, apresentam uma incidência elevada. Estas regiões têm uma longa tradição de industrialização, urbanização e adoção de dietas ocidentais, fatores amplamente associados a um maior risco de desenvolvimento de DII. Portugal, representado a laranja, o que indica que pertence ao grupo com a segunda maior faixa de incidência da doença (12).

A **Figura 2.4** ilustra a prevalência global da colite ulcerosa por 100 000 pessoas, no mesmo intervalo temporal. Os países com maior prevalência são os Estados Unidos, Canadá e os países nórdicos europeus. Portugal, nesta figura, surge representado a verde, pertencendo ao grupo com uma faixa de prevalência média. Esta distribuição reforça a evidência de que a colite ulcerosa é mais comum em países desenvolvidos e industrializados. Contudo, observa-se um crescimento nas regiões emergentes, o que pode estar relacionado com o processo de urbanização, alterações nos estilos de vida e melhorias nos sistemas de diagnóstico e vigilância epidemiológica. Através da análise conjunta das duas figuras, verifica-se que Portugal apresenta, até 2016, um acumular de casos ao longo do tempo e, possivelmente, uma maior sobrevida dos doentes (12).

Em 2023, a prevalência da CU foi estimada em cerca de 5 milhões de casos em todo o mundo, apresentando tendência para aumentar, e a sua incidência continua a crescer, refletindo mudanças no estilo de vida, urbanizações e possíveis fatores ambientais. Fora do mundo ocidental, a dimensão real do impacto das DII permanece pouco clara, em grande parte devido à escassez de dados epidemiológicos (8).

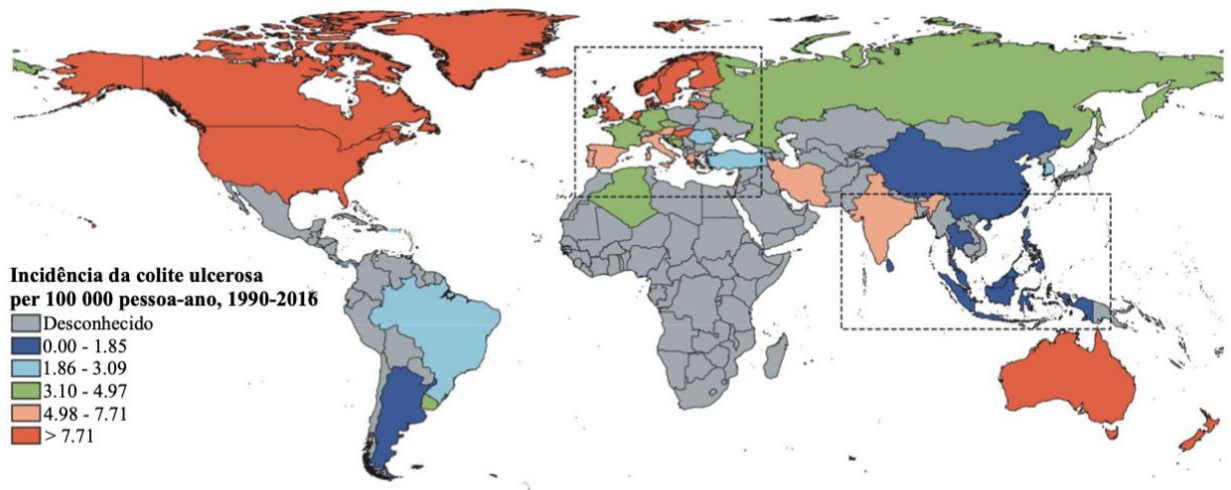


Figura 2.3. Incidência da colite ulcerosa. Adaptado de (12).

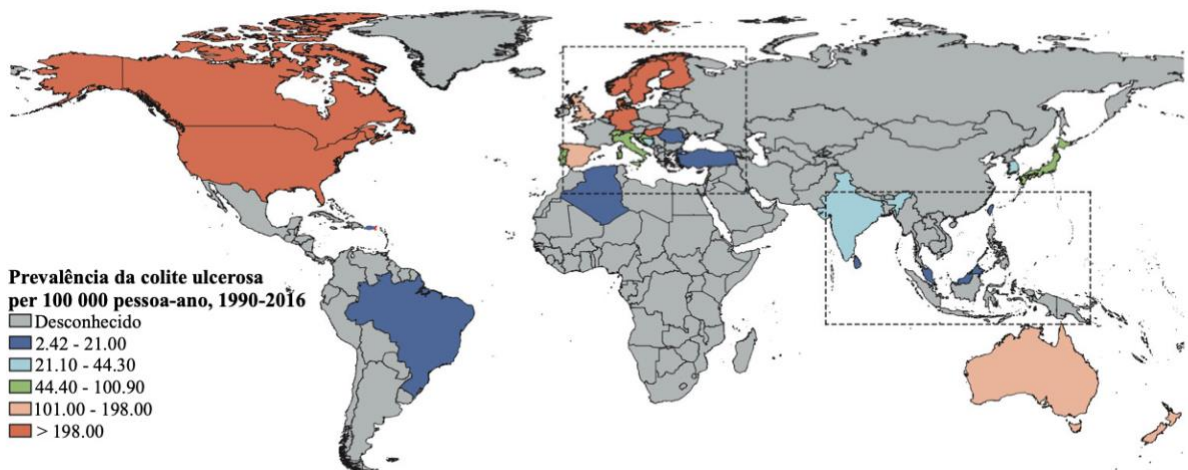


Figura 2.4. Prevalência da colite ulcerosa. Adaptado de (12).

2.3 Fisiopatologia

A fisiopatologia da CU é complexa e ainda não é totalmente compreendida, mas dados atuais permitem estabelecer um modelo funcional que envolve múltiplos fatores e estruturas que contribuem para o desenvolvimento da doença. Na CU, a disfunção epitelial compromete a barreira intestinal, cuja função é proteger o corpo contra o conteúdo intestinal. A falha desta barreira, associada a uma resposta inflamatória exagerada mediada por células do sistema imune presentes na lâmina própria, resulta na perda da integridade intestinal e no desenvolvimento crônico da doença (11).

A homeostasia intestinal, ou seja, o equilíbrio saudável do intestino, depende de vários fatores, incluindo a microbiota intestinal, que fornece nutrientes e componentes que ajudam a fortalecer a barreira intestinal. A camada de muco, o epitélio intestinal e a lâmina própria formam a primeira linha de defesa contra agentes externos. O desequilíbrio intestinal, devido à disbiose ou defeitos nas células epiteliais ou na lâmina própria, pode levar à inflamação e comprometer a função da barreira (11).

Antigamente, pensava-se que a CU era uma doença mediada por células T *helper* do tipo 2 (TH2), mas dados mais recentes indicam que citocinas pró-inflamatórias, como o TNF, produzidas por células imunes infiltradas na lâmina própria, também desempenham um papel central na sua patogénese (11).

Nos estágios iniciais do desenvolvimento da CU, já é possível visualizar uma disfunção na barreira epitelial, representado na **Figura 2.5**. Um exemplo marcante, é o afinamento da camada de muco que protege o cólon, normalmente rica em mucina 2. Em pacientes com CU ativa, essa mucina é produzida em menor quantidade, o que compromete a integridade da barreira protetora. Esta deficiência pode estar relacionada a fatores genéticos hereditários ou a influências ambientais, como alterações na composição da microbiota intestinal (13).

Como se pode observar pela **Figura 2.5**, diversos fatores contribuem para a fisiopatologia da CU, incluindo alterações na microbiota intestinal, redução na diversidade e nos ácidos gordos de cadeia curta, e uma diminuição na síntese da mucina 2, que enfraquece a barreira. Isso facilita a aproximação da microbiota à barreira epitelial, resultando na ativação de células imunes, como macrófagos e neutrófilos, e na expressão de quimiocinas que atraem

mais células inflamatórias. A disfunção da barreira é ainda mais exacerbada pela ação de citocinas como a interleucina-36 (IL-36) e a interleucina-13 (IL-13), que contribuem para o aumento da inflamação e para a fibrogênese. O epitélio intestinal torna-se disfuncional devido a focos de apoptose e à expressão alterada das proteínas *tight junction*, permitindo maior translocação de microbiota através da barreira. Isso ativa os macrófagos e as células apresentadoras de antígenos (APCs), levando à produção das quimiocinas que, por sua vez, atraem neutrófilos. Estes constituem a primeira linha de resposta celular, formando armadilhas extracelulares, enquanto as células imunes se infiltram, ligando-se às moléculas de adesão previamente expressas pelo endotélio dos vasos sanguíneos. Os monócitos infiltrantes amadurecem em macrófagos e produzem citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF), a interleucina-12 (IL-12), a interleucina-23 (IL-23) e a interleucina-6 (IL-6), promovendo a polarização das células T *helper* tipo 1 (TH1). Além disso, a interleucina IL-36 γ , produzida pelo epitélio, inibe as células T reguladoras (Treg) e induz a polarização das células T *helper* produtoras de IL-9 (TH9), além de ativar genes associados à fibrogênese. Por fim, a IL-13, libertada por células *natural killer* (NK), também contribui para a disfunção da barreira epitelial (8, 11).

Em pacientes com CU, a tricelulina, uma proteína essencial para a manutenção da barreira, está significativamente reduzida, o que facilita a entrada de substâncias irritantes e contribui para a inflamação. Foi demonstrado que a IL-13, através do seu recetor IL-13R α 2, promove a redução da tricelulina. Consequentemente, ocorre um aumento na expressão da claudina 2, uma proteína formadora de poros que torna a barreira mais permeável. A presença aumentada da claudina 2 foi identificada especificamente em pacientes com CU, reforçando a evidência de que a IL-13 compromete a integridade da barreira epitelial e intensifica a inflamação característica da doença (14).

A molécula de adesão celular mucosal adressina (MAdCAM) é predominantemente expressa na superfície das vénulas endoteliais altas dos tecidos linfoides intestinais organizados, ligando-se à integrina α 4 β 7 presente em populações de células T de memória CD4⁺ e CD8⁺ com tropismo intestinal. O papel das moléculas de adesão na mediação da migração de linfócitos para áreas inflamadas do intestino, tornou-as um alvo atrativo no tratamento das DII, assim como a terapêutica com anticorpos anti-integrina α 4 β 7, que se revela eficaz na gestão da CU (15).

Além dos mecanismos imuno-inflamatórios clássicos, a fisiopatologia da CU também envolve alterações genéticas e epigenéticas que contribuem para a predisposição, manifestações clínicas e resposta ao tratamento da doença. Os fatores genéticos são responsáveis por aproximadamente 7,5% da variante da CU, apresentam poder preditivo limitado para o fenótipo e, até ao momento, demonstram aplicação clínica restrita, ou seja, estudos de Moller *et al.* (16) demonstraram que, entre 2,8% e 14% dos pacientes com CU, relatam histórico familiar de DII, sendo que parentes de primeiro grau apresentam um risco quatro vezes superior de desenvolver a doença (17).

Estudos de associação genômica ampla (GWAS) e transcriptômica (TWAS) identificaram mais de 260 loci genética associada à CU, muitos dos quais também estão implicados noutras doenças autoimunes. Dentre os genes mais relevantes destacam-se HNF4 α , CDH1 e LAMB1, envolvidos na manutenção da integridade da barreira epitelial, bem como IL-10, TNF- α , CTLA4, JAK2, STAT3, MDR1 e TLR4, que participam na regulação da resposta imune (17).

Particularmente, variantes no gene HNF4 α afetam a expressão de proteínas epiteliais essenciais e estão associadas à perda da função da barreira mucosa. Os polimorfismos no gene TNF- α têm sido relacionados ao aumento da suscetibilidade genética à CU e podem influenciar a resposta a terapias com anti-TNF α . Adicionalmente, um alelo DRB10103, da região HLA, está associado a formas mais extensas e agressivas da doença. No âmbito epigenético, modificações como a hipermetilação de genes como CDH1, CARD9 e SLIT2, e a hipometilação de TNFSF8 e VMP1, foram identificados em pacientes com CU. Essas alterações epigenéticas podem interferir na expressão genética, promovendo a inflamação crónica e modificar a resposta terapêutica. Um exemplo, é a hipometilação do gene EBI3, que leva à superexpressão da interleucina-35 (IL-35), uma citocina com potencial efeito anti-inflamatório (17).

Além dos fatores genéticos, diversos biomarcadores têm sido explorados como ferramentas auxiliares no diagnóstico e na monitorização da atividade da doença. Entre eles, destacam-se as proteínas séricas como a glicoproteína α -2 rica em leucina (LRG), associada à atividade clínica e cicatrização da mucosa, e a haptoglobina fucosilada (Fuc-Hpt), relacionada com a remissão endoscópica. Biomarcadores fecais como a calprotectina, a mieloperoxidase (MPO) e a metaloproteinase-9 (MMP-9) também se mostram úteis para a avaliação da inflamação intestinal de forma não invasiva (17).

A produção de autoanticorpos e anticorpos contra antígenos bacterianos também está envolvida na fisiopatologia da CU. Entre eles, o anticorpo perinuclear anti-citoplasma de neutrófilos (pANCA) apresenta uma elevada prevalência em pacientes com esta patologia e, em conjunto com os anticorpos *anti-saccharomyces cerevisiae* (ASCA), pode auxiliar na distinção entre CU e DC. Anticorpos contra estruturas bacterianas, como o anti-CBir1 e o anti-OmpC, estão associados a fenótipos mais graves da doença e a um maior risco de necessidade de colectomia (17).

A análise integrada de dados genéticos, epigenéticos e clínicos permite a estratificação de risco, previsão da resposta terapêutica e a personalização do tratamento, contribuindo para uma abordagem mais eficaz e individualizada na gestão da doença (17).

Resumindo, os principais alvos terapêuticos na CU são: o TNF, a IL-9, a IL-13, a IL-23 e a IL-36, todas com níveis elevados na doença. O bloqueio de TNF e IL, por meio de terapias anti-TNF α e anti-IL, contribui para a redução da inflamação. O principal objetivo do tratamento deve focar-se na manutenção da integridade da barreira intestinal, o que pode ser alcançado por estratégias que visam tanto as células epiteliais quanto as células inflamatórias da lâmina própria. Restaurar a função da barreira intestinal leva à remissão clínica, melhorando os sintomas e controlando a progressão da doença.

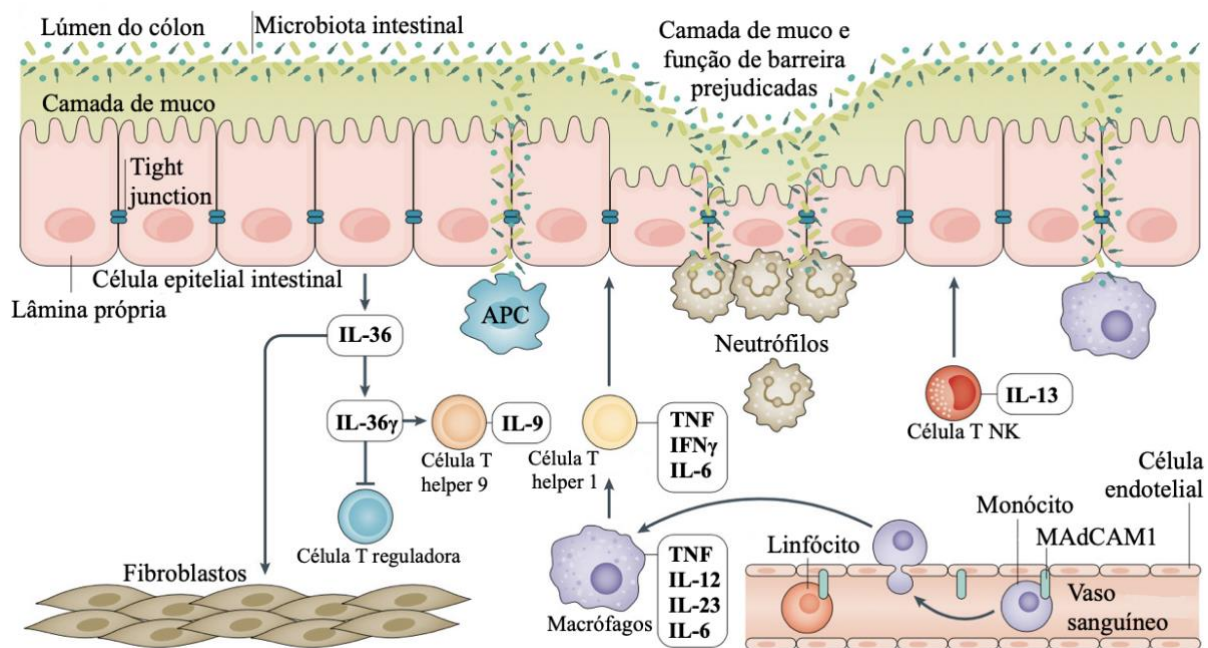


Figura 2.5. Fisiopatologia da colite ulcerosa. Adaptado de (8). Interleucina 36 (IL-36); Interleucina 36 gama (IL-36 γ); Células Apresentadoras de Antígenos (APC); Interleucina-9 (IL-9); Fator de necrose tumoral (TNF); Interferão gama (IFN- γ); Interleucina 6 (IL-6); Interleucina 12 (IL-12); Interleucina 23 (IL-23); Célula T Natural Killer (NK) Interleucina 13 (IL-13); Molécula de Adesão Celular Mucosa de Adressina 1 (MAdCAM1).

2.4 Sinais e Sintomas

Clinicamente, a CU é monitorada por meio de sinais e sintomas que refletem a atividade inflamatória da mucosa intestinal. A apresentação clínica pode variar conforme a extensão da inflamação: quanto mais restrita, mais leves tendem a ser os sintomas; por outro lado, quadros mais extensos geralmente manifestam-se de forma mais severa (18).

As manifestações clínicas mais comuns incluem dor abdominal, diarreia, sangramento retal, presença de muco, tenesmo e cólicas intestinais. Esses sinais devem ser cuidadosamente considerados no diagnóstico da doença, especialmente na ausência de causas alternativas. A avaliação clínica deve englobar a frequência das evacuações, incluindo o número de evacuações noturnas, e a presença de sangue nas fezes, quantificando a proporção de evacuações com sangue. Além disso, é fundamental considerar a urgência evacuatória, o grau de dor abdominal e a perda de peso, sendo esta última um importante marcador de gravidade da doença. Para

além dos sintomas gastrointestinais, entre 6% e 40% dos pacientes com suspeita de uma DII também apresentam diversas manifestações extraintestinais, como alterações articulares, cutâneas, oculares e orais (18, 19). Entre essas, destaca-se a *pyostomatite vegetans* (PSV) (Figura 2.6), uma condição mucocutânea inflamatória crônica e rara associada à CU, sendo um marcador específico da doença. Estudos recentes de Zeng *et al.* (20) indicam que a PSV pode surgir após o agravamento dos sintomas gastrointestinais, sugerindo a sua associação com a atividade ou exacerbação da doença. A PSV tende a ocorrer com maior frequência em pacientes com idades entre os 20 e os 59 anos, sendo mais prevalente em homens. No entanto, a manifestação oral mais comum em pacientes com CU são as úlceras aftosas recorrentes (UAR), caracterizadas pela presença de uma ou mais lesões dolorosas na mucosa oral, com impacto significativo na mastigação e na fala (19).

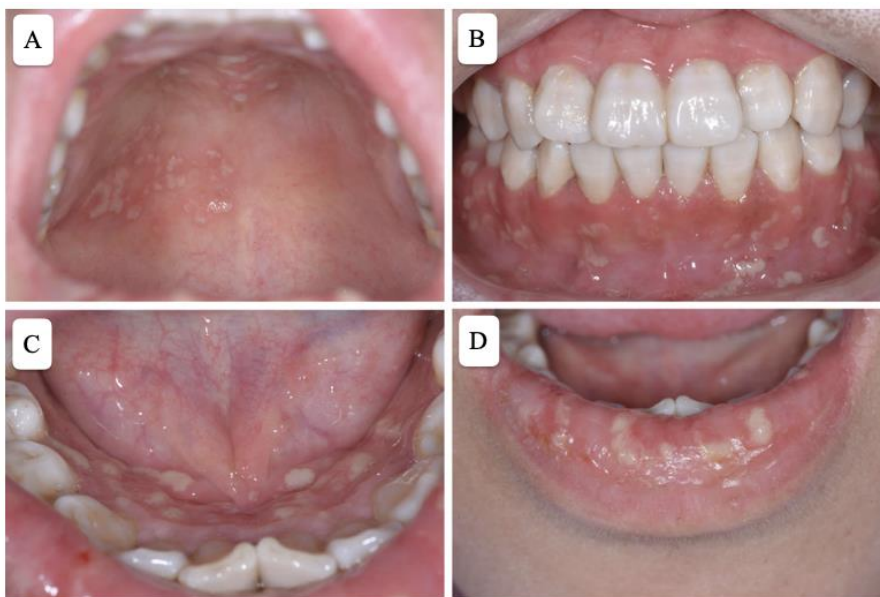


Figura 2.6. Características clínicas típicas de um paciente com PSV. Adaptado de (19). Lesões pustulosas disseminadas amareladas ou brancas observadas no A- palato, B-gengiva labial, C-parte anterior da boca, D-lábio inferior.

2.5 Fatores de Risco

Os fatores ambientais, como estilos de vida, hábitos pessoais, poluição, entre outros, são apontados como potenciais contribuintes para o desenvolvimento e/ou atividade de uma DII, especialmente, da CU. Estes fatores têm sido considerados os principais responsáveis pelo aumento da incidência dessas doenças a nível global. Evidências provenientes de estudos epidemiológicos, clínicos e experimentais demonstram uma relação significativa entre as DII e diversos fatores ambientais, ainda que muitos pareçam, à primeira vista, não estarem relacionados entre si. Entre esses fatores incluem-se a dieta, prática de exercício físico, uso de medicamentos, localização geográfica, condições socioeconômicas, idade, stress, poluição do ar, estado psicológico, agentes microbianos, aumento da permeabilidade intestinal e apendicectomia, sendo que esta última, em determinadas situações, pode estar associada a alterações no sistema imunitário intestinal (1, 21).

Mudanças significativas nos padrões alimentares ao longo das últimas décadas têm sido associadas ao aumento da incidência de CU. A dieta desempenha um papel central na modulação da microbiota intestinal e a sua influência no desenvolvimento da doença foi evidenciada em vários estudos. O estudo de Nie *et al.* (22) demonstrou que o consumo de refrigerantes e a ingestão de sacarose estão associados a um aumento de 69% e 10%, respetivamente, do risco de desenvolver CU. Wang *et al.* (23), verificou que o consumo de carne, especialmente carne vermelha, está associado a um aumento de 47% no risco. Dietas ricas em gordura e açúcar promovem disbiose intestinal, caracterizada pelo crescimento excessivo de proteobactérias pró-inflamatórias e pela redução de bactérias com efeito protetor (21).

Diversas hipóteses sugerem que o período compreendido entre a vida pré-natal e os primeiros cinco anos de vida, conhecidos como “início de vida”, constitui uma janela de suscetibilidade acrescida ao desenvolvimento de CU. A exposição a antibióticos no primeiro ano de vida, fase crítica da formação microbiota e do sistema imunitário, tem sido associada a um maior risco de desenvolvimento da doença (21).

Os antibióticos, ao interferirem com o equilíbrio da microbiota intestinal (disbiose), podem desencadear respostas imunes desreguladas, dois fatores centrais na patogénese das DII. Ainda assim, o estudo de Ungaro *et al.* (24) indicou que o uso de antibióticos está fortemente associado ao desenvolvimento da DC do que da CU. Destacam-se, entre os antibióticos mais implicados, o metronidazol, associado a um risco cinco vezes superior de DII, e as fluoroquinolonas, associadas a um aumento de 79% do risco (25).

No que diz respeito aos contraceptivos orais, o uso de pílulas combinadas, estrogénio mais progesterona, está associado a um aumento de 30% no risco de desenvolver CU, tendo maior impacto do que na DC. Além disso, a duração do uso também é relevante, pois quanto maior o tempo de exposição, maior o risco. As pílulas compostas apenas por progesterona apresentaram uma associação moderada com o risco de CU, mas não com DC. Estes resultados suportam a ideia de que os estrogénios afetam o sistema imunológico, explicando a ligação com as DII (25).

Ao contrário do paracetamol, os anti-inflamatórios não esteroides (AINE) têm sido geralmente associados a um maior risco de agravamento das DII, uma vez que podem causar lesões ao longo da mucosa do tubo digestivo. Além disso, o uso prolongado deste tipo de medicamentos já foi relacionado com o aparecimento da DC e da CU (26). Na prática clínica, recomenda-se que os doentes com DII evitem o uso de AINE devido ao receio de que possam piorar a atividade da doença, sendo preferível o uso de paracetamol para aliviar a dor. Moninuola *et al.* (27) realizaram uma revisão sistemática e uma meta-análise para avaliar se o uso de paracetamol, AINE e inibidores seletivos da COX-2 (ciclooxigenase-2) está associado aos agravamentos das DII. Os autores concluíram que não existe uma associação consistente entre estes fármacos e a exacerbação das doenças. No entanto, observaram que o uso de AINE pode aumentar o risco de agravamento da DC, mas não da CU (27).

Adicionalmente salienta-se que o uso prolongado de corticosteroides também constitui um fator de risco (28). Este assunto será abordado em maior detalhe numa secção posterior da dissertação.

2.6 Fatores protetores

O tabagismo é amplamente reconhecido como um fator de risco para diversas doenças, nomeadamente cardiovasculares e respiratórias. Inicialmente, foi identificado como um fator de risco no desenvolvimento de DII. No entanto, o estudo de Mahid *et al.* (29) revelaram uma distinção curiosa: enquanto o tabaco aumenta o risco de desenvolvimento da DC, parece exercer um efeito protetor contra a CU. Esse efeito paradoxal é particularmente interessante, já que indivíduos que deixam de fumar têm uma maior probabilidade de desenvolver CU. Um exemplo notável, é o crescente número de ex-fumadores com CU na China, indicando uma rápida expansão da população em risco. Acredita-se que o efeito anti-inflamatório do tabaco possa estar relacionado ao monóxido de carbono (CO), que atua de forma a modular o sistema imunitário (30). Ao nível celular, foi demonstrado que o fumo do tabaco altera os fenótipos das células dendríticas através de modificações na função molecular e na expressão dos recetores, com efeitos distintos em amostras de CU e da DC. Também foram observados efeitos diferenciados nas células dendríticas especificamente em resposta à exposição ao CO presente no fumo do tabaco. O CO inibe a maturação das células dendríticas, diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias e a proliferação das células T efectoras, enquanto estimula a secreção da citocina anti-inflamatória interleucina-10 (IL-10), mecanismo que poderá explicar os efeitos benéficos observados na CU (31).

Além do tabagismo, fatores dietéticos também têm sido associados à prevenção da CU. Um estudo (32) realizado no Reino Unido investigou a relação entre a ingestão de ácidos gordos poli-insaturados ómega-3, presentes em peixes oleosos como o salmão, e o desenvolvimento da CU. Os resultados indicaram que uma dieta rica nesses ácidos gordos está associada um menor risco de desenvolver a doença, reforçando o seu papel como fator protetor (32).

De forma complementar, o consumo regular de frutas e vegetais também demonstra exercer um efeito benéfico: comer fruta reduz em 43% o risco de desenvolver CU, enquanto o consumo de vegetais reduz esse risco em 29%, reforçando a importância de uma alimentação equilibrada na prevenção da doença (21).

2.7 Diagnóstico

O diagnóstico da CU baseia-se numa combinação da avaliação clínicas, do historial de saúde detalhado do doente, exames laboratoriais, endoscópicos e análises histológicas, sempre com o cuidado de excluir outras causas possíveis para os sintomas.

Entre os sintomas mais comuns, os de maior alerta incluem a presença de sangue nas fezes e a urgência para evacuar. O exame físico deve incluir a avaliação abdominal, perianal, articular e dermatológica, tendo em conta possíveis manifestações extraintestinais. Os exames laboratoriais frequentemente solicitados incluem um hemograma completo, a avaliação de eletrólitos, testes da função hepática e renal, estudos do ferro e níveis de albumina, dosagem de vitamina D, da proteína C reativa (PCR) e da velocidade de hemossedimentação (VHS). Além disso, podem ser solicitados exames de imagem como ultrassonografia abdominal, ressonância magnética, especialmente para avaliação da extensão e complicações da doença, e uma radiografia abdominal, quando surge suspeita de megacólon tóxico (33). O megacólon tóxico é uma condição grave e potencialmente fatal, caracterizada por uma dilatação do cólon difusa e não obstrutiva, acompanhada de manifestações sistémicas de inflamação intensa, sendo comumente associado a CU (34).

A confirmação do diagnóstico é feita por meio de uma ileocolonoscopia com biópsias, que permite a visualização direta da mucosa intestinal e a análise microscópica dos tecidos. Esse procedimento é considerado o padrão-ouro, apesar de ser invasivo, caro e desconfortável para o doente. É fundamental, no momento do diagnóstico, excluir causas infecciosas, principalmente a infeção por *Clostridium difficile* que se pode manifestar de forma semelhante à CU. Para isso, é necessário realizar exames parasitológicos e pesquisa de toxinas nas fezes. Outras condições que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial incluem: colite isquémica, DC, pólipos e síndrome do intestino irritável (33).

A calprotectina fecal (FC) é uma proteína presente nos neutrófilos, libertada em grandes concentrações nas fezes durante processos inflamatórios intestinais. Atua como marcador não invasivo da inflamação e reflete a migração de neutrófilos para a mucosa intestinal inflamada, sendo proporcional à gravidade da inflamação. Visto isto, o exame de calprotectina fecal é bastante útil na avaliação da atividade inflamatória nas DII, especialmente na CU, oferecendo uma alternativa prática à endoscopia (35).

A lactoferrina fecal (FL) é uma proteína libertada no lúmen intestinal como resultado da passagem de neutrófilos para o interior do intestino, conseqüentemente, níveis elevados designam uma inflamação ativa. Assim como a FC, é considerada um dos principais biomarcadores fecais não invasivos úteis para detetar inflamações em pacientes com CU (36).

Além do diagnóstico, é essencial classificar a doença em leve, moderada ou severa, com base numa avaliação integrada dos sintomas, exames e endoscopias. Como referido anteriormente, nos exames laboratoriais, é importante avaliar a PCR, uma proteína produzida no fígado, induzida por citocinas pró-inflamatórias (IL-1 e IL-6) em resposta a inflamações do corpo, aumentando rapidamente quando há processos inflamatórios, e também a VHS, que mede indiretamente a inflamação através do tempo que os glóbulos vermelhos levam para se depositar, quanto mais rápido essa sedimentação, maior a inflamação. Tanto a PCR como a VHS são úteis para a monitorização clínica, mas não confirmam isoladamente o diagnóstico. Alterações laboratoriais frequentes em pacientes com CU incluem anemia por deficiência de ferro, trombocitose e hipoalbuminemia, sendo então importante avaliar o hemograma, os níveis de ferro e de albumina sérica (33, 37).

A deficiência da vitamina D é comum em pacientes com CU e pode estar associada à uma maior gravidade da doença. A vitamina D protege a barreira epitelial intestinal, regula a resposta imune e mantém o equilíbrio da microbiota intestinal. A sua suplementação pode contribuir para melhoria do quadro clínico, motivo pelo qual a avaliação dos seus níveis deve ser considerada no diagnóstico e seguimento da CU (38).

3. Farmacoterapia da Colite Ulcerosa

A classificação da extensão da CU tem impacto direto na abordagem terapêutica: quando mais extensa for a doença, mais intensiva deverá ser a terapêutica. A gestão ideal da CU baseia-se na aplicação de intervenções fundamentadas na evidência científica, adaptadas a cada caso clínico, através de uma colaboração entre os profissionais de saúde e o doente (39). O tratamento da CU deve ser individualizado com base na gravidade e distribuição anatómica da doença, idade de diagnóstico, duração da doença, evolução clínica, frequência de recaídas, tratamentos anteriores e os seus efeitos adversos, e manifestações extraintestinais (40).

O objetivo do tratamento da CU é um tema controverso, uma vez que não existe uma definição universalmente aceita de “remissão”. Tradicionalmente, os alvos terapêuticos centravam-se apenas na melhoria clínica, ou seja, no alívio sintomático. No entanto, tem-se vindo a dar crescente importância à cura da mucosa, traduzida pela remissão endoscópica e/ou histológica (39).

A remissão clínica é geralmente definida como a cessação do sangramento retal, normalização do trânsito intestinal e cicatrização endoscópica. Esta última tem sido associada a uma melhoria significativa da remissão a longo prazo, a uma menor necessidade de colectomia e à redução da utilização de corticosteroides (40). Contudo, muitos doentes considerados em remissão clínica, continuam a apresentar sinais de inflamação endoscópica ou histológica, os quais podem prever recaídas, necessidade futura de corticosteroides ou até de cirurgia. Por isso, tem-se delineado uma nova direção terapêutica que visa atingir um alvo mais abrangente: a remissão clínica aliada à remissão endoscópica. Esta abordagem poderá implicar a realização de mais exames invasivos e o uso de terapias mais agressivas, mesmo em doentes assintomáticos. Acresce que, ainda existem definições padronizadas e amplamente aceites para a “cura endoscópica e histológica”, sendo necessários mais estudos prospetivos para avaliar os reais benefícios e riscos das estratégias terapêuticas intensificadas (39).

3.1 Algoritmo de tratamento

Os algoritmos de tratamento da CU são projetados consoante a gravidade da doença, sendo os mais comuns, CU ligeira a moderada (**Figura 3.1**), CU moderada a severa (**Figura 3.2**) e CU severa (**Figura 3.3**).

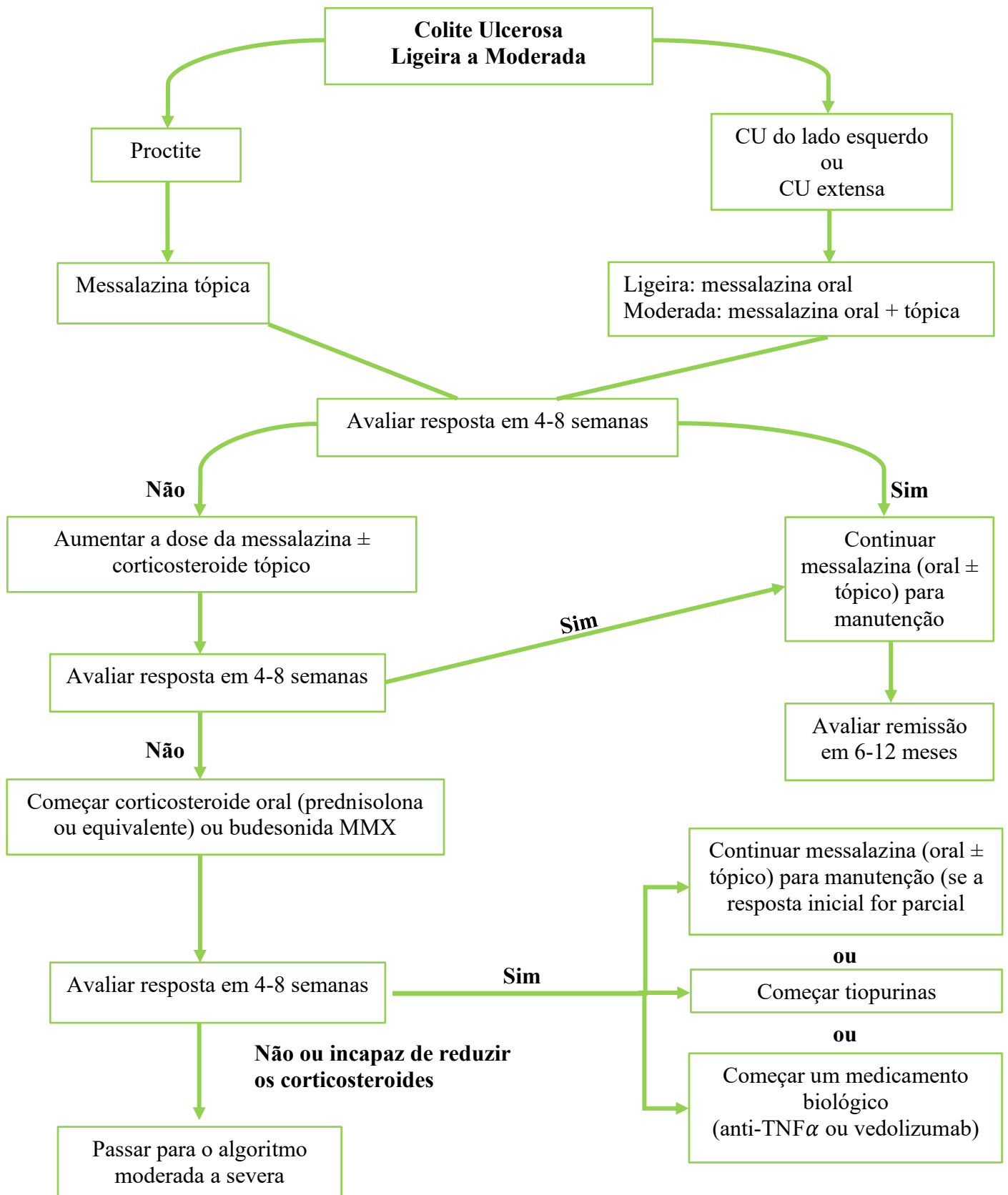


Figura 3.1. Algoritmo de tratamento da colite ulcerosa ligeira a moderada. Adaptado de (40). CU- Colite Ulcerosa; MMX- Multi-Matriz System; TNF α - fator de necrose tumoral α .

Como referido anteriormente, o tratamento da CU depende da extensão e gravidade da doença. No algoritmo terapêutico para doença ligeira a moderada (**Figura 3.1**), o primeiro passo é distinguir entre proctite, CU do lado esquerdo e CU extensa.

No caso da proctite, recomenda-se iniciar com messalazina tópica. Quando a colite afeta o lado esquerdo do cólon ou é mais extensa, a abordagem varia consoante a gravidade: nos casos ligeiros, utiliza-se messalazina oral; nos casos moderados, combina-se messalazina oral e tópica.

Após o início da terapêutica, deve-se avaliar a resposta clínica em 4 a 8 semanas. Se houver uma boa resposta, mantém-se a messalazina (oral, tópica ou combinação das duas) como tratamento de manutenção, como reavaliação de remissão em 6 a 12 meses. Se a resposta for insuficiente, recomenda-se aumentar a dose de messalazina e/ou adicionar um corticosteroide tópico, como a hidrocortisona, com nova avaliação em 4 a 8 semanas. Caso a resposta seja positiva, o paciente pode continuar com a messalazina (oral, tópica ou ambas) e reavaliar passado 6 a 12 meses. Se mesmo assim a resposta não for adequada, deve-se iniciar um corticosteroide oral, como a prednisolona, ou a budesonida MMX (Multi-Matriz System). A resposta deve ser novamente reavaliada em 4 a 8 semanas. Se houver resposta positiva, existem 3 possibilidades de tratamento: caso a resposta inicial tenha sido parcial, pode manter-se a messalazina (oral \pm tópica) como manutenção, iniciar tiopurinas, como a azatiopurina, ou iniciar um medicamento biológico, um anti-TNF α , como o infliximab, ou o vedolizumab. Se não houver resposta adequada ou se o doente não conseguir reduzir os corticosteroides, deve-se avançar para o algoritmo de tratamento CU moderada a severa.

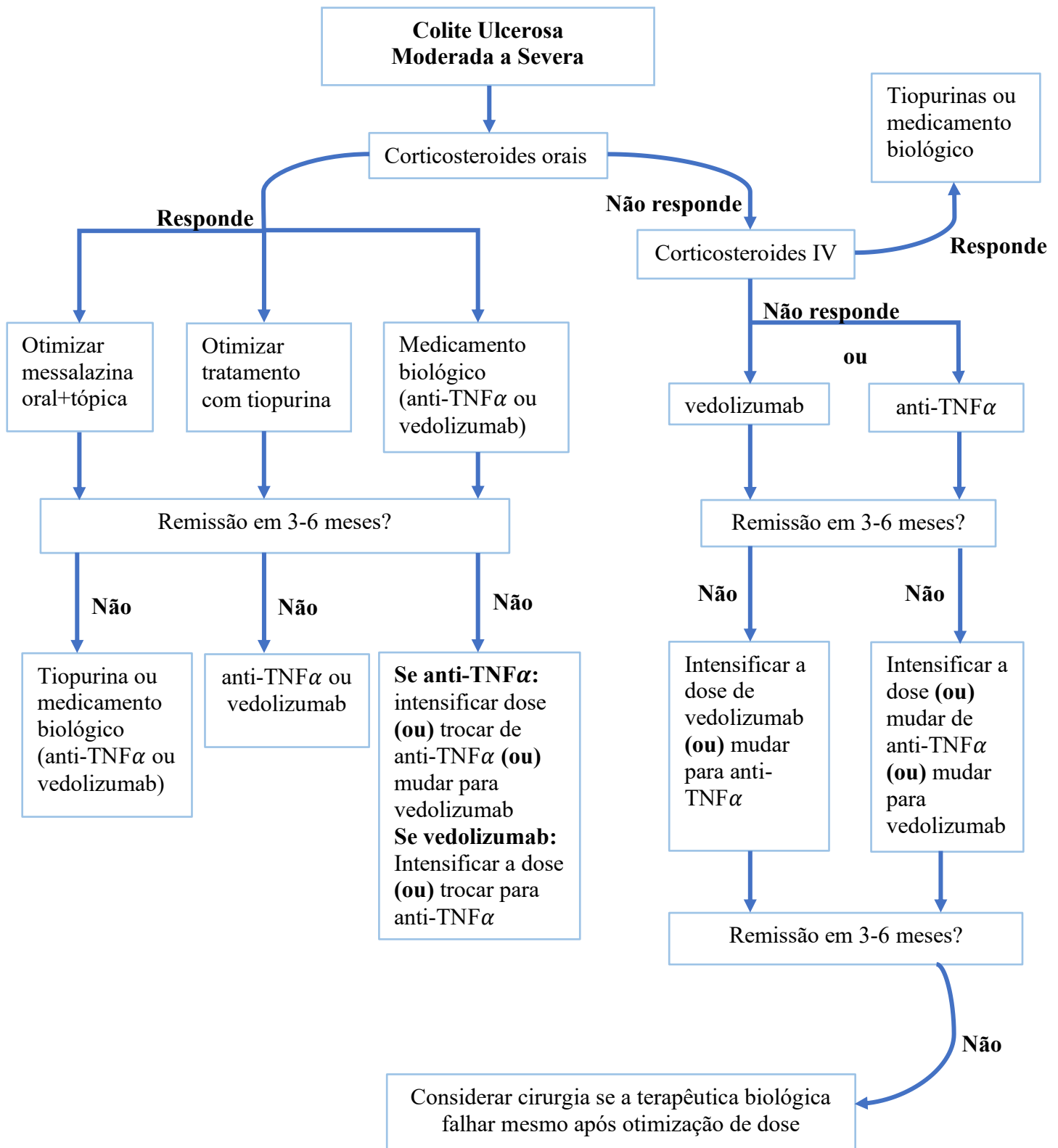


Figura 3.2. Algoritmo de tratamento da colite ulcerosa moderada a severa. Adaptado de (40). IV- intravenosa; TNF α - fator de necrose tumoral α .

O tratamento da CU moderada a severa inicia-se quando o doente não consegue reduzir a dose de corticosteroides, dividindo-se em dois grupos: os que respondem ao tratamento com corticosteroides orais e os que não respondem.

Quando não há resposta aos corticosteroides orais, deve-se avançar para o tratamento com corticosteroides IV. Se o doente responder, a manutenção pode ser feita com um fármaco da família das tiopurinas, como a azatioprina, ou com um medicamento biológico. Caso não haja resposta aos corticosteroides IV podem ser iniciados o vedolizumab ou um fármaco anti-TNF α , como o infliximab. Após o início do tratamento é fundamental avaliar a remissão entre 3 e 6 meses. Na ausência de remissão, a estratégia passa por intensificar a dose do fármaco utilizado ou trocar para outro fármaco da mesma classe como, por exemplo, mudar de infliximab para adalimumab, ou substituir para o vedolizumab caso tenha começado com o fármaco anti-TNF α , ou vice-versa. Se após todas as trocas e ajustes possíveis não se obtiver remissão no período 3 a 6 meses e caso não haja, deve-se considerar a opção cirúrgica.

Nos casos em que há resposta aos corticosteroides orais existem 3 opções possíveis de seguimento: otimizar a terapêutica com messalazina oral associada à formulação tópica, otimizar o tratamento com tiopurinas ou iniciar um medicamento biológico, seja da classe anti-TNF α ou o vedolizumab. Tal como os casos anteriores, a resposta deve ser reavaliada entre 3 e 6 meses. Se não houver remissão, pode-se alterar para tiopurinas ou para um medicamento biológico (anti-TNF α ou vedolizumab). Se o tratamento inicial tiver sido feito com um anti-TNF α , a alternativa é intensificar a dose, trocar para outro fármaco da mesma classe ou mudar para vedolizumab. Caso o tratamento inicial tenha sido com o vedolizumab, a alternativa passa por intensificar a dose ou trocar para um fármaco da classe anti-TNF α .

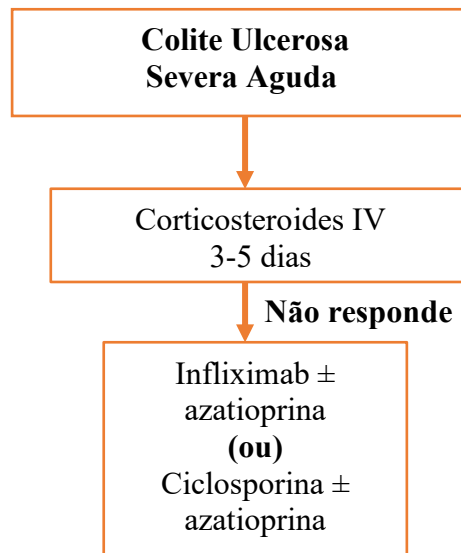


Figura 3.3. Algoritmo de tratamento da colite ulcerosa severa aguda. Adaptado de (41). IV-via intravenosa.

A CU severa aguda é uma condição potencialmente fatal que, no início do século XX, apresentava taxas de mortalidade históricas de até 75%. Com a introdução da terapêutica com corticosteroides, a mortalidade caiu para 7% e atualmente é inferior a 1% (42).

A abordagem terapêutica tem os corticosteroides IV como base do tratamento convencional. Se não houver resposta aos corticosteroides em 3 e 5 dias, deve iniciar-se a terapêutica de resgate com infliximab ou ciclosporina, em que ambos pode ser administrado concomitantemente com azatioprina. Na ausência de resposta a um destes fármacos deve ser realizada a colectomia.

3.2. Principais fármacos

3.2.1. Messalazina

A messalazina, ou ácido 5-aminossalicílico (**Figura 3.4.**), é o fármaco padrão para a indução e manutenção da remissão em doentes com CU ligeira a moderada (39). Atua, predominantemente, de forma tópica na mucosa intestinal, sobretudo no cólon, onde exerce efeitos anti-inflamatórias locais.

O seu mecanismo de ação envolve a inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF e as interleucinas IL-1 e IL-2, diminuindo a inflamação. Também interfere na síntese de prostaglandinas e leucotrienos, além de reduzir a atividade das enzimas lipoxigenase e cicloxigenase, embora não seja considerado um inibidor potente nem da COX-1 nem da COX-2 (39).

A administração do fármaco pode ser feita por via oral e via tópica, estando disponível em várias fórmulas farmacêuticas, incluindo comprimido gastrorresistente, comprimido de liberação prolongada, supositório, granulado de liberação modificada, granulado gastrorresistente de liberação prolongada, espuma retal e suspensão retal (enemas). Barberio *et al.* (43) suportaram a ideia de que em pacientes com CU, a messalazina tópica, na proctite, e a messalazina combinada (tópica mais oral), na colite extensa e colite do lado esquerdo, foram os regimes mais eficazes a alcançar a remissão clínica e endoscópica. A messalazina oral em doses elevadas, foi a terceira mais eficaz, mas quando o tratamento oral não é suficiente, recomenda-se então a associação com a via tópica para otimizar os resultados (43). Assim, o tratamento da CU deve combinar a toma oral e a aplicação retal, mesmo que a inflamação ultrapasse a região do reto. Um estudo de Marshall *et al.* (44) demonstrou que esta combinação apresenta vantagens estatisticamente significativas na indução da remissão da doença. As formas retais, como supositórios e enemas, revelam-se particularmente eficazes nos casos de proctite hemorrágica e colite distal (45).

O fármaco geralmente é bem tolerado, sendo os efeitos indesejáveis considerados raros. Em situações isoladas, foram reportados casos de nefrotoxicidade e reações de hipersensibilidade (39). A messalazina apresenta um bom perfil de segurança, sem aumento de efeitos adversos em doses mais elevadas. É recomendável a monitorização e a avaliação da função renal e hepática anterior ao início do tratamento e haver um acompanhamento periódico durante o mesmo (46).

A messalazina é eficaz na manutenção da remissão e, por apresentar um bom perfil de segurança mesmo em uso prolongado, a adesão ao tratamento deve ser fortemente incentivada. Khan *et al.* (47) verificaram que, independentemente da dose, pacientes com baixa adesão ou que interrompem a terapêutica apresentam um risco significativamente aumentado de recaída, isto é, a recaída não depende se o paciente está a fazer uma dose mais baixa ou mais elevada de messalazina. O uso contínuo, mesmo na ausência de sintomas, reduz a probabilidade de

inflamação recorrente e pode ainda exercer um efeito químico-protetor contra o desenvolvimento de cancro colorretal (45). Devido ao risco hepático e renal, o fármaco é contraindicado em doentes com insuficiência renal e hepática graves e também à hipersensibilidade aos salicilatos (48). Para além da indicação para a CU, o fármaco é também indicado para o tratamento doença de Crohn, porém, como esta patologia apresenta inflamação que não se limita apenas à mucosa, a eficácia terapêutica de 5-ASA é mais limitada neste contexto (45).

A sulfassalazina foi inicialmente desenvolvida com o objetivo de tratar a artrite reumatoide, combinando a sulfonamida com o ácido 5-aminossalicílico, através de uma ligação covalente à sulfapiridina. Embora se tenha mostrado ineficaz para a artrite, observou-se uma melhoria dos sintomas intestinais em pacientes com artrite associada à CU, o que levou à descoberta do seu efeito terapêutico nessa doença. A sulfapiridina atua apenas como veículo, impedindo a absorção precoce do ácido 5-aminossalicílico no intestino delgado, permitindo a sua libertação no cólon. No entanto, é também responsável pela maioria dos efeitos adversos da formulação, razão pela qual atualmente se dá preferência às formulações do ácido 5-aminossalicílico isolado, como a messalazina (45).

Não foram realizados estudos específicos relativamente às interações medicamentosas, contudo, há uma fraca evidência de que a messalazina possa diminuir o efeito anticoagulante da varfarina. Esta evidência baseia-se num relato clínico em que uma doente desenvolveu trombose e apresentou um rácio normalizado internacional (INR) instável após iniciar a messalazina, tendo sido restabelecido o efeito anticoagulante da varfarina após a descontinuidade do fármaco. Não foram identificadas outras causas prováveis para a falha terapêutica, como má adesão, ingestão de vitamina K ou resistência à varfarina, reforçando uma possível, embora rara, interação (49).

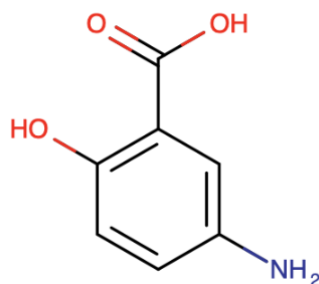


Figura 3.4. Estrutura química da messalazina. Adaptado de (50).

3.2.2 Corticosteroides

Os corticosteroides, nomeadamente, a prednisona (**Figura 3.5**), a metilprednisolona (**Figura 3.6**), a hidrocortisona (**Figura 3.7**) e a budesonida (**Figura 3.8**), desempenham um papel importante no tratamento da CU, especialmente na indução da remissão em pacientes com doença ativa. Os corticosteroides podem ser utilizados tanto na fase ligeira a moderada, como na moderada a severa da doença. Na fase ligeira a moderada, os corticosteroides podem ser administrados por via oral, via tópica (retal) ou através da combinação de ambas. Nessa fase, a prednisolona demonstrou ser mais eficaz do que a messalazina na indução da remissão. Porém, devido ao seu perfil de segurança desfavorável, não é considerada tratamento de primeira linha.

Em casos com fase moderada a severa, os corticosteroides são geralmente administrados por via oral, sendo a via intravenosa (IV) indicada quando não se observa resposta clínica satisfatória (39).

Entre os corticosteroides disponíveis por via oral incluem a prednisona, a metilprednisolona e a budesonida MMX (Multi-Matriz System), cuja formulação permite resistir ao pH ácido do estômago e promover a libertação prolongada no cólon, aumentando a sua eficácia local e minimizar os efeitos adversos (51, 52). Na forma tópica, destaca-se a hidrocortisona, estando disponível nas formas farmacêuticas de pomada retal e na forma IV, e a metilprednisolona, estando disponível também em pó para solução injetável e suspensão injetável (51).

Do ponto de vista fisiológico, os corticosteroides são hormonas essenciais que exercem potentes efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. Estas hormonas atuam principalmente através da ligação ao recetor de glucocorticoides (GR), um fator de transcrição que regula a expressão genética. Após essa ligação, o GR é ativado, o que permite a inibição da transcrição de genes inflamatórios e induz a produção de proteínas com efeito anti-inflamatório como, por exemplo, a IL-10. Estas proteínas ajudam a suprimir a resposta inflamatória e podem atuar em tecidos inflamatórios do cólon, contribuindo para a melhoria da inflamação provocada pela doença (53).

Devido à sua ação anti-inflamatória e imunossupressora, os corticosteroides são amplamente prescritos. Para além da CU, têm indicações diversas doenças autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus eritematosos sistémico, DC, além de serem utilizados na prevenção da rejeição de transplantes, no tratamento da asma e de outras doenças alérgicas (53).

Apesar dos resultados terapêuticos favoráveis, esta classe de fármacos apresenta um perfil de segurança limitado. Os seus efeitos indesejáveis ocorrem com maior frequência em tratamentos prolongados ou em doses elevadas, sendo consequência da ativação de vias metabólicas não específicas (53).

Os principais efeitos adversos relatados incluem: síndrome de Cushing, aumento do risco de infeções, retenção de sódio e líquidos, alterações de humor e do sono, cataratas, glaucoma, úlcera péptica, osteoporose, atraso no crescimento, fraqueza muscular, hipertensão arterial, hiperglicemia, atrofia cutânea e acne, má cicatrização, redução dos níveis de potássio e, no caso de uso tópico, ardor no local de aplicação (54-57).

Devido à ocorrência de efeitos adversos significativos, o uso de corticosteroides é limitado e contraindicado em diversas situações clínicas. O seu uso prolongado deve ser evitado, e a interrupção abrupta do tratamento pode levar à supressão do eixo-hipotálamo-hipófise-adrenal, com risco de consequências graves, inclusive fatais.

Além disso, os corticosteroides são contraindicados ou requerem precaução em pacientes com alto risco de infeções, distúrbios psiquiátricos, diabetes mellitus, doenças ósseas como a osteoporose, afeções oftálmicas e hipertensão arterial (51).

Os corticosteroides podem interagir com diversos antibióticos, comprometendo a sua eficácia ou aumentando o risco de efeitos adversos. Os antifúngicos azólicos e antivirais como o ritonavir elevam os níveis de corticosteroides, podendo causar toxicidade, como a síndrome de Cushing. Por outro lado, a rifampicina acelera o seu metabolismo, reduzindo a eficácia e podendo exigir ajuste de dose. Já os macrólidos, como a eritromicina e a claritromicina, interagem com a metilprednisolona, mas não com a prednisona, sendo esta preferencial em tratamentos prolongados de antibioterapia (58).

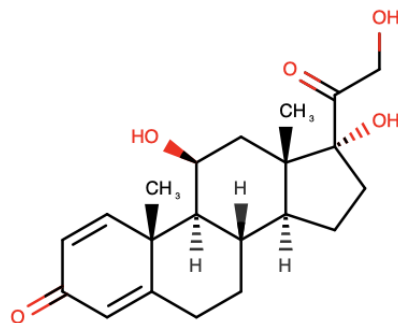


Figura 3.5. Estrutura química da prednisolona. Adaptado de (59).

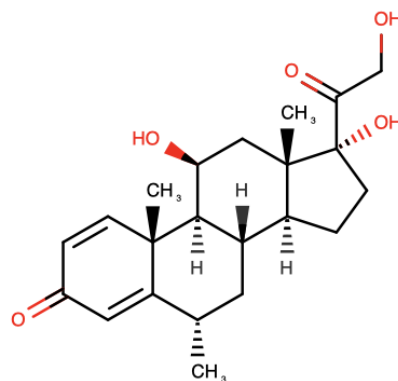


Figura 3.6. Estrutura química da metilprednisolona. Adaptado de (60).

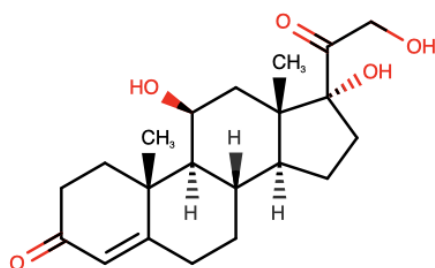


Figura 3.7. Estrutura química da hidrocortisona. Adaptado de (61).

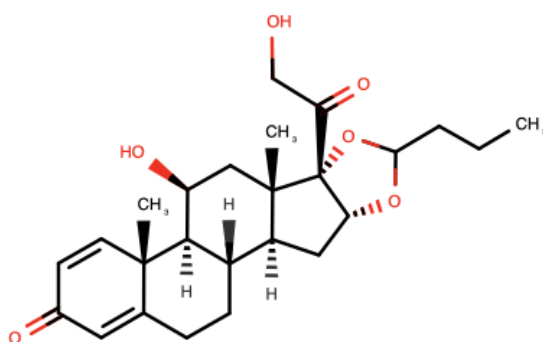


Figura 3.8. Estrutura química da budesonida. Adaptado de (62).

3.2.3 Tiopurinas

As tiopurinas imunossupressoras são recomendadas como terapia de manutenção da remissão para pacientes com CU moderada a severa dependentes de corticosteroides ou quando a resposta não está a ser suficiente. As principais tiopurinas são a azatioprina (AZA) (**Figura 3.9**), disponível na forma de comprimido revestido por película, e a mercaptopurina (MP) (**Figura 3.10**), disponível na forma de suspensão oral e comprimido. Estes fármacos são moderadamente eficazes, nem todos os pacientes respondem. No entanto, dados populacionais recentes mostraram que o uso de tiopurinas melhoram significativamente o curso natural da doença e reduz a necessidade de colectomia (63).

A AZA e a MP são análogos da purina e são pró-fármacos biologicamente inativos, que são ativados por enzimas da via de recuperação de purinas. Ambas são convertidas em 6-mercaptopurina, que por sua vez é convertida em nucleótidos de tioguanina (TGN), os principais responsáveis pelo efeito imunossupressor. Estes metabolitos atuam como antagonistas das purinas, inibindo a síntese de ácido desoxirribonucleico (ADN) e ácido ribonucleico (ARN) das células imunitárias, impedindo a sua proliferação e induzem a apoptose. O resultado é a supressão da resposta imune inflamatória, contribuindo para o controlo da CU (64, 65).

Uma vez que, a AZA e a MP são metabolizadas no fígado, em doentes com compromisso hepático, a sua conversão nas suas formas ativas fica reduzida, diminuindo a sua eficácia.

As tiopurinas são utilizadas no tratamento *off-label* da CU, sendo também indicadas para o tratamento da DC onde demonstram boa evidência na manutenção da remissão (66). Estas são usadas na medicina oral para tratar doenças inflamatórias e autoimunes, especialmente em casos refratários. As principais indicações incluem doenças imunobolhosas, líquen plano, granulomatose com poliangiite, doença de Behçet, lúpus e aftas major. Assim como as DII, a maioria destas utilizações é tratamento *off-label* (67). A AZA é também usada na prevenção de rejeição de transplantes, em monoterapia ou combinada com corticosteroides, enquanto a MP é utilizada no tratamento de leucemias agudas em adultos, adolescentes e crianças (65, 68).

Os efeitos indesejáveis podem ser divididos em eventos independentes e dependentes da dose. Entre os eventos independentes estão: reações idiossincráticas como pancreatite, síndrome gripal e erupções cutâneas. Os eventos dependentes são: a mielotoxicidade (leucopenia e trombocitopenia) e hepatotoxicidade (67, 69). Estes tipos de eventos podem ser explicados pelo metabolismo complexo dos fármacos, que resulta numa série de metabolitos potencialmente eficazes ou tóxicos (70). Podem surgir complicações graves como linfoma, hiperplasia nodular regenerativa hepática, infeções oportunistas e possível toxicidade fetal (69). Há um alto número de descontinuações precoces devido a toxicidade ou intolerâncias (71).

O uso prolongado de tiopurinas pode provocar infecções virais e por isso deve ser evitado em pacientes vírus *Epstein-Barr* (EBV)-seronegativos devido ao risco aumentado de linfomas relacionados como EBV, em homens com mais de 65 anos devido ao risco aumentado de cancro urológico e linfomas, e em pacientes com histórico de cancro com alto risco de ressurgimento. O uso de vacinas vivas/atenuadas, por exemplo, o vírus da varicela (zoster), é contraindicado durante a terapia imunossupressora (72).

A combinação de tiopurinas com fármacos anti-TNF, pode aumentar o risco de desenvolvimento de linfomas e de infecções oportunistas (72).

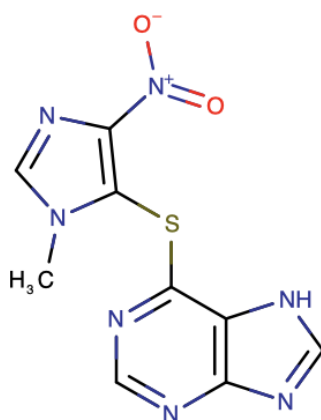


Figura 3.9. Estrutura química da AZA. Adaptado de (73).

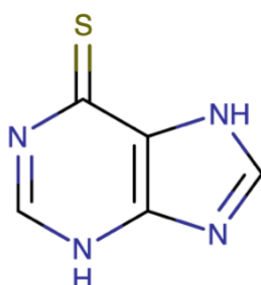


Figura 3.10. Estrutura química da MP. Adaptado de (74).

3.2.4 Ciclosporina

Antigamente, o tratamento da CU moderada a grave era reduzido a duas opções, tratamento com corticosteroides ou cirurgia. Paciente que não obtivessem resposta com o tratamento com corticosteroides, automaticamente eram submetidos a cirurgia. No entanto, a ciclosporina tem proporcionado uma terapia de resgate reduzindo a incidência da colectomia (75).

A ciclosporina (**Figura 3.11**) é um potente fármaco imunomodulador eficaz no tratamento agudo das DII, especialmente quando administrada em doses moderadas a altas, podendo ser utilizada tanto por via oral quanto IV (76). Encontra-se disponível nas formas farmacêuticas de cápsulas moles, solução oral, colírio e concentrado para solução de perfusão. Este fármaco é absorvido de forma lenta e incompleta pelo trato gastrointestinal, ocorrendo predominantemente no intestino delgado. A sua absorção é bastante variável e pode ser influenciada por diversos fatores como a alimentação e a medicação concomitante (77). Ao contrário da maioria dos outros agentes imunossupressores, a ciclosporina não suprime a atividade de outras células hematopoiéticas e tem um início de ação rápido (78).

Evirgen *et al.* (79) estudaram a eficácia da ciclosporina no tratamento da CU refratária aos corticosteroides e obtiveram boas taxas de resposta a curto prazo. No entanto, ao testarem a eficácia do fármaco a longo prazo e observaram um aumento de taxas de colectomia ao longo do tempo. A ciclosporina pode ser usada tanto para terapia de resgate quanto para a indução da remissão da doença, substituindo os corticosteroides (79).

A ciclosporina começa por inibir uma proteína presente no interior das células chamada ciclofilina. Essa ligação inibe a calcineurina, uma enzima com o papel importante na ativação de genes que produzem diversas citocinas, moléculas que regulam a resposta inflamatório do sistema imunitário. Ao inibir a calcineurina, a ciclosporina reduz a produção de diversas citocinas inflamatórias, como a IL-2, IL-3 IL-4, o TNF- α , o fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos e o interferão- γ . Além disso, acredita-se que a ciclosporina também bloqueia a ativação de outras vias inflamatórias intracelulares, como as que envolvem as proteínas c-Jun N-terminal quinase (JNK) e p38, tornando a sua ação bastante específica. Esta ação faz com que haja uma redução significativa da proliferação dos linfócitos T que, conseqüentemente, diminui a resposta inflamatória, contribuindo para controlar a inflamação na CU (75).

Inicialmente a ciclosporina era exclusivamente utilizada como imunossupressor no transplante de órgãos sólidos. Nos dias de hoje é também usada no tratamento da DC, da transplantação da medula óssea, na uveíte endógena, na síndrome nefrótica, na artrite reumatoide, na psoríase e na dermatite atópica (75, 80).

A ciclosporina é um medicamento que apresenta um intervalo terapêutico estreito, o que significa que a diferença entre a dose eficaz e a dose considerada tóxica é muito pequena. Por isso, o seu uso deve ser monitorizado para garantir a segurança e eficácia (75).

Aquando do tratamento para o transplante de órgãos, o uso da ciclosporina era limitado devido aos efeitos adversos graves, especialmente a nefrotoxicidade. Curiosamente, essa toxicidade tem sido menos significativa em paciente com DII. Uma explicação possível para isso é que muitas pessoas com estas patologias são diagnosticadas ainda jovens e estes, normalmente, apresentam menos comorbilidades e uma função renal preservada. Assim, os doentes toleram melhor os efeitos adversos da ciclosporina, incluindo os potenciais danos renais (75).

Para além da nefrotoxicidade, estudos relatam diversos efeitos adversos associados ao uso da ciclosporina, como convulsões, parestesias (sensações de formiguelo ou dormência), hipertensão, hipercalemia e hiperplasia gengival. Também foram observadas infeções, às vezes graves e ocasionalmente fatais, especialmente em pacientes tratados com elevadas doses de corticosteroides, frequentemente comprometidos a nível nutricional (75).

O estudo de García-Lopez *et al.* (81) referiu que a redução da dose das ciclosporinas está associada a uma menor incidência de efeitos adversos, além de torná-los mais fáceis de controlar.

A ciclosporina é um substrato e inibidora da P-glicoproteína (P-gp), uma proteína transportadora de fármaco, e da enzima do citocromo P3A4 (CYP3A4). A sua biotransformação, mediada principalmente pela CYP3A4, origina diversos metabolitos com diferentes perfis de atividade terapêutica e toxicidade. A indução da CYP3A4 pode acelerar o metabolismo da ciclosporina, levando a uma redução significativa da sua concentração plasmática. O *Hypericum perforatum* (hipericão), induz tanto a enzima CYP3A4 como a P-gp, conseqüentemente, pode diminuir os níveis da ciclosporina quando administrados

3.2.5 Metotrexato

O metotrexato (MTX) (**Figura 3.12**) é um fármaco antagonista do ácido fólico (85). Após a sua administração, o MTX sofre poliglutamilação, formando os metotrexatos poliglutamatos (MTX-PG1 a MTX-PG7). Esta reação promove a retenção intercelular do fármaco por mais tempo, permitindo a inibição de enzimas-alvo envolvidas nas vias do folato e da adenosina. Como consequência, há interferência na síntese de DNA, RNA e proteínas, o que leva à supressão da proliferação celular e à redução da inflamação. As formas poliglutamiladas, especialmente a MTX-PG3 a PG5, são consideradas as principais responsáveis pelos efeitos terapêuticos, estando a sua presença associada a uma melhor resposta clínica (86).

O MTX foi desenvolvido inicialmente em 1948 para o tratamento da leucemia, tendo posteriormente sido usado para doenças inflamatórias crônicas, como a psoríase, a artrite reumatoide e as DII (87). Demonstrou eficácia na DC em monoterapia, tanto na indução como na manutenção da remissão. No entanto, no caso da CU, a sua eficácia foi menos evidente (85).

Vários estudos avaliaram a eficácia do MTX em pacientes com CU moderada a severa, tanto em monoterapia como em combinação com outros fármacos, com o objetivo de manter a remissão clínica. No ensaio clínico de Herfarth *et al.* (87), investigou-se se a administração subcutânea de MTX seria eficaz na manutenção da remissão sem corticosteroides, após uma resposta inicial à combinação de MTX com corticosteroides. Os autores concluíram que o MTX não é eficaz em monoterapia para manter a remissão clínica, não sendo, por isso, recomendado para este fim (87).

Ensaio que compararam o MTX com o placebo também não demonstraram diferenças estatisticamente significativas, sendo a certeza da evidência considerada muito baixa (88). A evidência atual indica que o MTX pode ter um papel quando combinado com agentes biológicos anti-TNF α , como o infliximab, ajudando a reduzir a imunogenicidade e mostrando eficácia observacional, sobretudo em pacientes com falhas prévias a tiopurinas (85, 88). No entanto, a combinação com biológicos não anti-TNF α carece de evidência científica de qualidade, sendo não recomendada (88).

O MTX é preferencialmente administrado por via parentérica (subcutânea ou intramuscular), devido à melhor biodisponibilidade e absorção. A administração oral é possível, mas a absorção é mais variável e pode resultar em menor eficácia (85). O fármaco está disponível sob a forma de comprimidos, solução injetável e solução injetável em caneta pré-cheia.

Cummings *et al.* (89) investigaram se a utilização do MTX por via oral sobretudo nos pacientes que não responderam ou não toleraram a azatioprina. Os resultados mostraram que, quando administrado em conjunto com suplementação com ácido fólico, o MTX apresenta menor incidência de efeitos indesejáveis antiproliferativos. Concluiu-se ainda que o fármaco é menos eficaz em pacientes com falha terapêutica à azatioprina, mas é geralmente bem tolerado e moderadamente eficaz em pacientes intolerantes à azatioprina, podendo ser uma alternativa viável nesses casos (89).

Relativamente ao perfil de segurança, os efeitos indesejáveis frequentes do MTX incluem náuseas, fadiga e, quando administrado como solução injetável, parestesia. No entanto, o fármaco pode causar hepatotoxicidade e é teratogénico, em parte devido à interferência com os níveis de ácido fólico. Por este motivo, é contraindicado durante a gravidez e amamentação (85, 90). Durante o tratamento com MTX, é fundamental a monitorização regular através de hemograma completo e testes de função hepática e pancreática (91).

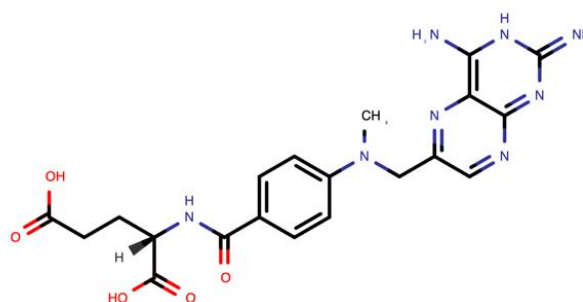


Figura 3.12. Estrutura química do MTX. Adaptado de (92).

3.2.6 Tofacitinib

O Tofacitinib (**Figura 3.13**) é uma pequena molécula de administração oral que atua como inibidor da Janus quinase (JAK). Recentemente, foi aprovado para o tratamento da CU moderada a grave em doentes que apresentaram resposta inadequada à terapêutica convencional ou a medicamentos biológicos. Trata-se de um inibidor seletivo da família JAK, que medeia a transdução de sinais através da cadeia γ comum dos recetores de superfície de várias citocinas, incluindo as interleucinas 2, 4, 7, 9, 15 e 21 (93). As vias JAK transmitem sinais de citocinas do exterior para o interior da célula, regulando respostas imunes, inflamatórias e processos de crescimento, maturação e diferenciação celular (94). Essas citocinas são fundamentais para a ativação, função e proliferação dos linfócitos. O tofacitinib inibe a diferenciação dependente da IL-2 das células T auxiliares tipo 2 e 17, assim como as respostas imunes inatas induzidas por lipopolissacarídeos. Além disso, a inibição da JAK1 atenua a sinalização por citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 e o interferão- γ . O bloqueio de uma molécula de sinalização comum deve resultar na supressão tanto das células T quanto das células B, enquanto preserva a função das células T reguladoras (95). Como resultado do papel das vias JAK, é necessário considerar que a sua inibição também está associada a um perfil de segurança que pode influenciar a eficácia clínica da CU, sendo que todo o seu mecanismo contribui para uma regulação mais ampla tanto da resposta imune inata quanto da adaptativa, mostrando-se eficaz na desaceleração do processo inflamatório da doença (94).

O fármaco está disponível nas formas farmacêuticas de comprimidos de libertação prolongada e solução oral. Além do tratamento da CU, o tofacitinib também tem sido utilizado em contextos clínicos e experimentais no manejo de neoplasias sólidas e hematológicas, imunossupressão em transplantes, bem como em outras doenças autoimunes, como lúpus, artrite reumatoide, psoríase, DC, doença de Graves e síndrome de Sjögren (96).

Apesar do seu potencial terapêutico em múltiplas condições, o tofacitinib, à semelhança de outros imunossupressores, está associado a um risco aumentado de infeções. O aumento do risco de infeções em doentes com DII pode ser derivado dos tratamentos em monoterapia ou combinação de imunossupressores. Zabana *et al.* (97) estudaram esta hipótese. Realizaram um estudo com doentes com DII tratados com imunossupressores e/ou medicamentos biológicos e comprovaram que o risco de infeção durante esse tratamento foi 30 vezes superior ao observado

antes do início de terapêutica e 6 vezes maior em comparação com o período após a sua interrupção (97). A incidência de infecções durante o tratamento com imunossuppressores depende também de outros fatores como a idade, o tipo de tratamento imunossupressor administrado, o tempo de exposição e o estado da doença (98).

Sandborn *et al.* (99) realizaram a análise final do estudo OCTAVE Open, um estudo focado na avaliação da eficácia e segurança do tofacitinib no tratamento a longo prazo da CU. Os resultados demonstraram que o fármaco mantém uma resposta clínica consistente, com melhora significativa dos sintomas, melhora endoscópica, evidenciada pela redução da inflamação intestinal, e altas taxas de remissão clínica, caracterizadas por ausência ou mínima sintomatologia e cicatrização da mucosa intestinal (99).

No que diz respeito à segurança, foi identificado um risco aumentado de *Herpes-Zoster* (HZ) associado ao uso de tofacitinib, bem como de outros inibidores da JAK, em contextos como artrite reumatoide e psoríase. Os efeitos indesejáveis frequentes do tofacitinib são: aumento do risco de infecções como pneumonia, gripe, para além dos vírus HZ; linfopenia, anemia, cefaleias, hipertensão, tosse, sintomas gastrointestinais, erupção cutânea e acne, artralguas, edema periférico e o aumento dos níveis de creatinafosfoquinase no sangue (100).

Winthrop *et al.* (101) analisaram a ocorrência de HZ em doentes com CU tratados com tofacitinib e concluíram que, embora a maioria dos casos não fosse grave, há evidência clara de associação com o fármaco, sobretudo com o uso de doses elevadas (101). Além disto, foram relatados outros efeitos indesejáveis relevantes, incluindo neutropenia, linfopenia, alterações do perfil lipídico, aumento do risco de tromboembolismo venoso e de eventos arteriais maiores. Também foi observado um aumento de 48% no risco de desenvolvimento de neoplasias em doentes com idade superior a 49 anos, quando comparados com aqueles tratados com um fármaco biológico, o adalimumab (102).

O tofacitinib é contraindicado em casos de tuberculose ativa, infecções graves como sépsis ou infecções oportunistas. Também não deve ser utilizado por pacientes com comprometimento hepático, grávidas ou lactantes. Além disso, a sua associação com medicamentos biológicos deve ser evitada, devido à ausência de estudos que comprovem a segurança dessa combinação (100).

Dado o seu perfil de segurança e as contraindicações associadas, o uso deste fármaco requer uma monitorização rigorosa e obediência a advertências e precauções específicas. Recomenda-se que seja reservado como opção de última linha terapêutica, quando não houver alternativas adequadas, especialmente em pacientes com: idade igual ou superior a 65 anos; histórico de doença cardiovascular ateroscleróticas ou presença de outros fatores de risco cardiovascular como tabagismo atual ou passado por um longo prazo fumadores; e fatores de risco de neoplasias maligna (100).

A principal enzima hepática responsável pelo metabolismo do tofacitinib é o CYP3A4, sendo o CYP2C19 uma via metabólica secundária, de menor relevância (93). A coadministração de fármacos que induzem ou inibem essas enzimas pode alterar significativamente a ação e a eficácia do tofacitinib. A exposição ao tofacitinib aumenta quando é administrado com inibidores potentes do CYP3A4, como o cetoconazol, ou quando há inibição simultânea moderada do CYP3A4 e potente do CYP2C19, como ocorre com o fluconazol. Por outro lado, a administração concomitante com indutores potentes do CYP3A4, como a rifampicina, reduz a exposição do tofacitinib. Estas interações podem resultar em perda ou diminuição da resposta clínica ou, inversamente, em aumento da exposição ao fármaco, potencializando os seus efeitos indesejáveis (100).

O tofacitinib apresenta um perfil farmacocinético caracterizado por uma rápida absorção e eliminação, predominantemente por metabolismo hepático (70%), e, em menor grau, por excreção renal (30%). A exposição sistêmica ao fármaco aumenta de forma proporcional à dose administrada (103).

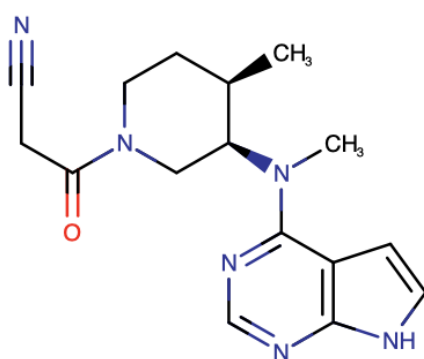


Figura 3.13. Estrutura química do tofacitinib. Adaptado de (104).

3.2.7 Medicamentos Biológicos

3.2.7.1 Anti-TNF α

Atualmente, as abordagens terapêuticas para as DII têm como alvo a inflamação, porém não têm efeito sobre a regeneração dos crônicos na parede intestinal, uma vez que estas já se desenvolveram (105).

Os avanços na compreensão dos mecanismos imunopatogênicos subjacentes às DII abriram portas para o desenvolvimento de terapias direcionadas. A primeira classe de terapias biológicas foi aprovada em 1998 para o tratamento de pacientes com DII e tinha como foco a inibição da citocina pró-inflamatória: fator de necrose tumoral (TNF). Esta nova terapia biológica revolucionou o tratamento das DII, aumentando significativamente as taxas de resposta e as chances de remissão entre os pacientes, além de exercer uma influência importante sobre os algoritmos terapêuticos existentes (106).

A abordagem terapêutica tradicional, conhecida como *step-up*, pressupõe que apenas após a falha de tratamento com corticosteroides, messalazina e tiopurinas, é que se deve considerar o uso de terapias biológicas. No entanto, evidências cada vez mais robustas, sugerem que iniciar precocemente as terapias biológicas em casos moderados a graves, anteriores à ineficácia dos tratamentos convencionais, pode oferecer melhores resultados clínicos. Esta nova estratégia, conhecida como abordagem *top-down*, aproveita uma possível oportunidade de intervenção eficaz que pode modificar de forma significativa a evolução da doença (105).

Nos dias de hoje, os resultados clínicos do uso de terapias biológicas anti-TNF α em pacientes com CU são avaliados, principalmente, através de exames endoscópicos e análises histológicas. No entanto, de modo a prevenir quem responderá ou não ao tratamento e antecipar possíveis recaídas após a remissão, o uso de biomarcadores eficazes pode fornecer informações valiosas para entender melhor a atividade da doença e avaliar a eficácia do tratamento e monitorizar o risco de retorno da inflamação (107).

Como mencionado anteriormente, a colonoscopia é uma ferramenta fundamental para monitorizar a cicatrização da mucosa e deve ser realizada regularmente em pacientes com DII em tratamento com terapia anti-TNF α . Além disso, permite a colheita de amostras da mucosa colorretal das áreas inflamadas em pacientes com CU, possibilitando a avaliação histopatológica e à identificação de alterações da doença. Considerando que o TNF exerce um papel essencial na patogênese da CU, os agentes biológicos anti-TNF α agem de modo a reduzir os níveis dessa citocina nos tecidos inflamados do intestino, com o objetivo de controlar a inflamação colorretal. Visto isto, monitorizar as variações dos níveis de TNF na mucosa intestinal, aliados com os resultados de exames histológicos e colonoscópicos, pode representar um importante indicador de eficácia do tratamento com estes agentes (107). Contudo, a avaliação de marcadores isolados como o nível sérico de TNF, não é suficiente para guiar decisões terapêuticas de forma confiável. Pallagi-Kunstár *et al.* (108) avaliaram o papel de três biomarcadores, TNF α , a concentração do agente biológico e a presença de anticorpos contra esse mesmo agente, no contexto de falha terapêutica em pacientes com DII e tratados com um agente biológico, o infliximab. Os autores concluíram que a medição simultânea destes três parâmetros pode ajudar a otimizar a terapia em situações críticas de pacientes com DII, especialmente nos que perdem resposta ao tratamento (108).

Atualmente estão 3 agentes biológicos anti-TNF α aprovados para a CU: infliximab, adalimumab e golimumab (39).

O infliximab, um anticorpo monoclonal quimérico IgG1 anti-TNF α , é um potente agente anti-inflamatório que bloqueia de forma eficaz a ação da citocina TNF. O início do seu efeito clínico é geralmente observado em poucos dias e o seu mecanismo de ação inclui a neutralização do TNF, a lise das células imunitárias ativas e a indução da apoptose de macrófagos e das células T ativadas (109).

Atualmente, 30% a 40% dos doentes não respondem à terapêutica com corticosteroides e necessitam de terapias de resgate como a ciclosporina ou o infliximab. No entanto, as taxas de insucesso destas terapêuticas secundárias podem atingir os 40-50% a curto prazo e os 70% a longo prazo, tornando necessária a colectomia em, aproximadamente, 45% dos doentes num prazo de 5 anos (110). Rutgeerts *et al.* (111) avaliaram, em dois estudos, a eficácia do infliximab na indução e manutenção da resposta clínica em pacientes com CU moderada a severa. Em ambos os estudos, o infliximab resultou numa maior taxa de remissão clínica e cicatrização da

mucosa, comparativamente com o placebo. Os autores concluíram que o infliximab, administrado nas semanas de 0, 2 e 6 e, posteriormente, a cada 8 semanas, foi significativamente mais eficaz do que o placebo (111).

O infliximab, para além da CU em adultos e crianças, está indicado para o tratamento da DC, também em população adulta e pediátrica, da artrite reumatoide em combinação com o MTX, da espondilite anquilosante, da artrite psoriática e da psoríase. Está disponível sob a forma de pó para concentrado para solução para perfuração, sendo administrado por infusão intravenosa (112, 113). Lichtenstein *et al.* (114) avaliaram, por meio de uma revisão sistemática, estratégias para prevenir reações de infusão ao infliximab em pacientes com DII. Relataram que as reações imediatas ocorrem em 5% a 23% dos pacientes, com sintomas como prurido, rubor, dispneia, urticária entre outros, e estão associados à presença de anticorpos contra o infliximab. Já as reações tardias atingem entre 1% a 3% dos pacientes, surgem após longos intervalos sem o medicamento e envolvem febre, rash, dores articulares e mal-estar. Como estratégias preventivas, destacam-se a administração concomitante de imunomoduladores, como as tiopurinas, a pré-medicação com corticosteroides ou anti-histamínicos e a infusão lenta do fármaco (114).

O adalimumab é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano, antagonista do TNF α , que inibe a sua atividade ao bloquear a interação com os seus recetores de superfície celular p55 e p75. Encontra-se aprovado não apenas para o tratamento da CU em adultos e crianças, como também para a DC, uveíte e psoríase, igualmente aprovadas para ambas as faixas etárias. Além disso, está indicado no tratamento da artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, e hidradenite supurativa. Está disponível sob a forma de solução injetável em caneta pré-cheia para administração por via subcutânea, o que permite a auto-administração, dando origem a uma maior independência ao doente (115) (116).

Reinisch *et al.* (117) avaliaram a eficácia do adalimumab na indução da remissão clínica em pacientes com CU moderada a grave, que não responderam aos tratamentos convencionais e que não haviam sido previamente expostos a tratamentos com fármacos anti-TNF α . Os autores concluíram que o adalimumab, na dose de 160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2, foi eficaz para induzir a remissão clínica, apresentando um perfil de segurança semelhante ao do placebo (117).

Tanto o infliximab como o adalimumab têm demonstrado eficácia no controlo da CU moderada a severa, sendo ambos agentes principais da classe dos anti-TNF α , embora apresentem diferenças importantes. O infliximab é administrado por perfusão intravenosa, normalmente a cada oito semanas após a indução, enquanto o adalimumab é administrado por via subcutânea, com uma frequência de duas em duas semanas. Diversos estudos comparativos indicam que ambos os fármacos são igualmente eficazes no tratamento da doença, podendo a escolha entre eles depender de vários fatores, como as condições socioeconómicas do doente e as suas preferências pessoais (118).

Desde a introdução do infliximab e do adalimumab, o tratamento dos doentes com CU sofreu alterações significativas. Uma das adições mais recentes é o golimumab (119).

O golimumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga tanto ao TNF ligado à membrana, como ao TNF solúvel. Este apresenta uma afinidade de ligação superior à dos outros agentes anti-TNF α , resultando numa neutralização mais eficaz da citocina. O esquema terapêutico inclui doses iniciais de indução administradas com um intervalo de duas semanas, seguindo-se um esquema de manutenção com administrações a cada quatro semanas, o que representa uma menor frequência de administração comparativamente à do infliximab e do adalimumab. Tal como o adalimumab, está disponível sob a forma de solução injetável em caneta pré-cheia, permitindo também a autoadministração, promovendo a autonomia do doente (120). Para além do tratamento da CU, o fármaco está aprovado para a artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante e artrite idiopática juvenil.

Sandborn *et al.* (121) avaliaram a terapia de indução com golimumab administrado por via subcutânea em pacientes com CU moderada a grave, refratários ao tratamento convencional, em comparação com o placebo. O estudo demonstrou que o golimumab é capaz de induzir a resposta clínica, remissão e cicatrização da mucosa, além de melhorar significativamente a qualidade de vida da maioria dos pacientes com CU ativa (121). Weinsten *et al.* (122) analisaram a incidência de colectomias em doentes com CU moderada a grave tratados com golimumab ao longo de um período de 4 anos. Este estudo reforça o perfil de segurança e eficácia do golimumab, ao demonstrar uma baixa taxa de colectomias durante este intervalo. Adicionalmente, sublinha a vantagem da sua via de administração subcutânea, que evita as reações associadas à infusão intravenosa, observadas no tratamento com infliximab, e permite o tratamento ao domicílio, evitando maiores transtornos e custos hospitalares (123).

O perfil de toxicidade dos bloqueadores do TNF α é geralmente considerado aceitável, embora o acompanhamento contínuo dos pacientes seja fundamental. O efeito indesejável mais frequente desta classe de fármacos é o aumento do risco para infeções, como gripe e do vírus HZ, além da reação no local da injeção/perfuração e dor. No caso do infliximab, os efeitos indesejáveis mais frequentes incluem cefaleias, infeção do trato respiratório superior, sinusite, dor abdominal e náuseas (113). Para o adalimumab, destacam-se leucopenia e anemia, aumento dos lípidos, cefaleias, dor abdominal, náuseas e vômitos, aumento dos níveis de enzimas hepáticas, erupção cutânea e dor musculoesquelética (116). No caso do golimumab, o mesmo não carece de efeitos indesejáveis classificados como “muito frequentes” além dos comuns à classe, porém alguns exemplos dos efeitos indesejáveis considerados “frequentemente” incluem leucopenia, reações cutâneas, depressão e insónia, tonturas, cefaleias, parestesia e hipertensão (124). Em casos raros, podem surgir sintomas como fadiga, mialgia, náuseas e anorexia, que geralmente desaparecem com a suspensão da terapia (125). Li *et al.* (126) realizaram uma meta-análise para avaliar os riscos de infeções graves, tuberculose e cancro em pacientes tratados com agentes anti-TNF α , comparando-os com pacientes que não receberam esse tipo de tratamento. Os autores concluíram que estes agentes estão associados a um aumento no risco de infeções e cancro, reforçando a necessidade de uma avaliação na relação benefício-risco antes de iniciar a terapêutica. Embora o risco de tuberculose não tenha apresentado um aumento significativo, é necessário ter atenção, especialmente em populações de maior risco (126).

3.2.7.2 Anti-integrinas

Como já referido anteriormente, a migração de leucócitos para o tecido intestinal inflamatório é regulada por mecanismos de moleculares específicos. A integrina $\alpha 4\beta 7$ é uma glicoproteína de superfície celular, expressa de forma variável nos linfócitos B e T circulantes, que interage com a molécula de adesão celular endotelial MAdCAM-1, presente na vasculatura intestinal (127).

O vedolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado do tipo imunoglobulina G1, seletivo do intestino, que reconhece especificamente o heterodímero $\alpha 4\beta 7$, bloqueando seletivamente a circulação de linfócitos para o intestino, sem interferir na migração para o sistema nervoso central (127, 128). Este mecanismo reduz especificamente a inflamação no intestino, sem comprometer as defesas do sistema imunitário no resto do corpo. Feagan *et al.* (129) avaliaram a eficácia e segurança do vedolizumab intravenoso em doentes com CU

moderada a grave, comparando os que nunca tinham sido tratados com anti-TNF α com os que apresentaram falência a esse tipo de terapêutica. Os autores concluíram que o vedolizumab foi significativamente mais eficaz do que o placebo, tanto na indução como na manutenção da remissão. Embora a sua eficácia tenha sido superior nos pacientes sem exposição previa a anti-TNF α , o impacto relativo foi mais acentuado nos que haviam apresentado falência previa, uma vez que neste grupo, houve uma baixa taxa de resposta ao placebo. Em termos de segurança, o vedolizumab não aumentou o risco de infecções graves e demonstrou, de forma geral, uma boa tolerabilidade. Estes resultados sugerem que o vedolizumab pode ser considerado uma opção terapêutica eficaz tanto como tratamentos de primeira linha como em alternativa após falha de anti-TNF α (129).

Relativamente à segurança do vedolizumab, os seus efeitos indesejáveis mais frequentemente reportados incluem cefaleias, náuseas, artralguas e um risco aumentado de infecções, nomeadamente do trato respiratório superior, bronquite, gripe, sinusite e nasofaringite, comum entre os medicamentos biológicos (130).

A formulação intravenosa de vedolizumab está aprovada pela sua eficácia e segurança do tratamento da CU moderada a grave. No entanto, alguns pacientes podem preferir a conveniência de uma terapêutica subcutânea. Com esse objetivo, Sandborn *et al.* (131) analisaram os resultados primários de eficácia e segurança do ensaio de fase 3 VISIBLE 1, que avaliou a terapia de manutenção com vedolizumab subcutâneo (SC) em comparação com o placebo, em doentes com CU que tinham previamente recebido terapia de indução com vedolizumab intravenoso. Os autores concluíram que o perfil de segurança do fármaco é semelhante entre a SC e a IV. Contudo, 10,4% dos pacientes tratados com a formulação SC apresentaram reações no local da injeção, como rush cutâneo e prurido, que foram maioritariamente ligeiras e não conduziram à interrupção do tratamento. Assim, o vedolizumab SC demonstrou ser uma opção eficaz e segura como tratamento de manutenção em doentes com CU que responderam à indução IV, representando uma alternativa prática e autoadministrável, sem comprometer a eficácia nem aumentar o risco de efeitos adversos (131).

O vedolizumab está disponível nas formas farmacêuticas de pó para concentrado para solução de perfusão e solução injetável em caneta pré-cheia. Para além da CU, este fármaco está igualmente indicado para a DC e para a pouchite. Entre os efeitos adversos muito frequentes associados ao seu uso incluem-se cefaleias, nasofaringites e artralgia (130, 132).

3.2.7.3 Anti-interleucinas

O ustecinumab é anticorpo monoclonal totalmente humano que atua na subunidade p40 das IL-12 e IL-23. Foi aprovado pela primeira vez em 2019 como tratamento da CU moderada a grave, após demonstrar eficácia e segurança na manutenção da remissão (133). Posteriormente, a sua eficácia foi avaliada em contexto real (“*real-world*”) por Uchida *et al.* (134), em doentes com maior diversidade (incluindo variações na idade e comorbilidades) que não cumpriam os critérios restritos dos ensaios clínicos randomizados. Este estudo consolidou a eficácia e segurança do ustecinumab em doentes com CU, apoiando a utilização precoce do fármaco antes de outros agentes biológicos, de modo a maximizar o seu potencial no controlo da doença (134).

Dado que a CU exige tratamento prolongado, a durabilidade da resposta às terapêuticas biológicas é uma questão clínica fundamental. Estudos anteriores, Panaccione *et al.* (135) e Abreu *et al.* (136), demonstraram a segurança e eficácia do ustecinumab na manutenção da remissão durante 2 e 3 anos, respetivamente. Afif *et al.* (137) quiseram demonstrar a eficácia e segurança do fármaco na manutenção da remissão da CU moderada a grave ao longo de 4 anos de tratamento de manutenção subcutâneo. Os autores concluíram que o ustecinumab mantém a sua eficácia e segurança durante este período em doentes que responderam à indução IV, com a maioria a manter remissão sem necessidade de corticosteroides. Relativamente à segurança, não foram identificados novos sinais de alerta, sendo os efeitos adversos mais frequentes nasofaringite, agravamento da CU e infeções respiratórias superiores. Os resultados sustentam o uso do fármaco como terapia de manutenção a longo prazo (137).

O ustecinumab está disponível nas fórmulas farmacêuticas de concentrado para solução para perfusão e solução injetável em seringa pré-cheia. Para além da CU, o ustecinumab também foi aprovado para o tratamento DC adulta e pediátrica, da psoríase e artrite reumatoide (138) (139).

Como descrito anteriormente, a terapêutica biológica está associada a um risco acrescido de infeção, pelo que pacientes com infeção ativa não devem iniciar terapêutica biológica até que a infeção esteja totalmente controlada. Infeções latentes, como tuberculose, hepatite B ou vírus de imunodeficiência humana (HIV), devem ser previamente rastreados e tratados, se necessário (140). Foram reportados casos de reativação do vírus da hepatite B em

doentes cronicamente infetados que receberam tratamento com fármacos anti-TNF α , alguns dos quais com desfecho fatal (113). Assim, antes de iniciar qualquer terapêutica biológica, é fundamental realizar testes de despiste destas infeções, avaliar o estado vacinal e, se necessário, proceder à sua atualização. O uso de agentes biológicos está contraindicado em pacientes com histórico de cancro (exceto cancro da pele não melanoma), insuficiência cardíaca congestiva grave, doenças neurológicas desmielinizantes, presença de abscessos não drenados e infeções ativas (140). A utilização concomitante de dois medicamentos biológicos também é contraindicada, uma vez que aumenta o risco de infeções graves, como pneumonia ou sépsis, sem demonstrar nenhum benefício clínico adicional (141).

3.3 Fármacos alternativos

Apesar da disponibilidade de todas estas opções terapêuticas, uma proporção significativa de doentes com CU não atinge uma remissão clínica duradoura. Esta necessidade não satisfeita tem impulsionado a exploração de novas estratégias terapêuticas (142).

3.3.1 Miricizumab

O miricizumab é um anticorpo monoclonal humanizado do tipo IgG4 que se liga especificamente à subunidade p19 da IL-23. Ao inibir eficazmente a interação da IL-23 com o seu recetor, o miricizumab preserva a função da IL-12, bloqueando consequentemente a produção de IL-17 induzida pela IL-23 (143). O miricizumab demonstrou maior eficácia que o placebo na indução e manutenção da remissão clínica em doentes com CU moderada grave. Efeitos adversos como infeções oportunistas ou cancro ocorreram num pequeno número entre os doentes tratados (144).

Sandborn *et al.* (145) avaliaram a eficácia e segurança do miricizumab, administrado inicialmente por via IV e, posteriormente, por via SC, num ensaio clínico randomizado de fase 2 com doentes com CU. O estudo demonstrou a eficácia do fármaco na indução da resposta clínica ao fim de 12 semanas de tratamento. Durante a fase de indução, os efeitos adversos mais frequentes foram: agravamento da doença, nasofaringite, anemia, cefaleias, náuseas e tosse. Na fase de manutenção os mais comuns incluíram: o agravamento da doença, nasofaringite, cefaleias, infeção do trato respiratório superior, artralgias, hipertensão e gripe (145).

Sands *et al.* (146) investigaram a eficácia e segurança do miricizumab a longo prazo (2 anos) em pacientes com CU moderada a grave que tinham respondido a estudos anteriores. Os autores concluíram que o miricizumab é eficaz na manutenção da resposta e remissão clínica prolongadas, inclusive em pacientes que falharam terapêuticas biológicas prévias, contribuindo para uma melhoria significativa da sua qualidade de vida. Os efeitos adversos mais comuns que reportados foram: infecção por COVID-19 (12,1% dos participantes), dor no local da injeção, dor abdominal e artralgias. Não foram identificados casos de cancro nem mortes durante o período do estudo (146).

Os efeitos indesejáveis mais frequentemente reportados com a administração de miricizumab incluem reações no local de injeção, artralgia, cefaleias, exantema e infecções das vias respiratórias superiores como sinusite aguda, COVID-19, nasofaringite, entre outros (147). Os estudos previamente referidos reforçam as evidências descritas na literatura.

O miricizumab está disponível nas fórmulas farmacêuticas de concentrado para solução para perfusão e solução injetável em caneta pré-cheia. O fármaco é indicado tanto para a CU como para a DC. Tal como os restantes medicamentos biológicos, é contraindicado na presença de infeções ativas clinicamente importantes, como a tuberculose ativa. Por esse motivo, é essencial rastrear eventuais infeções antes do início do tratamento com este medicamento (147).

3.3.2 Risancizumab

O risancizumab é um anticorpo monoclonal humanizado do tipo imunoglobulina G1 que, assim como o miricizumab, atua contra a subunidade p19 da IL-23, atenuando a cascata inflamatória mediada por esta interleucina (148).

O estudo INSPIRE (149) é um ensaio clínico de fase 3, controlado por placebo, desenhado para avaliar a eficácia e a segurança do risancizumab IV como terapia de indução em pacientes com CU moderada a grave, que não responderam ou não toleraram os tratamentos anteriores. Para evitar interferências nos resultados, não foram incluídos pacientes que já tivessem sido tratados com ustecinumab ou inibidores da IL-23. O funcionamento do estudo foi o seguinte: após as 12 semanas iniciais de tratamento, que correspondem à fase de indução, os pacientes que apresentaram melhoria podiam ser incluídos num segundo estudo, o COMMAND, destinado para avaliar o efeito do risancizumab na manutenção da doença. Caso

os pacientes não melhorassem, faziam mais 12 semanas de tratamento com o risancizumab. O fármaco demonstrou ser significativamente mais eficaz do que o placebo na obtenção da remissão clínica, com benefícios observados tanto em doentes com falhas nas terapias convencionais como nas avançadas. Os efeitos adversos mais comuns foram: infeção por COVID-19, anemia e agravamento da colite (149).

O ensaio COMMAND (148) é um estudo de manutenção na qual os pacientes receberam tratamento com o risancizumab SC após 12 ou 24 semanas de tratamento IV bem-sucedido. Na semana 52 do estudo, os pacientes tratados com risancizumab apresentaram melhores taxas de remissão clínica, endoscópica e histológica em comparação com os que receberam tratamento com o placebo, tanto no grupo com falência as terapêuticas convencionais quanto às avançadas. Os efeitos adversos mais comuns relatados no estudo foram: infeção por COVID-19, reações de hipersensibilidade, eventos hepáticos e anemia (148).

Relativamente ao perfil de segurança do fármaco, foram notificadas as infeções do trato respiratório superior, como as mais frequentes durante o tratamento com risancizumab. Os efeitos indesejáveis frequentes incluem infeções fúngicas por *tinea*, cefaleias, fadiga, reações cutâneas e no local da injeção. Não foram notificados eventos hepáticos nem anemia no resumo das características do medicamento, ao contrário do que acontece nos estudos descritos anteriormente (150).

Reinisch *et al.* (151) realizaram um estudo para avaliar a capacidade do risancizumab em reduzir ou eliminar o uso de corticosteroides em doentes com CU moderada a grave. Como referido anteriormente, o uso prolongado de corticosteroides não é recomendado devido ao risco de efeitos indesejáveis, sendo que a dependência destes fármacos constitui um problema crónico no tratamento da CU, particularmente em casos mais graves. Com base nos estudos mencionados nos parágrafos anteriormente, os autores investigaram o impacto do uso basal de corticosteroides na obtenção de resultados clínicos, endoscópicos e histológicos através da terapia de indução com risancizumab IV, assim como a capacidade da terapia de manutenção para alcançar resultados livres de corticosteroides em doentes que responderam a 12 semanas de terapia de indução IV. A análise dos resultados permitiu concluir que o risancizumab pode ser utilizado com terapia poupadora de corticosteroides, evitando os seus efeitos adversos a longo prazo, enquanto é eficaz na indução e manutenção da remissão da doença (151).

O risancizumab, para além da CU, está aprovado para do tratamento da DC, psoríase em placas e atrite psoriática pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) (150). Está disponível nas fórmulas farmacêuticas de concentrado para solução de perfusão, solução injetável em caneta pré-cheia e solução injetável em cartucho. Assim como os outros agentes biológicos também é contraindicada em casos de infeções ativas (150, 152).

3.3.3 Etrolizumab

O etrolizumab é um antagonista das integrinas com ação seletiva no intestino, que atua na prevenção da migração das células imunes e na redução da inflamação do trato gastrointestinal. Uma nova abordagem envolvendo as terapias anti-integrinas tem ganhado atenção devido à sua elevada especificidade e perfil de segurança favorável (142).

O etrolizumab é um agente biológico anti-integrina direcionado ao intestino, que atua seletivamente sobre as integrinas $\alpha4\beta7$ e $\alpha E\beta7$, ao contrário do vedolizumab, que atua apenas sobre a integrina $\alpha4\beta7$. Ao controlar a migração das células imunes e os seus efeitos inflamatórios na mucosa, o etrolizumab tem como objetivo avaliar os sintomas da CU e induzir a remissão clínica (142).

Lichnog *et al.* (153) investigaram os mecanismos de ação do etrolizumab no tratamento das DII, comparando-os com os do vedolizumab. Os autores concluíram que o etrolizumab tem a capacidade de provocar o desaparecimento da integrina $\beta7$ da superfície celular, sendo significativamente mais eficaz na inibição da inflamação da mucosa intestinal do que o vedolizumab, tanto na CU como na DC. Embora o vedolizumab também atue através do bloqueio da integrina $\alpha4\beta7$, não promove a sua remoção da superfície celular com a mesma eficácia, o que poderá justificar diferenças na resposta terapêutica (153).

Motawea *et al.* (154) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a eficácia e a segurança do etrolizumab no tratamento da CU moderada a grave. Os resultados demonstraram que o fármaco se mostrou mais eficaz que o placebo na indução da remissão clínica, endoscópica e histológica da doença, especialmente nas primeiras 10 a 14 semanas de tratamento. Relativamente à sua segurança, revelou um perfil semelhante ao do placebo, com

efeitos adversos geralmente leves, sendo os mais frequentes, o agravamento da própria CU, cefaleias e infecções leves. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na incidência de efeitos adversos graves entre os grupos (154).

3.3.4 Ozanimod e Etrasimod

O ozanimod (**Figura 3.14**) e o etrasimod (**Figura 3.15**) são moduladores seletivos dos recetores da esfingosina-1-fosfato (S1P), direcionados para os recetores S1PR1,5 e S1PR1, 4, 5, respetivamente. Estes moduladores impedem a migração dos linfócitos a partir dos tecidos linfoides, como os gânglios linfáticos (155).

O ozanimod foi o primeiro desta classe a ser aprovado para o tratamento da CU moderada a severa (155). Sandborn *et al.* (156) realizaram um ensaio de fase 3, com duração de 52 semanas, para avaliar a eficácia do ozanimod na indução e manutenção da remissão da doença. Os resultados mostraram que a incidência de remissão clínica, bem como a resposta clínica, endoscópica e histológica, foram significativamente superiores nos doentes que receberam tratamento com o fármaco em comparação com o grupo placebo, tanto na fase de indução quanto na fase de manutenção. A incidência de infeções foi semelhante entre os grupos durante a indução, no entanto, durante a fase de manutenção, verificou-se um aumento das infeções não graves no grupo tratado com ozanimod. Os efeitos adversos mais frequentes incluíram anemia, nasofaringite, cefaleias e elevação das enzimas hepáticas alanina aminotransferase e γ -glutamilttransferase, estando em concordância com o resumo das características do medicamento (156, 157).

Após duas semanas de tratamento com o etrasimod, o número de linfócitos no sangue reduz-se para metade, afetando tanto as células B como as células T. Biópsias do cólon de doentes com CU demonstraram que o etrasimod reduz o número de linfócitos ativados nos tecidos e diminui a expressão das proteínas inflamatórias (158). Sandborn *et al.* (159) realizaram o primeiro ensaio clínico de fase 3 com um design *treat-through*, no qual avaliaram a eficácia e segurança do etrasimod para a indução e manutenção da remissão da CU moderada a grave em doentes com resposta inadequada a terapias anteriores. O fármaco demonstrou-se eficaz e seguro em ambas as fases, com vantagens adicionais: administração oral, ausência de necessidade de ajuste gradual da dose inicial, menor risco de interações medicamentosas e uma

rápida recuperação do sistema imunitário após a interrupção. Os efeitos adversos mais frequentes reportados foram: anemia, agravamento da doença, cefaleias, COVID-19, febre e tonturas (159). Lees *et al.* (160) analisaram a frequência e as características dos efeitos adversos não graves associados ao tratamento com etrasimod e concluíram que as cefaleias e as tonturas ocorriam com maior frequência nos doentes tratados com o fármaco em comparação com o placebo, embora fossem de curta duração. Os autores destacaram ainda que as náuseas e febre podem advir da própria CU e não necessariamente do etrasimod (160).

Uma das principais vantagens destes novos fármacos é que, ao contrário dos medicamentos biológicos, são de administração oral, o que contribui positivamente para a qualidade de vida e melhora a experiência terapêutica dos doentes com CU (161).

Jairath *et al.* (162) compararam, de forma indireta, a eficácia clínica do ozanimod e do etrasimod, dada a ausência de ensaios clínicos diretos. Os resultados indicam que ambos os fármacos apresentam taxas semelhantes de resposta e remissão clínica, na fase de indução. Contudo, no final da fase de manutenção, o etrasimod demonstrou uma maior probabilidade de alcançar resposta e remissão clínica, quando comparado com o ozanimod. Estes resultados podem apoiar decisões terapêuticas na ausência de ensaios diretos, embora os autores alertem que devam ser interpretados com cautela devido às limitações metodológicas e diferenças entre os estudos analisados. O estudo não incluiu comparações relativas à segurança dos tratamentos (162).

O ozanimod está disponível na forma de cápsula e é indicado no tratamento da CU moderada a grave, bem como da esclerose múltipla. O etrasimod, por sua vez, está disponível em comprimido revestido por película e é indicado para o tratamento de doentes CU ativa moderada a grave, com idade igual ou superior a 16 anos. Ambos os fármacos estão contraindicados em pacientes com condições que aumentem a predisposição a infeções oportunistas, doenças cardiovasculares recentes ou descompensadas, distúrbios cardíacos graves sem suporte adequado, infeções ativas crónicas importantes, neoplasias malignas ativas e insuficiência hepática grave, além de estarem contraindicados durante a gravidez e em mulheres em idade fértil sem contraceção eficaz (157, 163).

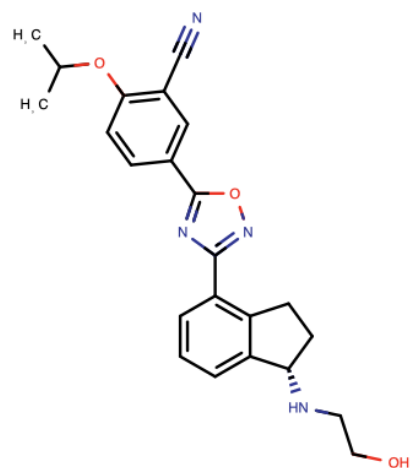


Figura 3.14. Estrutura química do ozanimod. Adaptado de (164).

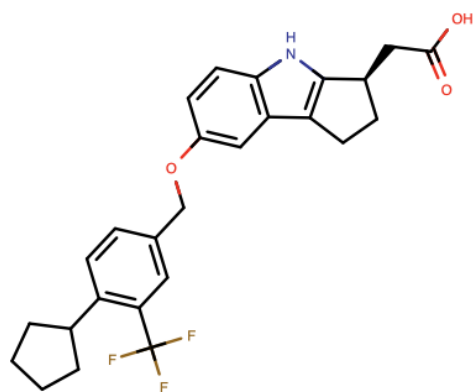


Figura 3.15. Estrutura química do etrasimod. Adaptado de (165).

3.4 Perfil de efeitos indesejáveis

No **Quadro 3.1**, apresentam-se os efeitos indesejáveis muito frequentes, que ocorrem em pelo menos 1 em cada 10 pessoas tratadas com o fármaco; frequentes, que afetam pelo menos 1 em cada 100 pessoas; e aqueles com características relevantes específicas de cada fármaco.

Quadro 3.1. Perfil de efeitos indesejáveis dos fármacos usados no tratamento da colite ulcerosa. Adaptado de (65, 80, 113)

Fármacos	Efeitos Indesejáveis		
	Muito frequentes	Frequentes	Outras características
Messalazina	-	Dispepsia, rash cutâneo.	Pode causar fotossensibilidade.
Corticosteroides	-	Linfopenia, diminuição das defesas imunitárias, dissimulação de infeções, síndrome de Cushing, hipercalcemia, edema, aumento de peso, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, cefaleias, cataratas, glaucoma, osteoporose, atrofia e fraqueza muscular.	Podem causar perturbações ao nível do foro psiquiátrico como depressão, agressividade, euforia, impulsividade e psicose. Também podem causar osteonecrose.
Azatiopurina	Maior suscetibilidade a infeções víricas, fúngicas e bacterianas; depressão da medula óssea, leucopenia.	Trombocitopenia, náuseas, anorexia com vômitos ocasionais.	Aumenta o risco de desenvolvimento de linfomas não Hodgkin e outras doenças malignas, como cancro da pele, sarcomas e cancro do colo do útero.
Mercaptopurina	Supressão da médula óssea, leucopenia, trombocitopenia.	Anemia, estomatite, diarreia, vômitos, náuseas, estase biliar, hepatotoxicidade.	Pode causar necrose hepática.
Ciclosporina	Hiperlipidemia, tremor, cefaleias, hipertensão, hirsutismo, disfunção renal.	Leucopenia, hiperglicemia, anorexia, hiperuricemia, hipercaliemia, hipomagnesemia, convulsões, parestesia, rubor, distúrbios GI, função hepática alterada, acne, hipertricose, mialgia, câibras, pirexia, fadiga.	Foram notificados casos de perda auditiva em doente que apresentam níveis elevados de ciclosporina.
Metotrexato	-	Parestesia.	Normalmente, ulcerações da mucosa oral são os sinais mais precoces de toxicidade.
Tofacitinib	-	Maior suscetibilidade a infeções víricas, linfopenia, anemia, cefaleias, hipertensão, tosse, distúrbios GI, erupção cutânea, acne, artralgia, edema periférico, aumento dos níveis de creatinafosfoquinase.	Na CU as reações mais frequentemente notificadas nos estudos de indução, com tratamento com 10 mg de tofacitinib duas vezes ao dia, foram cefaleias, nasofaringite, náuseas e artralgias.
Infliximab	Infeções virais e do trato respiratório superior, sinusite, cefaleias, reação relacionada com a perfuração, dor.	Infeções bacterianas e do trato urinário, neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatia, sintomas respiratórios alérgicos, depressão, insónia, vertigens, tonturas, hipostesia, parestesia, conjuntivite, taquicardia, palpitações, hipotensão, hipertensão, equimose, afrontamentos, rubor, aumento das transaminases, aparecimento ou agravamento da psoríase, artralgias, mialgias, dor dorsal, febre, fadiga.	Os doentes que desenvolveram anticorpos contra o infliximab apresentaram uma maior probabilidade de manifestar reações associadas à perfusão.

Adalimumab	Infeções do trato respiratório, leucopenia, anemia, aumento dos lípidos, dor abdominal, náuseas, vômitos, aumento das enzimas hepáticas, erupção cutânea, dor musculoesquelética, reação no local da injeção.	Maior suscetibilidade a infeções, cancro da pele excluindo melanoma, hipersensibilidade, hipocaliemia, hiperuricemia, hipocalemia, hiperglicemia, desidratação, alterações de humor, ansiedade, insónias, parestesia, enxaqueca, afeções oculares, vertigens, taquicardia, hipertensão, asma, dispneia, tosse, dor torácica, febre.	
Golimumab	Infeções do trato respiratório.	Infeções bacterianas das vias respiratórias inferiores e virais, leucopenia, aumento transaminases, depressão, insónia, tonturas, cefaleias, parestesias, hipertensão, asma, prurido, exantema, alopecia, dermatite, reação no local da injeção, fraturas ósseas.	
Vedolizumab	Nasofaringites, cefaleias.	Maior suscetibilidade a infeções, parestesia, hipertensão, dor orofaríngea, congestão nasal, tosse, aumento das enzimas hepáticas, pirexia, reação relacionada com a perfusão, espasmos musculares, fadiga, dor lombar, lesões do tecido cutâneo, abscesso anal, fissura anal, hemorroidas, hemorragia retal e outros distúrbios GI.	Apesar de ser classificado como "muito raro", o vedolizumab pode causar reação e choque anafilático.
Ustekinumab	-	Infeções respiratórias superiores, nasofaringite, sinusite, tonturas, cefaleias, dor orofaríngea, diarreia, náuseas, vômito, prurido, dorsalgia, mialgia, artralgia, fadiga, eritema e dor no local de injeção.	
Miricizumab	Reações no local da injeção.	Infeções das vias respiratórias superiores, incluindo COVID-19, artralgia, cefaleias, exantema.	Nos estudos da CU, 23% dos doentes desenvolveram anticorpos contra o miricizumab, sendo clinicamente relevantes em cerca de 2%.
Risancizumab	Infeções do trato respiratório superior.	Infeções por <i>tinea</i> , cefaleias, prurido, erupção cutânea, eczema, fadiga, reação no local de injeção.	Pode causar reações anafiláticas.
Ozanimod	Nasofaringite, linfopenia.	Maior suscetibilidade a infeções, cefaleias, bradicardia, hipertensão, hipotensão ortostática, aumento das transaminases, aumento da bilirrubina no sangue, edema periférico.	
Etrasimod	Linfopenia.	Infeções do trato urinário e das vias respiratórias inferiores, neutropenia, hipercolesterolemia, cefaleias, tonturas, insuficiência visual, bradicardia, hipertensão, aumento das enzimas hepáticas.	

4. Fármacos em ensaios clínicos

Desde o início dos anos 2000, surgiram terapias inovadoras nas DII, com potenciais vantagens em termos de eficácia, segurança e aceitação pelos doentes. No entanto, a taxa de remissão permanece inferior a 50% e muitos tratamentos perderam eficácia ao longo do tempo, evidenciando a necessidade contínua de terapias mais eficazes (11).

Um ensaio clínico é um processo sistemático que tem como objetivo determinar a segurança e a eficácia de um medicamento ou dispositivo no tratamento, prevenção ou diagnóstico de uma doença. O impacto dos ensaios clínicos estende-se não apenas ao doente individual, ao proporcionar uma seleção mais ampla de terapias eficazes, mas também à sociedade em geral, ao aumentar o valor dos cuidados de saúde prestados (166).

A maioria dos ensaios segue um modelo randomizado, duplo-cego ou controlado por placebo (167).

4.1. Fase I

Na fase I, que corresponde ao ensaio não terapêutico, podem distinguir-se as subfases Ia e Ib. Nesta etapa, são recrutados menos de 50 voluntários saudáveis com o objetivo de determinar a dose segura e a dose máxima tolerada, avaliando os efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do medicamento (168).

4.2 Fase II

A fase II insere-se no âmbito do ensaio exploratório e divide-se nas subfases IIa e IIb. Nesta fase, recruta-se entre 5 e 100 pacientes para avaliar a dosagem eficaz, os efeitos adversos e as interações medicamentosas. A subfase IIa tem como principal objetivo determinar a dose adequada, enquanto a subfase IIb investiga a relação dose-resposta e realiza comparações com o placebo (168). Estão representados no **Quadro 4.1**, os fármacos para o tratamento da CU pertencentes a esta fase, tanto os que estão a decorrer (“*active*”) como os que já a completaram (“*completed*”) ou estão em recrutamento (“*recruiting*”)(167).

Quadro 4.1. Fármacos na fase II dos ensaios clínicos. Adaptado de (167).

Classe farmacológica	Fármaco	Estado
Anti-TNF	OPRX-106	Fase II completa
Inibidor da JAK	Brepocitinib	Fase IIb completa
	Ritlecitinib	Fase IIb completa
	Peficitinib	Fase IIb completa (sem relação-dose)
	Izencitinib	Fase IIb completa (objetivo primário não alcançado)
	Deucravacitinib	Fase IIb completa (objetivo primário não alcançado)
“Anti-Trafficking agentes”	Ontamalimab	Fase II completa
	Abrilumab	Fase II completa
	PN-943	Fase IIb completa (objetivo primário não alcançado)
	PTG-100	Fase IIb completa (objetivo primário não alcançado)
Inibidores da IL-23	Guselkumab	Fase IIb/III a decorrer
Moduladores Seletivos dos S1P	CBP-307	Fase II completa
	Amiselimod	Recrutamento para fase II
Inibidores da fosfodiesterase 4 (PDE4)	Apremilast	Fase II completa

Novas terapias anti-adesão, como os anticorpos dirigidos ao MAdCAM1, estão atualmente em desenvolvimento e já completaram a fase II dos ensaios clínicos (167). A expressão de MAdCAM-1 encontra-se aumentada nos locais de inflamação da mucosa em doentes com CU, e a sua inibição demonstrou reduzir o recrutamento de linfócitos, bem como a inflamação. Com base nestes dados, foi desenvolvido o ontamalimab, um anticorpo monoclonal IgG2 totalmente humano, capaz de se ligar e bloquear o MAdCAM-1. Este é o primeiro anticorpo a atuar especificamente sobre o recrutamento de leucócitos dependente da integrina no lado endotelial. Embora o MAdCAM-1 seja normalmente expresso de forma seletiva nas células endoteliais da mucosa, a sua expressão anómala foi também detetada em locais extraintestinais, como o fígado, durante a atividade das DII, sugerindo que a terapêutica anti-MAdCAM-1 poderá ser igualmente eficaz nas manifestações extraintestinais das DII (169).

As pequenas moléculas, como os inibidores da JAK e os moduladores do recetor da esfingosina-1-fosfato, têm emergido como opções terapêuticas promissoras para o tratamento das DII, devido ao risco significativamente reduzido de imunogenicidade e à possibilidade de administração oral. O ritlecitinib e o brepocitinib são inibidores orais de quinases que já concluíram a fase IIb dos ensaios clínicos. Estes fármacos demonstraram eficácia e segurança aceitáveis no tratamento da alopecia areata e na artrite reumatoide, estando atualmente a ser avaliados em ensaios para o vitiligo, DC e na CU. O ritlecitinib é um inibidor seletivo de JAK3 e da família de quinases TEC, que modula citocinas associadas à CU sem interferir nas principais citocinas imunorreguladoras. Por outro lado, o brepocitinib inibe a JAK1 e TYK2, atuando sobre múltiplas vias pró-inflamatórias, incluindo IL-12/th1 e IL-23/Th17 (170).

4.3 Fase III

Na fase III, participam mais de 300 pacientes em estudos multicêntricos destinados a confirmar a eficácia e segurança do medicamento. Esta fase inclui a comparação com o placebo ou com o tratamento padrão e o registo de efeitos adversos. Trata-se de um ensaio terapêutico confirmatório que antecede a aprovação regulamentar (168). Os fármacos presentes nesta fase encontram-se no **Quadro 4.2**.

Quadro 4.2. Fármacos na fase III dos ensaios clínicos. Adaptado de (167).

Classe farmacológica	Fármaco	Estado
Inibidor da JAK	Ivarmacitinib	Recrutamento para fase III
“Anti-Trafficking agentes”	Etrolizumab	Fase III completa
Inibidores da IL-23	Miricizumab	Fase III completa
	Risancizumab	Fase III completa
Moduladores Seletivos dos S1P	Etrasimod	Fase III completa
Recetor <i>toll-like</i> 9 (TLR9)	Cobitolimod	Recrutamento para fase III

Nos últimos anos, os tratamentos biológicos focados em agentes anti-TNF, têm sido predominantes. Vários estudos clínicos com anticorpos direcionados à subunidade p-19 da IL-23, como o risancizumab e o miricizumab, demonstraram benefícios no tratamento da CU e na DC. O papel da sinalização da IL-36 na remodelação tecidual e inflamação levou ao desenvolvimento de um anticorpo anti-IL-36R com potencial terapêutico para a CU. O inibidor oral de α 4-integrina (*carotegrast methyl*) demonstrou eficácia na CU, embora possa não ser indicado para a terapia de manutenção devido ao risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva. Inibidores seletivos da JAK1, como o ivarmacitinib, estão a ser testados para a CU, encontrando-se na fase de recrutamento para a fase III (11). Outros inibidores da via JAK, como o peficitinib (inibidor da pan-JAK/JAK3) e o izencitinib (inibidor da pan-JAK seletivo para o intestino), também estão a ser estudados para o tratamento da CU, tendo ambos concluído a fase IIb. Contudo, o peficitinib não apresentou uma relação clara entre a dose e a resposta clínica, enquanto o izencitinib não atingiu o objetivo primário do estudo (167).

A perturbação do equilíbrio entre as bactérias comensais e a resposta imunitária da mucosa tem sido identificada como um fator fundamental na patogénese da CU. O cobitolimod, atualmente em processo de recrutamento para a fase III, é um agonista tóxico do recetor Toll-like 9 (TLR9). Alterações anormais na função dos recetores TLR estão associadas à promoção da inflamação da mucosa. Está demonstrado que os TLRs regulam tanto a imunidade inata como desempenham um papel essencial na ativação da imunidade adaptativa, nomeadamente na ativação das células T. Isto sugere que a sinalização destes recetores exerce múltiplos efeitos na indução da inflamação intestinal. O TLR9 é um recetor intracelular que é expresso em células apresentadores de antigénio, como os macrófagos, assim como nas células epiteliais intestinais. A sua ativação contribui para a redução das células T reguladoras que atenuam a CU, além de promover a produção da citocina anti-inflamatória IL-10 (171).

A CU, para além da cronicidade, é reconhecida como uma doença progressiva associada a um risco crescente da extensão da inflamação ao longo do cólon, displasia ou neoplasia, fibrose e disfunção retal (172). A evolução constante da epidemiologia da doença, aliada a esta sua natureza progressiva, exige uma compreensão aprofundada não só das opções terapêuticas atualmente disponíveis, como das que se encontram em desenvolvimento. Apesar dos avanços no número de fármacos aprovados, as taxas de remissão clínica mantêm-se relativamente modestas. Neste contexto, torna-se essencial o desenvolvimento contínuo na investigação de novas estratégias terapêuticas, sendo os ensaios clínicos uma ferramenta fundamental para avaliar a eficácia e segurança desses agentes emergentes (167).

5. Medidas não farmacológicas

O risco cumulativo de colectomia na CU é de aproximadamente 13,1% após cinco anos de diagnóstico, sendo que cerca de 27% dos doentes com CU grave acabam por necessitar deste procedimento. A cirurgia eletiva está indicada em casos de colite crônicas refratárias à terapêutica ou na presença de displasia. Nestas situações, a intervenção de eleição é a proctocolectomia total com anastomose íleo-anal em bolsa em J (IPAA). Embora esta técnica tenha um elevado potencial curativo na CU, está associada a elevadas taxas de complicações pós-operatórias, como abscessos, sépsis ou fístulas (173).

As indicações de cirurgia de urgência incluem: megacólon tóxico refratário, perfuração intestinal e hemorragia digestiva baixa contínua e grave. Nestes casos, a cirurgia recomendada é a colectomia com ileostomia, mantendo o reto *in situ*, isto é, sem reconstrução, pois não é indicada durante a fase aguda da doença (174).

O primeiro objetivo da abordagem terapêutica da CU é identificar e prevenir complicações, bem como evitar a reativação da doença. A modificação do estilo de vida constitui a primeira linha de intervenção para todos os doentes, com o intuito de melhorar os resultados em saúde e prevenir futuras complicações. Neste contexto, “estilo de vida” refere-se ao modo de viver do doente, incluindo comportamentos que podem promover ou prejudicar a saúde e a longevidade, como o consumo de alimentos ricos em açúcar e gordura, a prática de exercício físico, o uso de substâncias, o tabagismo e o stress. Todos estes fatores têm influência direta na evolução da CU. Assim, a modificação do estilo de vida é essencial para melhorar o bem-estar físico e psicológico dos doentes e estabilizar a evolução da doença (175).

Do ponto de vista fisiológico, os benefícios do exercício físico na estimulação da resposta imunitária e na redução das citocinas pró-inflamatórias são bem conhecidos. Contudo, o desenvolvimento da CU, especialmente em fases com sintomas ativos, pode limitar a capacidade dos doentes para praticar exercício e participar em atividades desportivas. Uma das consequências da inatividade física é a obesidade, condição associada a uma menor taxa de remissão clínica e a maiores níveis de ansiedade, depressão, fadiga, dor e comprometimento das interações sociais (176).

As terapias não farmacológicas, como o transplante de microbiota fecal (TMF) e as intervenções psicológicas incluindo a terapia cognitivo-comportamental (TCC), a terapia baseada na atenção plena e a terapia da aceitação e compromisso (ACT), têm sido propostas como tratamento adjuvante na abordagem das DII (177). O TMF é uma estratégia terapêutica que se baseia na ideia de que o desequilíbrio da microbiota intestinal está envolvido na patogênese da CU. Esta estratégia consiste na transferência de fezes de um doador saudável para o trato gastrointestinal de um recetor, neste caso de um doente com CU, com o objetivo de restaurar a composição e função normal da microbiota intestinal (178). Chehade *et al.* (179) demonstraram que o TMF, realizado com doadores saudáveis em pacientes com CU ativa, ajuda a melhorar tanto os sintomas quanto o estado inflamatório, em comparação com o placebo. O TMF mostrou-se eficaz na indução da remissão clínica e endoscópica, além de ser seguro a curto prazo na fase ativa da doença.

Estudos como o de Seaton *et al.* (180) relataram que os tratamentos que abordam os sintomas de humor apresentam efeitos benéficos na redução da inflamação geral e em biomarcadores específicos da doença, como a calprotectina fecal e a proteína C reativa, refletindo uma redução da atividade inflamatória.

Visto isto, a integração de medidas não farmacológicas, aliada à mudança de estilos de vida, representa uma abordagem promissora e fundamental para o tratamento eficaz da CU, promovendo a melhoria dos sintomas, a redução da inflamação e o bem-estar geral dos pacientes.

6. Intervenção farmacêutica

6.1 Farmacêutico comunitário

A farmácia comunitária representa a fase mais acessível da profissão farmacêutica. O seu principal objetivo é assegurar o acesso equitativo às tecnologias de saúde, incluindo medicamentos ou dispositivos médicos, bem como promoverem a sua correta e segura utilização. Frequentemente, o farmacêutico é o primeiro profissional de saúde a quem os utentes recorrem com alguma queixa ou dúvida sobre a sua saúde. Nestes momentos, é da sua responsabilidade prestar aconselhamento, ensinamento e esclarecer dúvidas relacionadas com a medicação e com a adoção de estilos de vida saudáveis. Para a promover o uso racional do medicamento e garantir uma boa adesão às terapêuticas instituídas, é essencial que a informação seja transmitida de forma clara, tanto verbalmente como através de estratégias educativas que assegurem a correta compreensão e interiorizadas por parte do utente, promovendo assim a literacia em saúde (181).

Jackson *et al.* (182) realizaram uma revisão sistemática na qual relataram que entre 30% e 45% dos pacientes com CU apresentam baixa adesão à medicação. Esta baixa adesão pode resultar num aumento da atividade da doença, perda da resposta terapêutica e aumento dos custos associados ao tratamento (182). Kim *et al.* (183), por sua vez, investigaram o impacto da intervenção farmacêutica na adesão ao tratamento e nos desfechos clínicos em pacientes com CU que demonstravam baixa adesão ao tratamento. Os resultados demonstraram que este tipo de intervenção, realizada através de consultas farmacêuticas personalizadas, nas quais o farmacêutico esclarece aspetos como a posologia, o mecanismo de ação dos medicamentos, os possíveis efeitos adversos e estratégias para lidar com dificuldades no seguimento do tratamento, contribui significativamente para a melhora da adesão, redução da atividade da doença e diminuição da frequência de crises (183).

6.2 Farmacêutico hospitalar

Os farmacêuticos hospitalares desempenham um papel fundamental no funcionamento da complexa estrutura hospitalar, em colaboração com outros profissionais de saúde. O seu principal objetivo é garantir a utilização segura e eficaz dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, através de uma avaliação apropriada do medicamento, baseadas nas necessidades específicas de cada doente. Trata-se de uma avaliação/seleção fundamentada na melhor evidência científica. Esta avaliação de medicamentos é a base para o acesso, aprovação e utilização no contexto hospitalar. (E-book) Com a expansão prevista das terapêuticas avançadas dirigidas às DII, é expectável um aumento da procura por equipas de farmacêuticos hospitalares, capazes de apoiar e otimizar a gestão do tratamento destes doentes. Enquanto especialistas do medicamento, a equipa das farmácias hospitalares são essenciais para assegurar o acesso seguro e adequado dos doentes às novas terapias (184).

Face aos desafios associados à gestão das DII, torna-se necessário a atuação de uma equipa multidisciplinar, na qual se incluem os farmacêuticos hospitalares. Esta abordagem integrada é fundamental para alcançar a remissão da doença, prevenir complicações, melhorar a qualidade de vida do doente e, simultaneamente, reduzir o impacto económico associado ao tratamento (185).

No contexto da unidade de gastroenterologia, o papel do farmacêutico hospitalar é multifacetado. Entre as suas responsabilidades destacam-se a gestão abrangente da terapêutica medicamentosa, a monitorização terapêutica de fármacos e a colaboração da definição, iniciação ou ajustamento dos planos de cuidados farmacoterapêuticos, com base em múltiplos fatores clínicos e na resposta individual de cada doente. Para além disso, o acompanhamento contínuo dos resultados da terapêutica permite ao farmacêutico garantir a utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos, contribuindo decisivamente para a otimização dos cuidados de saúde prestados (185).

7. Conclusão

A CU, enquanto DII crónica, apresenta-se como uma patologia complexa, cuja compreensão exige uma abordagem que envolva a definição da sua fisiopatologia, a classificação clínica, os métodos de diagnóstico, o impacto na vida do doente e as opções farmacoterapêuticas.

A classificação da CU assume particular importância na orientação do tratamento. A doença pode ser caracterizada por diferentes extensões, proctite, colite do lado esquerdo e colite extensa; e por graus de gravidade que variam entre ligeira, moderada e severa.

No âmbito do diagnóstico, salienta-se a relevância dos exames endoscópicos e da avaliação histológica, aliados a parâmetros clínicos e laboratoriais, não só para a confirmação da doença e conhecimento da extensão da inflamação, como também para a exclusão de diagnósticos diferenciais. É uma etapa determinante, uma vez que dela depende a definição de estratégias de tratamento adequadas e o correto acompanhamento da evolução clínica.

O impacto da CU representa um desafio contínuo na gestão da saúde e bem-estar dos doentes. As manifestações persistentes e as recorrências frequentes condicionam a autonomia, a produtividade e o equilíbrio psicológico, reforçando a necessidade de uma abordagem integrada que considere não apenas o controlo da inflamação intestinal, mas também o impacto global da doença ao longo da vida.

No que diz respeito ao tratamento farmacológico, é importante uma estratégia individualizada. Na doença ligeira a moderada, a mesalazina, administrada por via tópica ou oral, constitui a primeira linha de abordagem, podendo associar-se corticosteroides tópicos ou orais; em caso de resposta insuficiente, pode considerar-se o uso de tiopurinas ou fármacos biológicos. Por sua vez, na doença moderada a severa, utilizam-se corticosteroides orais ou intravenosos, com a introdução de tiopurinas e agentes biológicos como os anti-TNF α ou o vedolizumab. Nos casos mais severos e agudos, recorre-se a terapêuticas de resgate, como o infliximab ou a ciclosporina.

Para além das opções terapêuticas convencionais, os fármacos alternativos e as novas estratégias estão em constante desenvolvimento, refletindo um campo de investigação dinâmico e promissor onde o farmacêutico pode participar de forma ativa. Os ensaios clínicos assumem um papel central na validação destas farmacoterapias, permitindo avaliar a segurança, eficácia e aplicabilidade de novas moléculas e combinações farmacológicas. A intervenção farmacêutica nas diferentes áreas constitui igualmente um pilar fundamental, ao garantir a adesão terapêutica, a monitorização da efetividade e da segurança, bem como a otimização individualizada do tratamento, contribuindo para uma gestão mais eficaz e centrada no doente.

Em suma, a CU exige uma abordagem abrangente e multidisciplinar, que una conhecimento científico, rigor clínico e sensibilidade para o impacto humano da doença. A correta classificação e diagnóstico orientam a escolha farmacoterapêutica, que deve ser ajustada à gravidade e extensão da patologia, e adaptada a cada doente. A adoção de hábitos de vida saudáveis por parte dos doentes complementa o tratamento farmacológico, melhorando a qualidade de vida. O futuro da gestão da doença dependerá da capacidade de conjugar a inovação científica com a prática clínica eficaz, garantindo o controlo da doença e a preservação da qualidade de vida dos doentes, contando sempre com a ajuda do farmacêutico como especialista máximo do medicamento.

8. Referências bibliográficas

1. Leso V, Ricciardi W, Iavicoli I. Occupational risk factors in inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(15):2838-51.
2. Mulder D, Noble A, Justinich C, Duffin J. A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8(5):341-8.
3. Kirsner J. Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol.* 2001;7(2):175-84.
4. Borowitz S. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Clues to pathogenesis? *Front Pediatr.* 2023;10:1103713.
5. Pierson Bruner L, White A, Proksell S. Inflammatory Bowel Disease Prim Care. 2023;50(3):411-27.
6. Veauthier B, Hornecker J. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2018;98(11):661-9.
7. Ungaro R, Mehandru S, Allen P, Peyrin-Biroulet L, Colombel J. Ulcerative Colitis. *Lancet.* 2017;389(10080):1756-70.
8. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2023;402(10401):571-84.
9. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein C, Brant S, *et al.* Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:5A-36A.
10. Satsangi J, Silverberg M, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-53.
11. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei S, Ferrante M, Shen B, *et al.* Ulcerative Colitis. *Nat rev Dis Primers.* 2020;6(1):74.
12. Ng S, Shi H, Underwood F, Tang W, Benchimol E, Panaccione R, *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2017;390(10114):2769-78.
13. Klinken B, Van der Wal J, Einerhand A, Büller H, Dekker J. Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. *Gut.* 1999;44(3):387-93.

14. Krug S, Bojarski C, Fromm A, Lee I, Dames P, Richter J, *et al.* Tricellulin is regulated via interleukin-13-receptor $\alpha 2$, affects macromolecule uptake, and is decreased in ulcerative colitis. *Mucosal Immunol.* 2018;11(2):345-56.
15. Vermeire S, Sandborn W, Danese S, Hébuterne X, Salzberg B, Klopocka M, *et al.* Anti-MAdCAM antibody (PF-00547659) for ulcerative colitis (TURANDOT): A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10090):135-44.
16. Moller F, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: A population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(4):564-71.
17. Caliendo G, D'Elia G, Makker J, Passariello L, Albanese L, Molinari A, *et al.* Biological, genetic and epigenetic markers in ulcerative colitis. *Adv Med Sci.* 2023;68(2):386-95.
18. Rubin D, Ananthakrishnan A, Siegel C, Sauer B, Long M. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384-413.
19. Li C, Wu Y, Xie Y, Zhang Y, Jiang S, Wang J, *et al.* Oral manifestations serve as potential signs of ulcerative colitis: A review. *Front Immunol.* 2022;13:1013900.
20. Zeng X, Hua H, Hu X. Rare mucocutaneous manifestations of ulcerative colitis: A case report of pyostomatitis vegetans and Sweet syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2022;134(4):e256-e60.
21. Keshteli A, Madsen K, Dieleman L. Diet in the Pathogenesis and Management of Ulcerative Colitis; A Review of Randomized Controlled Dietary Interventions. *Nutrients.* 2019;11(7):1498.
22. Nie J, Zhao Q. Beverage consumption and risk of ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(49):e9070.
23. Wang F, Feng J, Gao Q, Ma M, Lin X, Liu J, *et al.* Carbohydrate and protein intake and risk of ulcerative colitis: Systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Clin Nutr.* 2017;36(5):1259-65.
24. Ungaro R, Bernstein C, Geary R, Hviid A, Kolho K, Kronman M, *et al.* Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(11):1728-38.
25. Singh N, Bernstein C. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J.* 2022;10(10):1047-53.
26. Ananthakrishnan A, Higuchi L, Huang E, Khalili H, Richter J, Fuchs C, *et al.* Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156(5):350-9.

27. Moninuola O, Milligan W, Lochhead P, Khalili H. Systematic Review and Meta-analysis: Association Between Acetaminophen and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) and Risk of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Exacerbation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(11):1428-39.
28. Feuerstein J, Rubin D, Aberra F, Yarur A, Malter L. Appropriate Use and Complications of Corticosteroids in Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2025;S1542-3565(25):00535-X.
29. Mahid S, Minor K, Soto R, Hornung C, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(11):1462-71.
30. Porter R, Kalla R, Ho G. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Res.* 2020;9:F1000.
31. Nicolaides S, Vasudevan A, Long T, Langenberg D. The impact of tobacco smoking on treatment choice and efficacy in inflammatory bowel disease. *Intest Res.* 2021;19(2):158-70.
32. John S, Luben R, Shrestha S, Welch A, Khaw K, Hart A. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and the aetiology of ulcerative colitis: A UK prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(5):602-6.
33. Kaenkumchorn T, Wahbeh G. Ulcerative Colitis: Making the Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(4):655-69.
34. Argyriou O, Lingam G, Tozer P, Sahnun K. Toxic Megacolon. *Br J Surg.* 2024;111(8).
35. Lin J, Chen J, Zuo J, Yu A, Xiao Z, Deng F, *et al.* Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(8):1407-15.
36. Mosli M, Zou G, Garg S, Feagan S, MacDonald J, Chande N, *et al.* C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(6):802-19.
37. Solem C, Loftus Jr E, Tremaine W, Harmsen W, Zinsmeister A, Sandborn W. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(8):707-12.
38. Wang H, He X, Liang S, Chen X. Role of vitamin D in ulcerative colitis: an update on basic research and therapeutic applications. *Expert rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;16(3):251-64.

39. Lamb C, Kennedy N, Raine T, Hendy P, Smith P, Limdi J, *et al.* British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
40. Gajendran M, Loganathan P, Jumenez G, Catinella A, Ng N, Umapathy C, *et al.* A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon*. 2019;65(12):100851.
41. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L. Positioning Therapies in Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1290.e1.
42. Lynch R, Lowe D, Protheroe A, Driscoll R, Rhodes J, Arnott I. Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: Data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(8):935-45.
43. Barberio B, Segal J, Quraishi M, Black C, Savarino E, Ford A. Efficacy of Oral, Topical, or Combined Oral and Topical 5-Aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2021;15(7):1184-96.
44. Marshall J, Thabane M, Steinhart A, Newman J, Anand A, Irvine E. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;20(1):CD004115.
45. Hauso O, Martinsen T, Waldum H. 5-Aminosalicylic acid, a specific drug for ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(8):933-41.
46. Sehgal P, Colombel J, Aboubakr A, Narula N. Systematic review: Safety of mesalazine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(12):1597-609.
47. Khan N, Abbas A, Koleva Y, Bazzano L. Long-term mesalamine maintenance in ulcerative colitis: Which is more important? Adherence or daily dose. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(6):1123-9.
48. Resumo das Características do Medicamento Asacol® / Messalazina, 800 mg, comprimido gastrorresistente. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED); 2023.
49. Marinella M. Mesalamine and warfarin therapy resulting in decreased warfarin effect. *Ann Pharmacother*. 1998;32(7-8):841-2.
50. Mesalazine. DrugBank Online; 2025. [15-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00244>.
51. Dubois-Camacho K, Ottum P, Franco-Muñoz D, De La Fuente M, Torres-Riquelme A, Díaz-Jiménez D, *et al.* Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. *World J Gastroenterol*. 2017;23(36):6628-38.

52. Salice M, Rizzello F, Calabrese C, Hrustemovic H, Gionchetti P. Budesonide MMX: Efficacy and safety profile in the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(7):607-13.
53. Vandewalle J, Luypaert A, De Bosscher K, Libert C. Therapeutic Mechanisms of Glucocorticoids. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(1):42-54.
54. Resumo das Características do Medicamento Nocasio[®] / Prednisona, 1 mg, comprimido de libertação modificada. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED); 2009.
55. Resumo das Características do Medicamento Budenofalk[®] / Budesonida, 2 mg/dose, espuma retal. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED); 2023.
56. Resumo das Características do Medicamento Proctorrane[®] / Hidrocortisona, 10 mg/g, pomada retal. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED); 2023.
57. Resumo das Características do Medicamento Depo-Medrol[®] / Metilprednisolona, 40 mg/1 ml, suspensão injetável. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED); 2023.
58. Van Matre E, Satyanarayana G, Page R, Levi M, Lindenfeld J, Mueller S. Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions Between Immunosuppressant and Anti-Infective Agents: Antimetabolites and Corticosteroids. *Ann Transplant.* 2018;23(23):66-74.
59. Prednisolone. DrugBank Online; 2025. [16-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00860>.
60. Methylprednisolone. DrugBank Online; 2025. [16-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00959>.
61. Hydrocortisone. DrugBank Online; 2025. [16-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00741>.
62. Budesonide. DrugBank Online; 2025. [16-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01222>.
63. Nielsen A, Theede K, Gluud L, Kiszka-Kanowitz M. Efficacy of optimised thiopurine therapy in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: Retrospective long-term follow-up from two randomised trials. *Scand J Gastroenterol.* 2024;59(6):669-73.

64. Harmand P, Solassol J. Thiopurine Drugs in the Treatment of Ulcerative Colitis: Identification of a Novel Deleterious Mutation in TPMT. *Genes (Basel)*. 2020;11(10):1212.
65. Resumo das Características do Medicamento Azafalk® / Azatioprina, 50 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED); 2014.
66. Simsek M, Lissenberg-Witte B, Riswijk M, Verschuren S, Hoentjen F, Oldenburg B, *et al.* Off-label prescriptions of drugs used for the treatment of Crohn's disease or ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(10):1293-300.
67. Hullah E, Blaker P, Marinaki A, Escudier M, Sanderson J. A practical guide to the use of thiopurines in oral medicine. *J Oral Pathol Med*. 2015;44(10):761-8.
68. Resumo das Características do Medicamento Mercaptopurina Silver® / Mercaptopurina, 50 mg, comprimido. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED); 2019.
69. La Nauze R, Sparrow M. Thiopurine immunomodulators in ulcerative colitis: Moving forward with current evidence. *Curr Drug Targets*. 2011;12(10):1406-12.
70. Chaparro M, Ordás I, Cabré E, Garcia-Sanchez V, Bastida G, Peñalva M, *et al.* Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: Long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(7):1404-10.
71. Gennep S, K de Boer N, D'Haens G, Löwenberg M. Thiopurine Treatment in Ulcerative Colitis: A Critical Review of the Evidence for Current Clinical Practice. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;24(1):67-77.
72. Beaugerie L, Rahier J, Kirchgessner J. Predicting, Preventing, and Managing Treatment-Related Complications in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1324-35.
73. Azathioprine. DrugBank Online; 2025. [17-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00993>.
74. Mercaptopurine. DrugBank Online; 2025. [17-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01033>.
75. Weissman S, Chris-Olaiya A, Mehta T, Aziz M, Alshati A, Berry R, *et al.* A novel player: Cyclosporine therapy in the management of inflammatory bowel disease. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2019;10(4):67.

76. Sternthal M, Murphy S, George J, Kornbluth A, Lichtiger SP, DH. Adverse events associated with the use of cyclosporine in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(4):937-43.
77. Fahr A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1993;24(6):472-95.
78. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;25(1):CD004277.
79. Evirgen S, İliaz R, Akyüz F, Çavuş B, Göktürk S, Örmeci A, *et al*. Cyclosporine Therapy as a Rescue Treatment in Steroid Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis: A Real Life Data From a Tertiary Center. *Turk J Gastroenterol*. 2022;33(6):463-9.
80. Resumo das Características do Medicamento Ciclosporina Generis® / Ciclosporina, 100 mg, cápsula mole. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED); 2024.
81. García-López S, Gomollón-García F, Pérez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: A systematic review. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28(10):607-14.
82. Hu Z, Yang X, Lui Ho P, Chan S, Sia Heng P, Chan E, *et al*. Herb-drug interactions: A literature review. *Drugs*. 2005;65(9):1239-82.
83. Niemi M, Backman J, Fromm M, PJ. N, Kivistö K. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: Clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(9):819-50.
84. Cyclosporine. DrugBank Online; 2025. [18-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00091>.
85. AlAmeel T, Sulais E, Raine T. Methotrexate in inflammatory bowel disease: A primer for gastroenterologists. *Saudi J Gastroenterol*. 2022;28(4):250-60.
86. Van de Meeberg M, Hebing R, Nurmohamed M, Fidder H, Heymans M, Bouma G, *et al*. A meta-analysis of methotrexate polyglutamates in relation to efficacy and toxicity of methotrexate in inflammatory arthritis, colitis and dermatitis. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(1):61-79.
87. Herfarth H, Barnes E, Valentine J, Hanson J, Higgins P, Isaacs K, *et al*. Methotrexate Is Not Superior to Placebo in Maintaining Steroid-Free Response or Remission in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1098-108.e9.
88. Singh S, Loftus Jr E, Limketkai B, Haydek J, Agrawal M, Scott F, *et al*. AGA Living Clinical Practice Guideline on Pharmacological Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2024;167(7):1307-43.

89. Cummings J, Herrlinger K, Travis S, Gorard D, McIntyre A, Jewell D. Oral methotrexate in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(4):385-9.
90. Resumo das Características do Medicamento Fauldexato[®] / Metotrexato, 100 mg/ml, solução injetável. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED); 2023.
91. Wang M, Zhao J, Wang H, Zheng C, Chang B, Sang L. Methotrexate showed efficacy both in Crohn's disease and ulcerative colitis, predictors of surgery were identified in patients initially treated with methotrexate monotherapy. *Front Pharmacol.* 2022;13:996065.
92. Methotrexate. DrugBank Online; 2025. [20-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00563>.
93. Mukherjee A, Hazra A, Smith M, Martin S, Mould D, Su C, *et al.* Exposure-response characterization of tofacitinib efficacy in moderate to severe ulcerative colitis: Results from a dose-ranging phase 2 trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(6):1136-45.
94. López-Sanromán A, Esplugues J, Domènech E. Pharmacology and safety of tofacitinib in ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44(1):39-48.
95. Sandborn W, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, *et al.* Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2012;367(7):616-24.
96. Archer T, Moran G, Ghosh S. Tofacitinib in ulcerative colitis. *Immunotherapy.* 2016;8(5):495-502.
97. Zabana Y, Rodríguez L, Lobatón T, Gordillo J, Montserrat A, Mena R, *et al.* Relevant Infections in Inflammatory Bowel Disease, and Their Relationship With Immunosuppressive Therapy and Their Effects on Disease Mortality. *J Crohns Colitis.* 2019;13(7):828-37.
98. Calvet X, Carpio D, Rodríguez-Lago I, García-Vicuña R, Barreiro-de-Acosta M, Juanola X, *et al.* Risk of infection associated with Janus Kinase (JAK) inhibitors and biological therapies in inflammatory intestinal disease and rheumatoid arthritis. Prevention strategies. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44(8):587-98.
99. William J Sandborn W, Nerven Lawendy N, Danese S, Su C, Loftus Jr E, Hart A, *et al.* Safety and efficacy of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis: Final analysis of OCTAVE Open, an open-label, long-term extension study with up to 7.0 years of treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55(4):464-78.

100. Resumo das Características do Medicamento Xeljanz® / Tofacitinib, 11 mg, comprimido de libertação prolongada. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2022.
101. Winthrop K, Melmed G, Vermeire S, Long M, Chan G, Pedersen R, *et al.* Herpes Zoster Infection in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(10):2258-65.
102. Beaugerie L. Safety of tofacitinib in IBD: A tricky puzzle. *United European Gastroenterol J.* 2024;12(6):658-9.
103. Dowty M, Lin J, Ryder T, Wang W, Walker G, Vaz A, *et al.* The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a janus kinase inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2014;42(4):759-73.
104. Tofacitinib. DrugBank Online; 2025. [17-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB08895>.
105. Berg D, Colombel J, Ungaro R. The Role of Early Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(12):1896-905.
106. Kumar M, Murugesan S, Ibrahim N, Elawad M, Al Khodor S. Predictive biomarkers for anti-TNF alpha therapy in IBD patients. *J Transl Med.* 2024;22(1):284.
107. Cui G, Florholmen J, Goll R. Could Mucosal TNF Transcript as a Biomarker Candidate Help Optimize Anti-TNF Biological Therapy in Patients With Ulcerative Colitis? *Front Immunol.* 2022;13:881112.
108. Pallagi-Kunstár E, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szűcs M, Kui R, *et al.* Utility of serum TNF- α , infliximab trough level, and antibody titers in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20(17):5031-5.
109. Probert C, Hearing S, Schreiber S, Kühbacher T, Ghosh S, Arnott I, *et al.* Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: A randomised controlled trial. *Gut.* 2003;52(7):998-1002.
110. Hindryckx P, Novak G, Castele N, Laukens D, Parker C, Shackelton L, *et al.* Review article: Dose optimisation of infliximab for acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(5):617-30.
111. Rutgeerts P, Sandborn W, Feagan B, Reinisch W, Olson A, Johanns J, *et al.* Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2462-76.

112. Feagan B, Lam G, Ma C, Lichtenstein G. Systematic review: Efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(1):31-40.
113. Resumo das Características do Medicamento Remicade® / Infliximab, 100 mg, pó para concentrado para solução para perfusão. Londres: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2009.
114. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, Ben-Horin S, Israeli E, Fraser G, *et al.* Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohns Colitis.* 2015;9(9):806-15.
115. Sandborn W, Assche G, Reinisch W, Colombel J, D'Haens G, Wolf G, *et al.* Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2012;142(2):257-65.e1-3.
116. Resumo das Características do Medicamento Amgevita® / Adalimumab, 40 mg/0,4 ml, solução injetável em caneta pré-cheia. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2021.
117. Reinisch W, Sandborn W, Hommes D, D'Haens G, Hanauer S, Schreibe S, *et al.* Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: Results of a randomised controlled trial. *Gut.* 2011;60(6):780-7.
118. Kim E. Infliximab versus Adalimumab, Which One Is Better for Ulcerative Colitis? *Gut Liver.* 2021;15(2):149-50.
119. Strik A, Berends S, Mathôt R, D'Haens G, Löwenberg M. Golimumab for moderate to severe ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(5):401-6.
120. Cunningham G, Samaan M, Irving P. Golimumab in the treatment of ulcerative colitis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284818821266.
121. Sandborn W, Feagan B, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, *et al.* Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(1):85-95.
122. Weinstein C, Meehan A, Govoni M, Lin J, Reinisch W. Low Occurrence of Colectomy With Long-Term (up to 4 Years) Golimumab Treatment in Patients With Moderate-to-Severe Active Ulcerative Colitis: Data From the PURSUIT Maintenance and Long-Term Extension Studies. *Crohns Colitis 360.* 2023;5(3):otad044.
123. Park S. Golimumab for Ulcerative Colitis: One More Option to SAVE the Colon. *Crohns Colitis 360.* 2023;5(3):otad046.

124. Resumo das Características do Medicamento Simponi® / Golimumab, 100 mg/1 ml, solução injetável em caneta pré-cheia. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2014.
125. Leone G, Mangano K, Petralia M, Nicoletti F, Fagone P. Past, Present and (Foreseeable) Future of Biological Anti-TNF Alpha Therapy. *J Clin Med.* 2023;12(4):1630.
126. Li J, Zhang Z, Wu X, Zhou J, Meng D, Zhu P. Risk of Adverse Events After Anti-TNF Treatment for Inflammatory Rheumatological Disease. A Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:746396.
127. Feagan B, Rutgeerts P, Sands B, Hanauer S, Colombel J, Sandborn W, *et al.* Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699-710.
128. Soler D, Chapman T, Yang L, Wyant T, Egan R, Fedyk E. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;330(3):864-75.
129. Feagan B, Rubin D, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, *et al.* Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(2):229-39.e5.
130. Resumo das Características do Medicamento Entyvio® / Vedolizumab, 300 mg, pó para concentrado para solução para perfusão. Londres: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2018.
131. Sandborn W, Baert F, Danese S, Krznarić Z, Kobayashi T, Xiaopan Yao X, *et al.* Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(2):562-72.e12.
132. Resumo das Características do Medicamento Entyvio® / Vedolizumab, 108 mg/ 0.068 ml, solução injetável em caneta pré-cheia. Londres: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2018.
133. Veisman I, Kopylov U. Ustekinumab in ulcerative colitis-insights from the real-world data. *United European Gastroenterol J.* 2022;10(7):621-2.
134. Uchida G, Nakamura M, Yamamura T, T. T, Kawashima H. Real-world effectiveness of ustekinumab for patients with ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Nagoya J Med Sci.* 2023;85(3):402-27.

135. Panaccione R, Danese S, Sandborn W, O'Brien C, Zhou Y, Zhang H, *et al.* Ustekinumab is effective and safe for ulcerative colitis through 2 years of maintenance therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52(11-12):1658-75.
136. Abreu M, Rowbotham D, Danese S, Sandborn W, Miao Y, Zhang H, *et al.* Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis.* 2022;16(8):1222-34.
137. Afif W, Arasaradnam R, Abreu M, Danese S, Sandborn W, Miao Y, *et al.* Efficacy and Safety of Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 4 Years: Final Results of the UNIFI Long-Term Maintenance Study. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(5):910-21.
138. Sands B, Sandborn W, Panaccione R, O'Brien C, Zhang H, Johanns J, *et al.* Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1201-14.
139. Resumo das Características do Medicamento Stelara[®] / Ustecinumab, 130 mg/26 ml, concentrado para solução para perfusão. Londres: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2013.
140. D'Haens G, Panaccione R, Higgins P, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, *et al.* The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn ' s and Colitis Organization: When to Start, When to Stop, Which Drug to Choose, and How to Predict Response ? *Am J Gastroenterol.* 2011;106(2):199-212.
141. Boletto G, Kanagaratnam L, Dramé M, Salmon J. Safety of combination therapy with two bDMARDs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(1):35-42.
142. Saleh O, Abuelazm M, Mohamed I, Ramadan A, Assaf M, Alzoubi A, *et al.* Etrolizumab as an induction and maintenance therapy for ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JGH Open.* 2024;8(4):e13056.
143. Elainein M, ElSherefy S, Yousef N, ElKady S, Hamam N, Elgarawany A, *et al.* Efficacy and safety of Mirikizumab for ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol.* 2025;25(1):307.
144. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving P, Howaldt S, Pokrotnieks J, *et al.* Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2023;388(26):2444-55.

145. Sandborn W, Ferrante M, Bhandari B, Berliba E, Feagan B, Hibi T, *et al.* Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(3):537-49.e10.
146. Sands B, D'Haens G, Clemow D, Irving P, Johns J, Gobble T, *et al.* Two-Year Efficacy and Safety of Mirikizumab Following 104 Weeks of Continuous Treatment for Ulcerative Colitis: Results From the LUCENT-3 Open-Label Extension Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(12):2245-58.
147. Resumo das Características do Medicamento Omvoh® / Miricizumab, 20 mg/ml, concentrado para solução para perfusão. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2023.
148. Panaccione R, Louis E, Colombel J, D'Haens G, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky M, *et al.* Risankizumab efficacy and safety based on prior inadequate response or intolerance to advanced therapy: Post hoc analysis of the INSPIRE and COMMAND phase 3 studies. *J Crohns Colitis*. 2025;19(1):jjaf005.
149. Risankizumab Induction Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Efficacy and Safety in the Randomized Phase 3 INSPIRE Study. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2023;19(12 Suppl 9):9-10.
150. Resumo das Características do Medicamento Skyrizi® / Risancizumab, 150 mg/ml, solução injetável em caneta pré-cheia. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2024.
151. Reinisch W, Loftus Jr E, Schreiber S, Rubin D, Louis E, Hecht P, *et al.* Corticosteroid-sparing effects of risankizumab efficacy and safety in patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2025;19(4):jjaf025.
152. Highlights of prescribing information SKYRIZI® (risankizumab-rzaa) injection, for subcutaneous or intravenous use. United States of America: Food and Drug Administration (FDA); 2019.
153. Lichnog C, Klabunde S, Becker E, Fuh F, Tripal P, Atreya R, *et al.* Cellular Mechanisms of Etrolizumab Treatment in Inflammatory Bowel Disease. *Front Pharmacol*. 2019;10:39.
154. Motawea K, Abdelghafar Y, AbdelQadir Y, Aboelenein M, Ibrahim N, Belal M, *et al.* Efficacy and safety of etrolizumab in treatment of moderate to severe ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep*. 2024;7(5):e882.
155. Choon X, Yeo J, White C, Sharma E, Samaan M. The Current Sphingosine 1 Phosphate Receptor Modulators in the Management of Ulcerative Colitis. *J Clin Med*. 2025;14(10):3475.

156. Sandborn W, Feagan B, D'Haens G, Wolf D, Jovanovic I, Hanauer S, *et al.* Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2021;385(14):1280-91.
157. Resumo das Características do Medicamento Zeposia[®] / Ozanimod, 0.92 mg, cápsula. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2020.
158. Etrasimod for moderate to severe ulcerative colitis. *Aust Prescr.* 2025;48(1):25-6.
159. Sandborn W, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky M, Panes J, Yarur A, *et al.* Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *Lancet.* 2023;401(10383):1159-71.
160. Lees C, Torres J, Leung Y, Vermeire S, Fellmann M, Modesto I, *et al.* Non-serious adverse events in patients with ulcerative colitis receiving etrasimod: An analysis of the phase II OASIS and phase III ELEVATE UC 52 and ELEVATE UC 12 clinical trials. *Therap Adv Gastroenterol.* 2024;17:17562848241293643.
161. Holko P, Kawalec P, Mossakowska M. Quality of life related to oral, subcutaneous, and intravenous biologic treatment of inflammatory bowel disease: A time trade-off study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(2):174-80.
162. Jairath V, Raine T, Leahy T, Potluri R, Wosik K, Gruben D, *et al.* Matching-adjusted indirect comparisons of efficacy outcomes between etrasimod and ozanimod for moderately to severely active ulcerative colitis. *J Comp Eff Res.* 2025;14(4):e240193.
163. Resumo das Características do Medicamento Velsipity[®] / Etrasimod, 2 mg, comprimido revestido por película. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2024.
164. Ozanimod. DrugBank Online; 2025. [25-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB12612>.
165. Etrasimod. DrugBank Online; 2025. [25-05-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14766>.
166. Umscheid C, David J Margolis D, Grossman C. Key concepts of clinical trials: A narrative review. *Postgrad Med.* 2011;123(4):194-204.
167. AlAmeel T, AlMutairdi A, Al-Bawardy B. Emerging Therapies for Ulcerative Colitis: Updates from Recent Clinical Trials. *Clin Exp Gastroenterol.* 2023;16:147-67.
168. Kandi V, Vadakedath S. Clinical Trials and Clinical Research: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2023;15(2):e35077.
169. Picardo S, Panaccione R. Anti-MADCAM therapy for ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(4):437-42.

170. Sandborn W, Danese S, Leszczyszyn J, Romatowski J, Altintas E, Peeva E, *et al.* Oral Ritlecitinib and Brepocitinib for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: Results From a Randomized, Phase 2b Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(10):2616-28.e7.
171. Schmitt H, Ulmschneider J, Billmeier U, Vieth M, Scarozza P, Sonnewald S, *et al.* The TLR9 Agonist Cobitolimod Induces IL10-Producing Wound Healing Macrophages and Regulatory T Cells in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis.* 2020;14(2):508-24.
172. Cleveland N, Torres J, Rubin D. What Does Disease Progression Look Like in Ulcerative Colitis, and How Might It Be Prevented? *Gastroenterology.* 2022;162(5):1396-408.
173. Leitner G, Vogelsang H. Pharmacological- and non-pharmacological therapeutic approaches in inflammatory bowel disease in adults. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7(1):5-20.
174. Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2011;17(27):3204-12.
175. Mohamed N, Ahmed A, Elhadary S. Effect of Life Style Modification on the health status for Patients with Ulcerative Colitis. *Egypt J Nurs Health Sci.* 2022;3(1):2682-563.
176. Rozich J, Holmer A, Singh S. Effect of Lifestyle Factors on Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(6):832-40.
177. Jia J, Wu Y, Liu S, Chen W, Li R, Bai Y, *et al.* Effectiveness and safety of non-pharmacological therapies for the treatment of inflammatory bowel disease: A network meta-analysis. *Front Med (Lausanne).* 2025;12:1593483.
178. Yadegar A, Bar-Yoseph H, Monaghan T, Pakpour S, Severino A, Kuijper E, *et al.* Fecal microbiota transplantation: Current challenges and future landscapes. *Clin Microbiol Rev.* 2024;37(2):e0006022.
179. Chehade N, Ghoneim S, Shah S, Chahine A, Mourad F, Francis F, *et al.* Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2023;29(5):808-17.
180. Seaton N, Hudson J, Harding S, Norton S, Mondelli V, Jones A, *et al.* Do interventions for mood improve inflammatory biomarkers in inflammatory bowel disease?: A systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine.* 2024;100:104910.
181. Conceição J, Ramalhinho I, Barata P. *A Profissão Farmacêutica.* Faro: Universidade do Algarve - Faculdade de Ciências e Tecnologia; 2024.

182. Jackson C, 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(3):525-39.
183. Kim J, Geum M, Son E, Yu Y, Cheon J, Kwon K. Improvement in Medication Adherence after Pharmacist Intervention Is Associated with Favorable Clinical Outcomes in Patients with Ulcerative Colitis. *Gut Liver.* 2022;16(5):736-45.
184. Choi D, Rubin D, Puangampai A, Lach M. Role and Impact of a Clinical Pharmacy Team at an Inflammatory Bowel Disease Center. *Crohns Colitis 360.* 2023;5(2):otad018.
185. Alrashed F, Almutairi N, Shehab M. The Role of Clinical Pharmacists in Improving Quality of Care in Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Evaluation of Patients' and Physicians' Satisfaction. *Healthcare (Basel).* 2022;10(10):1818.