



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO TOFACITINIBE NO MANEJO DA
RETOCOLITE ULCERATIVA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL BRASILEIRO**

MESTRANDO: RAMIR LUAN PERIN
ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO GUSTAVO KOTZE

Curitiba 2023



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DO TOFACITINIBE NO MANEJO DA
RETICULITE ULCERATIVA: UM ESTUDO OBSERVACIONAL BRASILEIRO**

Dissertação de mestrado acadêmico apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
como requisito parcial para obtenção do título de
Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Gustavo Kotze

Curitiba, Fevereiro/2023

IDENTIFICAÇÃO DA BANCA

Composição de Banca (Nome Completo):
Presidente: Paulo Gustavo Kotze (PUCPR) - Orientador
Membro Interno: Thyago Proença de Moraes
Membro Externo: Lorete Maria da Silva Kotze
Suplente: Felipe Tuon

FOLHA INFORMATIVA

Esta dissertação foi realizada seguindo o Modelo 2 (tese com artigos) das Normas para Elaboração de Dissertações e Teses do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da PUCPR. A coleta de dados para este trabalho foi realizada nos ambulatórios de Doenças Inflamatórias Intestinais do Hospital Universitário Cajuru e demais centros participantes. O estudo foi realizado com captação de verba de estudo de iniciativa de investigador da empresa Wyeth.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço ao professor, Paulo Gustavo Kotze, a oportunidade de tê-lo como orientador. Tenho muito orgulho de citá-lo como um dos responsáveis pela minha formação profissional. Agradeço a confiança, amizade, conselhos, apoio, incentivo e paciência. O senhor é um exemplo de competência, conhecimento e preocupação com ensino. Todos que convivem admiram e reconhecem seu amor ao trabalho, a pesquisa e o cuidados om seus pacientes.

A doutora Daniela Magro, pela sua disponibilidade, expertise e dedicação no auxílio das análises estatísticas. Seu apoio foi essencial para que esse trabalho se tornasse realidade.

Agradeço aos demais autores do estudo: Adriana Ribas Andrade, Marjorie Argollo, Nayara Salgado Carvalho, Adérson Omar Moura Cintra Damião, Adriana Zanoni Dotti, Sandro da Costa Ferreira, Cristina Flores, Juliano Coelho Ludvig, Rodrigo Bremer Nones, Natalia Sousa Freitas Queiroz, Rogério Serafim Parra, Flavio Steinwurz, Fábio Vieira Teixeira pela contribuição e auxílio.

À empresa Pfizer pela confiança e por acreditar que este trabalho poderia tornar-se realidade.

Aos meus pais, Ramir e Roseli, que muitas vezes se doaram e renunciaram aos seus sonhos, para que eu pudesse realizar os meus. Tudo que consegui só foi possível graças ao amor, apoio e dedicação que vocês sempre tiveram por mim. Sempre me ensinaram agir com respeito, dignidade, honestidade e amor ao próximo.

Meu agradecimento mais profundo e sincero dedicado a minha esposa, Nathalia. O tempo todo ao meu lado, incondicionalmente. Sou grato pelo apoio, paciência e incentivo irrestrito e fundamental.

Aos pacientes, motivo maior da minha jornada. Obrigada pela oportunidade de evoluir junto de vocês e por me ensinarem que ser médico vai muito além do que estudar a arte da Medicina.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Adalimumabe
ANCA	Anticorpo anti-citoplasma de neutrófilo
Anti-TNF	Inibidores do fator de necrose tumoral alfa
ASCA	Anticorpo anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
AZA	Azatioprina
DC	Doença de Crohn
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
IFX	Infliximabe
IPAA	Anastomose de bolsa íleo anal
JAK	Janus Kinase
MEI	Manifestações extra-intestinais
MP	Mercaptopurina
PCR	Proteína C-Reativa
PUCPR	Pontifícia Universidade Católica do Paraná
RCU	Retocolite Ulcerativa
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TGI	Trato gastrointestinal
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral alfa
TOFA	Tofacitinibe
TYK2	Tirosina Kinase 2
UPF	Universidade de Passo Fundo
UST	Ustequinumabe
VDZ	Vedolizumabe
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

RESUMO.....	10
ABSTRACT	11
RESUMO POPULAR	12
1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1. RETOCOLITE ULCERATIVA: CONCEITOS GERAIS.....	15
2.2. CONCEITOS DE TRATAMENTO CLÍNICO CONVENCIONAL	21
2.3. CONCEITOS DE TERAPIA BIOLÓGICA	23
2.4 CIRURGIA NA RCU	24
2.5. TOFACITINIBE.....	26
3. JUSTIFICATIVA	28
4. HIPÓTESE	29
5. OBJETIVO GERAL.....	29
5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
6. MÉTODOS	30
6.1. ASPECTOS ÉTICOS.....	31
6.2. DOSE DO MEDICAMENTO.....	31
6.3. VARIÁVEIS ANALISADAS.....	31
6.4.DEFINIÇÕES.....	33
6.5.ANÁLISE DE DADOS.....	34
7. RESULTADOS, DISCUSSÃO E CONCLUSÃO (ARTIGO)	35
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	43

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
-------------------------------------	----

RESUMO

Introdução: A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal crônica que acomete a mucosa colorretal com padrão de remissão e recorrência que pode acometer indivíduos de todas as idades. As opções terapêuticas atualmente disponíveis para o manejo médico da RCU são variáveis. O tofacitinibe é uma pequena molécula de uso por via oral, inibidor da JAK, mais seletivo para JAK 1 e JAK 3. Assim, reduz o processo inflamatório envolvido na patogênese da RCU. **Métodos:** Estudo retrospectivo observacional multicêntrico de pacientes com RCU que utilizaram tofacitinibe em qualquer fase do seu tratamento. Remissão e resposta clínica (de acordo com o escore de Mayo), cicatrização da mucosa, perda de resposta primária e secundária, descontinuação da droga e suas possíveis causas, necessidade de otimização da dose ou mudança para terapia biológica, necessidade de cirurgia e eventos adversos foram avaliados. **Resultados:** em um total de 56 pacientes incluídos, a remissão clínica foi observada em 43,6% dos pacientes na semana 12, 54,5% na semana 26, 57,9% na semana 52 e 40% na última consulta de acompanhamento. A resposta clínica foi observada em 71,4%, 81,8%, 89,5% e 61,8% nos mesmos períodos, respectivamente. A proporção de cicatrização da mucosa foi de 50%, enquanto 17,8% dos pacientes necessitaram de colectomia. **Conclusão:** O tofacitinibe foi eficaz na indução e manutenção da remissão e resposta clínicas, de forma compatível com outros estudos internacionais de vida real e meta-análises.

Palavras-chave: colite ulcerativa, doenças inflamatórias do intestino, tofacitinibe, inibidores da janus quinase

ABSTRACT

Background: Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease which affects the colorectal mucosa with a relapsing–remitting pattern that can affect individuals of all ages. The therapeutic options currently available for the medical management of UC include various agents. Tofacitinib is an oral small molecule, JAK inhibitor, more selective for JAK 1 and JAK 3. Thus, it reduces the inflammatory process involved in the pathogenesis of UC. **Methods:** Retrospective observational multicentric study of patients with UC who used tofacitinib in any phase of their treatment. Clinical remission and response (according to Mayo Score), mucosal healing, primary and secondary loss of response, discontinuation of the drug with possible causes, and the need for dose optimization or switching to biological, need for surgery and adverse events were evaluated. **Results:** from a total of 56 patients which were included, clinical remission was observed in 43.6% at week 12, 54.5% at week 26, 57.9% at week 52 and 40% at the last follow-up visit. Clinical response was observed in 71.4%, 81.8%, 89.5% and 61.8% at the same time periods, respectively. Mucosal healing rates were 50% and 17,8% needed colectomy. **Conclusion:** Tofacitinib was effective in induction and maintenance of clinical response and remission rates, compatible to other international real-word studies and meta-analyses.

Keywords: ulcerative colitis, inflammatory bowel diseases, tofacitinib, janus kinase inhibitors

RESUMO POPULAR

A RCU é uma das formas de inflamação do intestino grosso, que acomete a mucosa (parte interna) do cólon com padrão de atividade ou não, podendo atingir indivíduos de qualquer idade. A causa precisa é desconhecida e a cura com remédios ainda não está disponível. O objetivo do tratamento médico atual é reduzir a inflamação e manter os pacientes bem, embora nem sempre isso seja possível.

Os tratamentos disponíveis incluem 5-aminossalicilatos, sulfassalazina, esteroides sistêmicos ou tópicos, imunossupressores (azatioprina, mercaptopurina e ciclosporina), além de medicamentos biológicos injetáveis, como agentes inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) (infliximabe, adalimumabe e golimumabe), moléculas anti-integrinas (vedolizumabe) e anti-interleucinas (ustekinumabe).

O tofacitinibe é um medicamento inibidor de uma via de inflamação chamada JAK, que funciona dentro da célula reduzindo a inflamação da RCU. Trata-se de uma pequena molécula, disponibilizada na forma de comprimidos para uso oral de 5 mg. Diversos estudos com tofacitinibe na RCU mostraram como o medicamento funciona e sua segurança em termos de efeitos colaterais. No entanto, não há estudos que descrevam o uso de tofacitinibe na RCU no Brasil e na América Latina.

1. INTRODUÇÃO

A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal crônica que acomete a mucosa colorretal com padrão de remissão e recorrência que pode acometer indivíduos de todas as idades. A etiologia precisa da RCU é desconhecida e a terapia médica curativa ainda não está disponível. O objetivo do tratamento farmacológico atual é reduzir a inflamação da mucosa induzindo e mantendo a remissão clínica e endoscópica, embora esses objetivos não sejam alcançados em todos os pacientes. (KOBAYASHI 2020; TURNER 2021)

As opções terapêuticas atualmente disponíveis para o manejo clínico da RCU incluem aminosalicilatos, esteroides sistêmicos ou tópicos, imunossuppressores (azatioprina, 6-mercaptopurina e ciclosporina), além de agentes biológicos como agentes anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) (infliximabe, adalimumabe e golimumabe), moléculas anti-integrinas (vedolizumabe) e anti-interleucinas (ustekinumabe). (LASA 2022)

Mais recentemente, terapias com outros mecanismos de ação direcionados a diferentes vias inflamatórias foram desenvolvidas e aprovadas para o manejo da RCU. A família JAK (*Janus Kinase*) inclui quatro tirosina quinases: JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina quinase 2 (TYK2). Essas enzimas, expressas principalmente em linhagens de células hematopoiéticas, desempenham um papel crítico na sinalização de citocinas intracelulares. A ligação de uma citocina ao seu receptor ativa as JAKs associadas ao receptor. As JAKs ativadas fosforilam resíduos de tirosina específicos nos domínios citoplasmáticos das subunidades do receptor de citocina, que então atuam como locais de ancoragem para proteínas Transdutores de Sinal e Ativador de Transcrição (STAT). STATs ativados translocam para o núcleo da célula e funcionam como fatores de transcrição para regular a transcrição de genes em células imunes que são essenciais em processos como diferenciação

de linfócitos, regulação imune e inflamação. (FERNÁNDEZ-CLOTET 2020; DANESE 2017)

O tofacitinibe é um inibidor de JAK, mais seletivo para JAK 1 e JAK 3, com mecanismo de ação intracelular que bloqueia a transcrição do DNA e reduz a produção de importantes citocinas pró-inflamatórias envolvidas na patogênese da RCU, reduzindo o processo inflamatório associado. (SEDANO 2022) O tofacitinibe é uma pequena molécula oral, também aprovada para artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. Os estudos randomizados de fase 3 do programa OCTAVE demonstraram a eficácia e o perfil de segurança do tofacitinibe na RCU moderada a grave. (SANDBORN 2017; SANDBORN 2022) Mais recentemente, alguns estudos de coorte do mundo real de diferentes partes do mundo e meta-análises demonstraram a eficácia e segurança do tofacitinibe na prática clínica, tanto em pacientes virgens ou previamente expostos a agentes biológicos. (TEIXEIRA 2018; HONAP 2020; LUCACIU 2021; CHAPARRO 2021; LONG 2022; AVNI BIRON 2022; TAXONERA 2022) Curiosamente, foi demonstrado que o perfil de segurança do tofacitinibe varia amplamente de acordo com a região. Por exemplo, a tuberculose foi relatada principalmente em regiões endêmicas, enquanto a taxa de incidência de herpes zoster foi maior no Japão e na Coreia em comparação com os países ocidentais. A razão para tal discrepância não é clara, mas a possibilidade de predisposição genética ou diferentes práticas médicas tem sido levantada (COHEN 2017; WINTHROP 2017; KOTZE 2020; TSAI 2021). Apesar de várias publicações de diferentes países, há escassez de dados que descrevam o papel do tofacitinibe na América Latina. (TEIXEIRA 2015) Dado que diferentes fatores demográficos, socioeconômicos, farmacogenéticos e relacionados à doença podem existir em populações de diferentes continentes, o que pode limitar a generalização dos achados, são necessários dados derivados de pacientes brasileiros para melhor compreensão do papel da droga em nosso meio.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. RETOCOLITE ULCERATIVA: CONCEITOS GERAIS

2.1.1. EPIDEMIOLOGIA

A evolução das doenças inflamatórias intestinais (DII) acompanha o avanço da sociedade. Tradicionalmente consideradas doenças de nações ocidentalizadas - países influenciados por uma herança cultural da Europa Ocidental, incluindo os EUA, Canadá, Austrália, Nova Zelândia e demais países da Europa Ocidental - a epidemiologia das DII está mudando em todo o mundo desde a virada do Século 21. (KAPLAN, 2016; NG, 2018)

A incidência e prevalência das DII aumentaram constantemente nos países ocidentais desde a década de 1950, enquanto pouco se sabia sobre a mudança na incidência em outras partes do mundo. Atualmente, novos estudos epidemiológicos sugerem que a incidência pode estar aumentando rapidamente em países recém-industrializados da América do Sul, Europa Oriental, Ásia e África, cujas sociedades apresentam-se cada vez mais ocidentalizadas e urbanizadas. Um aumento na incidência da doença em populações nas quais as DII eram incomuns, tem implicações substanciais para a compreensão da patogênese e da influência ambiental sobre a doença em diferentes etnias. (NG, 2018; QUARESMA, 2020)

O estudo de Dahlhamer *et al.* publicado em 2016 sugere que 1,3% (3 milhões de indivíduos) da população dos EUA é portador de DII, com uma incidência anual variando de 3 a 20 casos por 100.000 habitantes. A prevalência estimada excede 0,3% da população geral na América do Norte e Europa e chegou a 0,7% no Canadá em 2018. (DAHLHAMER, 2016)

No Brasil, uma revisão sistemática demonstrou que a incidência de RCU aumentou de 3,86 no período de 1991 a 1995, para 35,3 de 2001 a 2005, atingindo um pico de 8,00 por

100.000 habitantes em 2015. Seguindo a mesma tendência, a prevalência aumentou de 0,99 de 1986 a 1990, para 14,1 por 100.000 habitantes em 2014. (KOTZE, 2020)

Variações importantes na prevalência dessas doenças foram observadas em diferentes regiões do Brasil. Parente *et al.* evidenciaram que a prevalência de DII no Estado do Piauí (12,8 por 100.000) é significativamente menor do que no estado de São Paulo (52,6 por 100.000). Fatores de desenvolvimento social, econômico e cultural possivelmente influenciaram esses números, já que são nitidamente maiores no estado mais desenvolvido do país (São Paulo) em comparação com um dos estados com menor índice de desenvolvimento do nosso país. (PARENTE, 2015)

Estima-se que em 2027 os países recém-industrializados terão um número consideravelmente maior de pacientes com DII, que podem enfrentar barreiras no acesso aos cuidados e medicamentos. A compreensão da patogênese das DII objetiva a prevenção destas doenças. (KAPLAN, 2016)

2.1.2. ETIOPATOGENIA

A causa precisa do desenvolvimento de RCU é desconhecida; no entanto, indivíduos geneticamente suscetíveis parecem ter uma resposta imune da mucosa desregulada à flora intestinal comensal, o que resulta em inflamação intestinal. A inflamação na colite ulcerativa é caracteristicamente restrita à superfície da mucosa. O distúrbio começa no reto e geralmente se estende proximalmente, de maneira contínua, por todo o cólon. (ORDÁS 2012).

A história familiar de doença inflamatória intestinal é o fator de risco independente mais importante para o desenvolvimento da doença. (ORHOLM 1991) O risco é particularmente alto em parentes de primeiro grau: 5,7 a 15,5% dos pacientes com colite ulcerativa têm um parente de primeiro grau com a mesma doença. Finalmente, gêmeos

monozigóticos têm taxas de concordância para colite ulcerativa de 6 a 13%. (ORHOLM 2000)

A incidência de colite ulcerativa é maior em países desenvolvidos do que em países em desenvolvimento, e em áreas urbanas comparada as rurais. Esses achados podem ser parcialmente explicados pelo maior acesso aos cuidados de saúde e melhores registros médicos em países mais desenvolvidos do que em países menos desenvolvidos. Além disso, a melhoria do saneamento em países industrializados pode reduzir a exposição a infecções entéricas durante a infância, restringindo assim a maturação do sistema imunológico da mucosa, o que pode resultar em uma resposta imune inadequada quando a exposição a microrganismos infecciosos ocorre mais tarde na vida. (ORDÁS 2012)

Vários fatores ambientais atuam como desencadeantes ou fatores de proteção para a colite ulcerativa, sendo o tabagismo o mais consistente. Uma meta-análise mostrou que fumar é fator protetor contra colite ulcerativa em comparação com não fumantes (odds ratio [OR] 0,58, IC 95% 0,45–0,75). (MAHID 2006)

Episódios de infecção gastrointestinal prévia (por exemplo, *Salmonella spp*, *Shigella spp* e *Campylobacter spp*) dobram o risco de desenvolvimento subsequente de colite ulcerativa o que sugere que a infecção intestinal aguda pode levar a alterações na flora intestinal, desencadeando o início de um processo inflamatório crônico em indivíduos geneticamente predispostos. (PORTER 2008) A apendicectomia protege contra a colite ulcerativa, com o efeito principalmente limitado a pacientes com apendicite aguda antes dos 20 anos. Meta-análise mostrou que a apendicectomia reduziu o risco de desenvolvimento de colite ulcerativa em 69% (OR 0,31, IC 95% 0,25–0,38). (KOUTROBAKIS 2000) A amamentação também protege contra o desenvolvimento subsequente de colite ulcerativa mas apenas quando a duração da amamentação é superior a 3 meses. (KLEMENT 2004)

2.1.3. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A principal característica da RCU é a diarreia devido ao trânsito rápido do conteúdo intestinal através do cólon inflamado. A gravidade da diarreia está relacionada com a extensão da inflamação. A inflamação retal leva a movimentos intestinais frequentes e de pequeno volume e está associada à passagem frequente de muco. (FLYNN 2017, MAASER 2019)

A diarreia sanguinolenta está presente na maioria dos pacientes e a gravidade do sangramento está correlacionada com a extensão do envolvimento colônico. Pacientes com doença mais distal podem apenas expelir muco ou pequenas quantidades de sangue vivo. À medida que a doença se estende proximalmente, o sangue se mistura com as fezes e pode levar a uma diarreia mucossanguinolenta. (FLYNN 2017)

Sangramento grave é observado em até 10% dos pacientes, com aproximadamente 1% a 3% da população de RCU apresentando pelo menos 1 episódio de hemorragia maciça que pode necessitar de intervenção cirúrgica. Colite fulminante ou megacólon tóxico são vistos em aproximadamente 15% dos casos pacientes com RCU. Eles podem resultar em sangramento grave ou perfuração do cólon e, também, em emergências cirúrgicas. (FLYNN 2017, MAASER 2019)

Outras características comuns da RCU incluem tenesmo e dor abdominal. A dor abdominal varia de leve a cólicas severas em casos de doença mais extensa. Sintomas sistêmicos de fadiga, febre e perda de peso também podem estar presentes. (FLYNN 2017)

2.1.4. LOCALIZAÇÃO DA DOENÇA

A extensão da RCU é avaliada pela colonoscopia e definida pela classificação de Montreal:

E1: envolvimento limitado ao reto

E2: envolvimento até o ângulo esplênico do cólon

E3: envolvimento além da flexura esplênica, envolvendo todo o cólon.

2.1.5. MANIFESTAÇÕES EXTRA-INTESTINAIS

As DII são consideradas doenças sistêmicas, não limitadas ao trato gastrointestinal, porque muitos pacientes desenvolverão manifestações extra-intestinais (MEI). Estudos recentes relatam que as MEI podem ocorrer em 5 a 50% dos pacientes com DII, a presença de uma única MEI aumenta a probabilidade de desenvolver MEI adicionais. (GARBER 2019; MALIK, 2021)

As MEI mais frequentemente encontradas são as articulares (artropatias periféricas e axiais), dermatológicas (eritema nodoso, pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet, úlceras aftoides, estomatite aftosa), do trato hepatobiliar (colangite esclerosante primária) e oculares (episclerite, uveíte). (MALIK 2021)

A gravidade e a ocorrência de MEI e sua correlação com a atividade intestinal das DII variam. A maioria das MEI está diretamente associada a uma crise intestinal em andamento. Isso inclui úlceras aftosas, artrite pauciarticular, eritema nodoso e episclerite. Outras MEI como espondilite anquilosante e uveíte, são independentes da atividade da doença intestinal. Tais manifestações podem surgir antes ou depois das manifestações intestinais ou do diagnóstico de DII. Além disso, a presença de uma MEI indica maior suscetibilidade a MEI adicionais. (GARBER 2019; MALIK 2021)

2.1.6. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Embora não haja nenhum teste laboratorial que defina o diagnóstico de RCU, achados em testes de soro e fezes podem ajudar durante a investigação. Marcadores inflamatórios incluindo velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa

(PCR) podem estar elevadas. A calprotectina fecal é um marcador direto da inflamação da mucosa intestinal e também encontra-se elevada nos casos de RCU. Essa proteína é derivada do citosol dos neutrófilos e é o resultado da degranulação dos neutrófilos. Por isso, seus níveis também podem estar aumentados nos quadros de diverticulite, colite infecciosa, neoplasias intestinais e cirrose.

Vários biomarcadores também foram identificados para auxiliar no diagnóstico de DII. A positividade do anticorpo anticitoplasma de neutrófilos perinuclear (p-ANCA) é encontrada em 41% a 73% dos pacientes com RCU. O anticorpo *anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) está presente em aproximadamente 13% dos pacientes com RCU. (FLYNN 2019).

As investigações laboratoriais devem incluir hemograma completo, creatinina, ureia, eletrólitos, testes de função hepática, ferro, ferritina, saturação de transferrina, vitamina B12, vitamina D e ácido fólico, já que pacientes com RCU podem apresentar anemia ferropriva e deficiências vitamínicas. (MASER, 2019)

2.1.7. DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO E HISTOPATOLÓGICO

Para um diagnóstico confiável de RCU, deve-se obter ileocolonoscopia com um mínimo de duas biópsias de cada região inflamadas. Biópsias adicionais de regiões não inflamadas e cada segmento colônico, incluindo o reto podem ser úteis no processo de diagnóstico e para diagnosticar patologia microscópica, exceto no caso de colite aguda grave, em que a retossigmoidoscopia pode ser suficiente. (MAASER 2019)

Nenhuma característica endoscópica é específica para RCU. As características endoscópicas mais comuns são consideradas envolvimento colônico contínuo e confluyente com demarcação clara de inflamação e envolvimento retal. (MAASER 2019)

A plasmocitose basal focal ou difusa foi reconhecida como a característica mais precoce e com o maior valor preditivo para o diagnóstico de RCU. Isso pode ser identificado em 38% dos pacientes dentro de 2 semanas após a apresentação dos sintomas. Durante esse período, o padrão de distribuição da plasmocitose basal é focal, mas pode eventualmente mudar para um padrão difuso ao longo do curso da doença. Apenas cerca de 20% dos pacientes apresentam distorção de cripta dentro de 2 semanas após os primeiros sintomas de colite. A distinção da colite infecciosa é, portanto, uma grande preocupação. Distorção da arquitetura da mucosa ou cripta generalizada, atrofia da mucosa e uma superfície mucosa irregular ou vilosa aparecem mais tarde, pelo menos 4 semanas após a apresentação. (MAASER 2019)

2.2. CONCEITOS DE TRATAMENTO CLÍNICO CONVENCIONAL

Os objetivos do tratamento na RCU evoluíram do tratamento dos sintomas e indução da remissão clínica para objetivos mais rigorosos, incluindo manutenção da remissão livre de esteroides, prevenção de internação hospitalar e cirurgia, cicatrização da mucosa, melhora da qualidade de vida e prevenção de incapacidade. O tratamento da colite ulcerativa consiste principalmente em mesalazina, corticosteroides, drogas imunossupressoras e imunobiológicos. O sucesso do tratamento depende de vários fatores, como uso do medicamento certo para a indicação certa (indução vs. manutenção), otimização da dose e maximização da adesão medicamentosa (a não adesão à mesalazina está associada ao aumento das taxas de recidiva). (RAINE, 2022)

A mesalazina é o tratamento de primeira linha para colite ulcerativa leve a moderada ativa. A mesalazina oral está disponível em diferentes formulações e com diferentes características de liberação, todas com eficácia semelhante. A proctite leve a moderada é melhor tratada com 1 g por dia de mesalazina tópica (supositório), que é mais eficaz do que

esteróides tópicos ou mesalazina oral. A proctossigmoidite ativa leve a moderada deve ser tratada com mesalazina tópica, oral ou combinada, enquanto a colite extensa deve sempre receber mesalazina oral e retal combinadas. O tratamento combinado (oral e tópico) leva a taxas de remissão mais altas do que qualquer tratamento isolado. (ORDAS 2012, RAINE 2022)

A dose ideal de mesalazina oral para indução da remissão na doença leve é maior que 2,4 g por dia. Pacientes com sintomas moderados, aqueles com uso prévio de esteróides e aqueles com histórico de vários medicamentos são mais propensos a se beneficiar de doses mais altas (4,8 g por dia) do que outros pacientes. A mesalazina oral geralmente atua em 2–4 semanas. Os probióticos não tem evidência comprovada de benefícios no curso clínico da doença. (RAINE, 2022)

Os corticosteroides convencionais são eficazes no alívio dos sintomas da RCU em atividade e em induzir a remissão em pacientes com RCU ativa moderada a grave. Embora quase 70% dos pacientes respondam ao primeiro ciclo de corticosteroides, 22% desenvolvem dependência de esteroides no primeiro ano de tratamento e apenas metade mantém remissão livre de corticosteroides. Para a dosagem inicial de corticosteroides, diferenças entre prednisona 40 mg por dia e 60 mg por dia não foram significativas, e a dose de 60 mg aumentou os efeitos tóxicos. (ORDAZ 2012, RAINE 2022)

O efeito do tratamento com corticosteroides de liberação colônica usando budesonida MMX 9mg uma vez ao dia para indução da remissão em pacientes adultos com RCU ativa leve a moderada foi investigado em três estudos, os corticosteroides de liberação colônica foram superiores ao placebo na indução de remissão clínica e resposta clínica (SANDBORN 2015). Ao contrário de outras terapias, incluindo 5-ASA, não existem dados sobre o papel da budesonida MMX como terapia de manutenção. Isso sugere que o uso mais apropriado

pode ser em pacientes com doença leve a moderadamente ativa que não estão respondendo ou são intolerantes à terapia otimizada com 5-ASA. (SANDBORN 2015, RUBIN 2017)

O imunomodulador mais utilizados no tratamento da RCU é a azatioprina, a qual não é um agente eficaz para indução de remissão nos sintomas da doença em atividade devido ao seu início de ação relativamente lento e, portanto, não é indicada em monoterapia. Porém é indicada para manutenção da remissão nos pacientes com RCU. Não foi identificado nenhum estudo usando outras tiopurinas (mercaptopurina ou tioguanina) para a indução da remissão ou manutenção. Existem preocupações de segurança significativas com o uso de tiopurinas. Isto é particularmente verdadeiro em pacientes com idade >65 anos; o uso de tiopurinas deve ser desencorajado nesta faixa etária. (RAINE, 2022)

2.3. CONCEITOS DE TERAPIA BIOLÓGICA

Há duas décadas, as opções de tratamento para RCU aumentaram com o surgimento do primeiro inibidor de TNF alfa, o IFX, especialmente para pacientes com curso grave da doença e aqueles que eram refratários ou intolerantes aos imunossupressores. A partir daí, novos anti-TNF chegaram ao mercado, como o adalimumabe (ADA) e além de drogas com diferentes mecanismos de ação como o vedolizumabe (anti-integrina) e o ustekinumabe (anti-interleucina). (NADPARA, 2020)

O TNF- α é uma citocina importante na origem, amplificação e manutenção da disfunção inflamatória nas DII. O IFX é um anticorpo monoclonal quimérico, formado por 25% de proteína murínica e 75% de proteína humana, de uso endovenoso. Sua eficácia foi comprovada em 2005 pelos estudos ACT 1 e ACT 2, que demonstrou superioridade sobre o placebo em relação à resposta e remissão clínica na RCU moderada a grave, manutenção da remissão e capacidade de interromper o uso de corticosteroides.. (SANDBORN, 2005 ; NADPARA, 2020)

A comboterapia, ou seja, a terapia combinada de IFX com imunomoduladores é mais eficaz do que qualquer um dos agentes administrados isoladamente em pacientes sem exposição anterior a qualquer um dos tratamentos, sugerindo um importante efeito sinérgico, dada a imunogenicidade deste biológico e a capacidade dos imunomoduladores em reduzir a taxa de formação de anticorpo antidroga. (PANACCIONE 2014)

O vedolizumabe (VDZ), um inibidor específico das integrinas $\alpha 4\beta 7$, bloqueia a migração de linfócitos do espaço vascular para a lâmina própria das células do trato gastrointestinal. O ensaio de fase III, GEMINI I de 2013 demonstrou que o VDZ foi superior ao placebo na indução da remissão em pacientes com RCU moderada a grave. Devido a sua especificidade ao trato gastrointestinal, o VDZ é considerado uma droga extremamente segura, com baixa imunogenicidade e útil para pacientes virgens ou com falha à terapia com anti-TNF. (FEAGAN, 2013; NADPARA, 2020)

O ustekinumabe (UST) é um anticorpo monoclonal IgG1 humano que reduz o processo inflamatório de forma sistêmica, ligando-se com especificidade a receptores das interleucinas 12 e 23 impedindo a ligação dessas aos seus receptores presentes na membrana da célula T. A aprovação para RCU foi baseada nos resultados do estudo UNIFI, em 2019, que demonstraram a eficácia na indução e manutenção da remissão da RCU, tanto em pacientes virgens de anti-TNF quanto naqueles em que houve falha ao tratamento com estes medicamentos ou com Vedolizumabe. (SANDS 2019)

2.4 CIRURGIA NA RCU

Aproximadamente 15% dos pacientes com RCU desenvolvem um episódio agudo de colite grave e 30% desses pacientes necessitam de colectomia. Além disso, 10% dos pacientes precisarão de cirurgia durante o primeiro ano de doença, em muitos casos como procedimento de emergência. Recentemente, um significativo impacto de curto prazo na redução das taxas de colectomia foram observadas após o tratamento com infliximabe.

Porém, o efeito a longo prazo da terapia biológica na prevenção da colectomia ainda não está claro. (GALLO 2018, SPINELLI 2022)

A cirurgia na RCU ocorre em situação de urgência, emergência e eletiva. As operações de emergência podem ser realizadas para complicações com risco de vida, como hemorragia maciça, perfuração ou doença grave refratária ao medicamento, nas quais a cirurgia não deve ser adiada além de algumas horas. A cirurgia de urgência deve ser realizada durante quadro de megacólon tóxico. Por outro lado, a cirurgia eletiva é indicada em casos de atividade persistente da doença, apesar da terapia medicamentosa otimizada, formação de estenose, manifestações extra-intestinais ou para displasia e câncer associado. (GALLO 2018)

A proctocolectomia restauradora com bolsa ileal (IPAA), descrita pela primeira vez por Parks e Nicholls em 1978, é atualmente o procedimento de escolha para o tratamento cirúrgico eletivo da RCU em pacientes com boa função esfinteriana e sem fatores de risco para complicações pós-operatórias. A IPAA evita a necessidade de um estoma permanente com resultados funcionais estáveis e boa qualidade de vida. Em geral, é o procedimento cirúrgico mais realizado na RCU, principalmente em pacientes com colangite esclerosante primária, displasia ou câncer associado e pacientes com acometimento retal grave. (GALLO 2018)

A ileostomia de Brooke, após colectomia total, foi descrita pela primeira vez pelo professor Bryan Brooke em 1952. Atualmente, colectomia subtotal com ileostomia de Brooke continua sendo o procedimento ideal em caso de colite aguda grave, assim como na maioria dos pacientes refratários crônicos e debilitados. Além disso, pode ser indicado em pacientes idosos, com má função esfinteriana ou lesões malignas do reto baixo, que receberam radiação pélvica ou serão submetidos à proctectomia associada. A colectomia subtotal com ileostomia de Brooke apresenta várias vantagens. É um procedimento

puramente abdominal, sem necessidade de dissecação pélvica, e pode ser facilmente realizado por um cirurgião geral bem treinado. Além disso, em casos pouco claros, dá a possibilidade de realizar uma investigação patológica completa da peça colônica, permitindo a escolha posterior do melhor procedimento cirúrgico reconstrutivo, sem qualquer tipo de influência ligada ao momento ou ao risco de ter IPAA para pacientes com doença de Crohn. De fato, vários estudos destacaram a considerável taxa de mudança no diagnóstico entre RCU e colite de Crohn após a colectomia. A grande desvantagem da colectomia subtotal e da ileostomia final é a possibilidade de deixar o paciente com um estoma de longa duração, ou mesmo permanente.

A colectomia total com anastomose ileorretal (IRA) geralmente é uma operação de exceção e pode ser uma alternativa razoável ao IPAA em pacientes selecionados com RCU. Este é geralmente o caso de pacientes com câncer colorretal metastático avançado associado, devido à sua curta expectativa de vida, mulheres mais jovens com desejo de engravidar. Esta técnica só pode ser indicada nos casos em que o reto pode ser poupado em termos de atividade da doença, ou posteriormente controlado com terapia médica rigorosa. Por outro lado, pacientes com função esfíncteriana deficiente, doença retal grave e reto com baixa complacência não devem receber IRA. Devido ao alto risco de câncer subsequente e inflamação retal persistente, a vigilância do reto retido após IRA é obrigatória. Infelizmente, esta não é uma operação definitiva, especialmente para pacientes jovens, e a proctectomia completa pode ser frequentemente indicada em casos de proctite recorrente, displasia ou câncer. (GALLO 2018)

2.5. TOFACITINIBE

A família JAK (Janus Kinase) inclui quatro quinases de tirosina: JAK1, JAK2, JAK3 e tirosina quinase 2 (TYK2). Estas enzimas, expressas primariamente em linhagens de células hematopoiéticas, fazem parte do mecanismo de sinalização utilizado por receptores de várias

citocinas inflamatórias. Quando ocorre a ligação entre esses receptores e seus ligantes específicos, as enzimas JAK fosforilam e ativam membros transdutores de sinal e ativadores da família de transcrição (moléculas denominadas STATs), que apresentam efeitos específicos e distintos na transcrição de genes nas células do sistema imunológico que são essenciais em processos como diferenciação de linfócitos, regulação imune e inflamação.

O tofacitinibe é um inibidor da JAK, mais seletivo para JAK 1 e JAK 3, com mecanismo de ação intracelular que bloqueia a transcrição do DNA e reduz a produção de importantes citocinas pró-inflamatórias. Dessa forma, reduz o processo inflamatório envolvido na patogênese da RCU. Trata-se de uma pequena molécula, disponibilizada na forma de comprimidos para uso oral de 5 mg. (SANDBORN 2017) O tofacitinibe atinge o pico de concentração em 30 min, demonstra uma meia-vida de 3 h e sofre rápida absorção e eliminação. A eficácia do tofacitinibe foi confirmada em ensaios de fase III, incluindo OCTAVE 1 e 2, bem como no OCTAVE SUSTAIN e seu uso é contínuo. (SANDBORN 2017)

Dentre os efeitos adversos mais frequentes encontrados com o uso do Tofacitibine estão aumento de peso, dor abdominal, vômitos, diarreia, náuseas, mialgias, anemia, dislipidemia, febre, adinamia, cefaléia, hipertensão, insônia e dispnéia. Dentre os mais graves estão infecções como pneumonia, celulite, herpes zoster, infecção do trato urinário, diverticulite e apendicite, bem como infecções oportunistas em indivíduos com sistema imunológico comprometido.

3. JUSTIFICATIVA

As DII apresentam um campo fértil da medicina, que se encontra em constante mudança, sendo sempre um grande desafio para os profissionais de saúde que atuam nessa área. O aprofundamento dos mecanismos etiopatogênicos, a aquisição de novos métodos diagnósticos, a integração do conhecimento de várias áreas e introdução de novos medicamentos tem nos permitido realizar diagnósticos mais precoces e precisos, assim como tratamentos mais eficazes.

O tofacitinibe foi aprovado para uso no Brasil no ano de 2019, e até o presente momento, não há qualquer estudo de coorte demonstrando a eficácia e segurança deste medicamento no país, exceto pela publicação de um relato de caso. Como muitos pacientes são refratários aos medicamentos aprovados para uso na RCU anteriormente, a experiência com tofacitinibe vem aumentando em nosso país, como uma alternativa interessante para controle da inflamação e melhora da qualidade de vida dos pacientes. Pela escassez de dados clínicos com o uso de tofacitinibe no manejo da RCU no Brasil e América Latina, o estudo se justifica para uma descrição detalhada da eficácia e segurança da droga em nosso meio, em pacientes Brasileiros, os quais tem uma prevalência maior de tuberculose . Há possível variabilidade em relação a mecanismos genéticos e ambientais envolvidos no curso da doença. Além disso, o perfil de eventos adversos pode variar entre diferentes países e populações, como por exemplo na população japonesa, onde se identifica incidência aumentada de herpes zoster.

Por essa razão foi desenhado esse estudo, a fim de avaliar as taxas de remissão clínica e endoscópica nos pacientes portadores de RCU que utilizaram tofacitinibe, e comparativamente avaliar os resultados com a literatura internacional.

4. HIPÓTESE

A hipótese do estudo foi que, pacientes portadores de RCU tratados no Brasil que utilizaram tofacitinibe apresentam taxas de remissão e resposta clínica semelhantes aos tratados no exterior, com estudos de metodologia semelhante.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Analisar as taxas de remissão clínica (definida como um escore parcial de Mayo igual ou inferior a 2 pontos) na semana 26.

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Analisar as taxas de resposta clínica (definida como uma redução no escore parcial de Mayo igual ou superior a 2 pontos) nas semanas 12, 26 e ao último seguimento.

Analisar as taxas de remissão endoscópica/ cicatrização da mucosa (definida como um subescore endoscópico Mayo menor ou igual a 1) em colonoscopias realizadas.

Analisar os eventos adversos durante o tratamento com tofacitinibe e as taxas de colectomia durante a terapia.

6. METODOLOGIA:

Trata-se de um estudo retrospectivo, multicêntrico, longitudinal, aberto, observacional e de braço único, em pacientes portadores de RCU que utilizaram tofacitinibe em qualquer momento de seu tratamento, após falha da terapia convencional (aminosalicilatos, corticoides e/ou imunomoduladores, como azatioprina e metotrexato) ou biológica (agentes anti-TNF [infliximabe, adalimumabe, golimumabe], vedolizumabe ou ustekinumabe) - pacientes virgens de biológicos ou com exposição prévia aos mesmos.

O estudo foi realizado com amostra de conveniência nos centros participantes e respeitando os critérios abaixo:

- **Critérios de inclusão:** portadores de RCU, tratados com tofacitinibe por pelo menos 8 semanas, de forma ambulatorial, com idade acima de 18 anos de idade, refratários ao tratamento convencional ou biológico. Foram incluídos pacientes que usaram a droga e interromperam o uso por algum motivo (e não estejam em seguimento no respectivo serviço) além de pacientes em uso do medicamento e ainda em tratamento no momento da coleta de dados.

- **Critérios de exclusão:** pacientes com falta de dados nos prontuários eletrônicos, pacientes grávidas e menores de 18 anos.

Por tratar-se de um estudo observacional, o prontuário médico foi o instrumento para a coleta de dados, o qual foi feito apenas pelo pesquisador principal, diminuindo assim riscos de danos aos prontuários médicos, viés de coleta de dados ou extravio de documentos.

O centro principal da pesquisa foi o ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais do Serviço de Coloproctologia do Hospital Universitário Cajuru de Curitiba – PR. Adicionalmente, pacientes de 13 centros de referência no manejo das DII com uso da medicação foram incluídos.

6.1 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) – CAEE: 36817920.5.0000.0020.

Todos os centros possuem aprovação dos respectivos comitês de ética locais. Como se trata apenas de uma análise de banco de dados, não foi necessária a permissão do paciente de acordo com as leis do Ministério da Saúde do Brasil. A permissão para usar dados de bancos de dados dos respectivos serviços foi aprovada na forma de TCUD - termo de compromisso de utilização de dados. O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi esclarecido e assinado pelos pacientes ainda em uso do medicamento no período da coleta de dados. Os pacientes que utilizaram a medicação e não estavam mais utilizando no momento da coleta dos dados foram dispensados da assinatura do TCLE, de acordo com o comitê de ética. Os dados foram coletados exclusivamente pelo aluno de mestrado para evitar viés de coleta.

6.2 DOSE DO MEDICAMENTO:

Os pacientes incluídos no estudo utilizaram as doses do tofacitinibe conforme liberação em bula: dose de indução de 10 mg 2 x por dia por 8 semanas e manutenção de 5 mg 2 x por dia (possibilidade de manutenção de 10 mg 2 x por dia de acordo com a preferência do médico responsável pelo tratamento).

6.3 VARIÁVEIS ANALISADAS:

Foram analisadas as características demográficas dos pacientes, como sexo, idade no início do tratamento, tabagismo, índice de massa corporal (IMC), tempo de doença desde o diagnóstico até o início do tofacitinibe (TOFA), medicações concomitantes ou prévias

(corticosteroides e imunomoduladores como azatioprina e metotrexato). Foi avaliado o uso prévio de agentes biológicos (infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe ou ustekinumabe) e extensão da doença (proctite distal, colite esquerda ou colite extensa), bem como o escore de Mayo completo antes da indução e em diferentes períodos. Após a dose de indução de 10 mg de TOFA duas vezes ao dia por 8 semanas e manutenção de 5 mg duas vezes ao dia (possibilidade de manutenção de 10 mg duas vezes ao dia de acordo com a preferência do médico assistente) os pacientes foram avaliados nas semanas 12 e 26 e último seguimento. A otimização da dose para 10 mg 2 vezes ao dia pode ser indicada a critério do médico. Os dados da avaliação clínica foram verificados nas semanas 12, 26 e no último acompanhamento pela medição através do escore parcial de Mayo (quadro 1) para analisar a remissão e a resposta. A colonoscopia também foi realizada para avaliar a cicatrização da mucosa, em tempos variáveis, a critério dos médicos (quadro 2). Perda primária e secundária de resposta ao TOFA, descontinuação do medicamento, eventos adversos e necessidade de otimização de dose ou troca por outro agente biológico igualmente foram analisados. A necessidade de colectomia durante o seguimento e o momento da cirurgia (quando presente) e eventos adversos (infecções por herpes zoster, eventos tromboembólicos, infecções do trato respiratório superior, infecções em geral, outros eventos adversos e mortalidade) durante o tratamento foram igualmente verificados.

Quadro 1: escore parcial de Mayo.

Variável	Classificação	Pontuação
Frequência de evacuações por dia	Número normal de evacuações	0 ponto
	1 a 2 evacuações a mais que o normal	1 ponto
	3 a 4 evacuações a mais que o normal	2 pontos
	≥ 5 evacuações a mais que o normal	3 pontos
Sangramento retal, o mais grave do dia	Nenhum	0 ponto
	Vestígios de sangue nas fezes em menos da metade das vezes	1 ponto

	Sangue inequívoco na maioria das evacuações	2 pontos
	Apenas sangue sem fezes	3 pontos
Avaliação global do médico	Normal	0 ponto
	Doença leve	1 ponto
	Doença moderada	2 pontos
	Doença acentuada	3 pontos

Tabela 2: subescore endoscópico de Mayo.

Variável	Classificação	Pontuação
Atividade endoscópica de doença	Mucosa normal ou doença inativa	0 ponto
	Atividade leve (enanema, redução do quadro vascular, leve friabilidade ao contato do aparelho)	1 ponto
	Atividade moderada (enanema, perda do padrão vascular, friabilidade importante ao contato do aparelho, erosão)	2 pontos
	Atividade acentuada (sangramento espontâneo, ulcerações grandes)	3 pontos

6.4 DEFINIÇÕES

A remissão clínica (objetivo primário) foi analisada nas semanas 12, 26 e no último seguimento e foi definida como um escore de Mayo parcial menor ou igual a 2 pontos. A resposta clínica foi definida como uma redução maior ou igual a 2 pontos no escore de Mayo Parcial.

Os pacientes foram definidos como não respondedores primários quando obtiveram o escore parcial de Mayo maior ou igual após a indução (8 semanas). A perda secundária de resposta foi definida como doença ativa com aumento parcial no escore de Mayo de 2 ou mais pontos após resposta inicial.

A remissão endoscópica (cicatrização da mucosa) foi definida como subescore de Mayo endoscópico de 0 ou 1.

6.5 ANÁLISE DE DADOS

Os dados foram coletados e armazenados em uma planilha Excel e em seguida realizou-se a análise descritiva com apresentação de tabelas de frequências para variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão para variáveis contínuas.

Os dados de eficácia foram capturados em uma análise “como observado”, com denominadores compostos apenas por pacientes que atingiram os diferentes momentos do estudo. Realizou-se também análise complementar do tipo "*non-responder imputation*" (NRI), com os pacientes que não chegaram ao final do período de seguimento considerados como falha. As variáveis categóricas foram expressas em proporções e comparadas por meio dos testes qui-quadrado ou exato de Fisher, quando apropriado. As variáveis contínuas foram resumidas usando valores médios, desvio padrão e intervalos interquartis. As curvas de Kaplan-Meier foram geradas para dados de tempo até o evento (tempo até a descontinuação do TOFA em meses) e necessidade de colectomia durante o seguimento. Utilizou-se o IBM *SPSS Statistics for Windows*, versão 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, EUA). O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%.

7. RESULTADOS, DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Artigo publicado.

Perin RL, Magro DO, Andrade AR, Argollo M, Carvalho NS, Damiao AOMC, Dotti AZ, Ferreira SC, Flores C, Ludvig JC, Nones RB, Queiros NF, Parra RS, Steinwurz F, Teixeira FV, Kotze PG.

Effectiveness And Safety Of Tofacitinib In The Management Of Ulcerative Colitis: A Brazilian Observational Multicentric Study.

Crohn's & Colitis 360, 2022;; otac050, <https://doi.org/10.1093/crocol/otac050>

Effectiveness and Safety of Tofacitinib in the Management of Ulcerative Colitis: A Brazilian Observational Multicentric Study

Ramir Luan Perin, MD,^{*,} Daniela Oliveira Magro, PhD,^{†,} Adriana Ribas Andrade, MD,^{‡,}
Marjorie Argollo, MD,^{§,} Nayara Salgado Carvalho, MD,^{¶,},
Adérson Omar Moura Cintra Damiano, PhD,^{||,} Adriana Zanoni Dotti, MD,^{||,},
Sandro da Costa Ferreira, MD,^{**,} Cristina Flores, PhD,^{††,} Juliano Coelho Ludvig, MD,^{††,}
Rodrigo Bremer Nones, MD,^{§§,} Natalia Sousa Freitas Queiroz, PhD,^{¶¶,},
Rogério Serafim Parra, MD,^{||,} Flavio Steinwurz, MD,^{||,} Fabio Vieira Teixeira, PhD,^{***,} and ,
Paulo Gustavo Kotze, PhD^{†††,}

^{*}Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, Brazil

[†]Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

[‡]Universidade Estadual da Bahia (UNEB), Salvador, Brazil

[§]Hospital São Luiz (Rede D'or), São Paulo, Brazil

[¶]Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

^{||}Hospital de Clínicas das UFPR, Curitiba, Brazil

^{††}Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRPUSP), Ribeirão Preto, Brazil

^{§§}Instituto do Aparelho Digestivo (IAD), Porto Alegre, Brazil

^{¶¶}Clínica ESADI, Blumenau, Brazil

^{***}Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, Brazil

^{†††}Hospital Santa Cruz, Curitiba, Brazil

^{||}Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil

^{†††}Clínica Gastrosaúde, Marília, Brazil

^{††††}Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, Brazil

Address correspondence to: Ramir Luan Perin, MD, Thomaz Gonzaga, 799, Passo Fundo - RS, CEP 99020-170, Brazil (luanperin@gmail.com).

Background: Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease which affects the colorectal mucosa with a relapsing–remitting pattern. The therapeutic options currently available for the medical management of UC include many options. Tofacitinib is an oral small molecule, Janus kinase (JAK) inhibitor, more selective for JAK1 and JAK3, which reduces the inflammatory process involved in the pathogenesis of UC.

Methods: Retrospective observational multicentric study of patients with UC who used tofacitinib in any phase of their treatment. Clinical remission and response (according to Mayo score), mucosal healing, primary and secondary loss of response, discontinuation of the drug with possible causes, and the need for dose optimization or switching to biologicals, need for surgery and adverse events were evaluated.

Results: From a total of 56 included patients, clinical remission was observed in 43.6% at week 12, 54.5% at week 26, 57.9% at week 52, and 40% at the last follow-up visit. Clinical response was observed in 71.4%, 81.8%, 89.5%, and 61.8% at the same time periods, respectively. Mucosal healing rates were 50% and 17.8% needed colectomy.

Conclusions: Tofacitinib was effective in induction and maintenance of clinical response and remission rates, compatible to other international real-world studies and meta-analyses.

Lay Summary

The first observational study with tofacitinib in patients with ulcerative colitis from Latin America demonstrated its efficacy and safety, which were compatible to what was described in cohorts from other countries and meta-analyses.

Key Words: ulcerative colitis, inflammatory bowel diseases, tofacitinib, Janus kinase inhibitors

Introduction

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease (IBD) which affects the colorectal mucosa with a relapsing–remitting pattern that can affect individuals of all

ages. The precise etiology of UC is unknown, and curative medical therapy is not yet available. The aim of current pharmacological treatment is to reduce mucosal inflammation inducing and maintaining clinical and endoscopic remission, though these goals are not achieved in all patients.^{1,2}

Received for publication: September 14, 2022. Editorial Decision: December 1, 2022

© The Author(s) 2022. Published by Oxford University Press on behalf of Crohn's & Colitis Foundation.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The currently available therapeutic options for the medical management of UC include aminosalicylates, systemic or topical steroids, immunosuppressants (azathioprine, 6-mercaptopurine, and cyclosporine), as well as biological agents such as anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) agents (infliximab, adalimumab, and golimumab), anti-adhesion molecules (vedolizumab), and anti-interleukins (ustekinumab).³

More recently, therapies with other mechanisms of action targeting different inflammatory pathways were developed and approved for the management of UC. The JAK (Janus kinase) family includes 4 tyrosine kinases: JAK1, JAK2, JAK3, and tyrosine kinase 2 (TYK2).⁴ These enzymes, expressed primarily in hematopoietic cell lines, play a critical role in intracellular cytokine signaling. Binding of a cytokine to its receptor activates receptor-associated JAKs.⁵ The activated JAKs phosphorylate specific tyrosine residues in the cytoplasmic domains of the cytokine receptor subunits, which then act as docking sites for Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) proteins. Activated STATs translocate to the cell nucleus and function as transcription factors to regulate gene transcription in immune cells which are essential in processes such as lymphocyte differentiation, immune regulation, and inflammation.⁵

Tofacitinib is a JAK inhibitor, more selective for JAK1 and JAK3, with an intracellular mechanism of action that blocks DNA transcription and reduces the production of important pro-inflammatory cytokines. Thus, it reduces the inflammatory process involved in the pathogenesis of UC.⁶ Tofacitinib is an oral small molecule, also approved for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. Randomized phase 3 pivotal studies from the OCTAVE program demonstrated the efficacy and safety profile of tofacitinib in moderate-to-severe UC.^{7,8} More recently, some real-world cohort studies from different parts of the globe and meta-analyses demonstrated the efficacy and safety of tofacitinib in clinical practice, both in patients naive or previously exposed to biological agents.⁹⁻¹⁴ Interestingly, it has been demonstrated that the safety profile of tofacitinib varies widely based on region. For instance, tuberculosis was mostly reported in endemic regions¹⁵ while the incidence rate of herpes zoster was higher in Japan and Korea as compared to western countries. The reason for such discrepancy is unclear but the possibility of genetic predisposition or different medical practices has been raised. Despite several publications from different countries, there is scarcity of data describing the role of tofacitinib in Latin America.^{16,17} Given that different demographic, socioeconomic, pharmacogenetics, and disease-related factors may exist across populations from different continents, which may limit the generalization of findings, data derived from Latin American patients are warranted. The aim of this study was to analyze the effectiveness and safety profile of tofacitinib in a Brazilian cohort of patients with moderate-to-severe UC.

Materials and Methods

Study Design

This was a retrospective, multicentric, and observational study performed in Brazilian patients with moderate-to-severe UC who used tofacitinib in any phase of their treatment, after failure of conventional therapy (aminosalicylates,

corticosteroids, and/or immunomodulators) or biological therapy (anti-TNF agents [infliximab, adalimumab, golimumab], vedolizumab, or ustekinumab). The patients were treated at tertiary referral centers in the management of IBD in Brazil. Tofacitinib was approved for UC by the national Brazilian regulatory agency in March 2019.¹⁸

Inclusion and Exclusion Criteria

The inclusion criteria were adult patients (over 18 years old) with moderate-to-severe UC (defined as a full Mayo score of 6–12)¹⁹ treated with tofacitinib for at least 8 weeks, regardless of previous use of other biological agents, on an outpatient basis. The exclusion criteria were patients with other types of colitis (undetermined, microscopic, ischemic, infectious, or Crohn's colitis), patients with severe UC admitted to the hospital, pediatric and pregnant patients.

Treatment and Variables Analyzed

Clinical information regarding patients' demographic characteristics were analyzed, such as sex, age at treatment initiation, smoking status, and disease duration from diagnosis to tofacitinib initiation. Previous medications (corticosteroids and immunomodulators, such as azathioprine and methotrexate), previous use of biological agents (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, or ustekinumab), and disease extension (distal proctitis, left colitis, or extensive colitis) were evaluated, as well as the partial Mayo score before induction and at different time periods. The full Mayo score and endoscopic Mayo subscore at baseline were also evaluated.

After the induction dose of 10 mg of tofacitinib twice daily for 8 weeks and maintenance of 5 mg, patients' electronic medical records were evaluated. Dose optimization for 10 mg twice daily as maintenance regimen could be used according to physicians' discretion. Clinical evaluation data were checked at weeks 12, 26, 52, and at the last follow-up by measurement of the partial Mayo score to analyze clinical remission and response. Effectiveness after induction was checked at 12 weeks due to possible limitations associated to data collection in a retrospective observational study (at 8 weeks some patients could not have the post-induction visit due to logistical issues in outpatient consultation scheduling). Patients treated from March 2019 to March 2021 could be included. Data were extracted by investigators and blindly transferred to primary and senior authors. Colonoscopy records were checked to evaluate mucosal healing, at variable times, whenever available. The time of endoscopic assessment (colonoscopy) from tofacitinib induction and the Mayo endoscopic subscore at the first endoscopic examination after treatment initiation was additionally checked. Primary and secondary loss of response to tofacitinib, discontinuation of the drug with possible causes, and the need for dose optimization or switching to biological agents were also analyzed. The need for colectomy during follow-up and the timing of surgery (when present), as well as adverse events (herpes zoster infections, thromboembolic events, upper respiratory tract infections, overall infections, other adverse events, and mortality) during treatment were equally checked.

Definitions

Clinical remission (primary objective) was analyzed at weeks 12, 26, 52, and the last follow-up, and was defined as

a partial Mayo score of less or equal to 2 points.¹⁹ Specific Mayo subscore additional definitions in clinical remission were not used due to the retrospective observational study design. The last follow-up was defined as the last patient visit or the last date of tofacitinib use, in cases of treatment discontinuation. Clinical response was defined as a reduction of greater or equal to 2 points from baseline on partial Mayo score. Patients were defined as primary nonresponders when presented the same or greater partial Mayo score after 16 weeks. Secondary loss of response was defined as active disease with a partial increase in the Mayo score of 2 or more points after initial response, leading to dose optimization for 10 mg twice daily. Endoscopic remission was defined as an endoscopic Mayo subscore of 0 or 1, according to each endoscopist's discretion, with no central reading.

Statistical Analysis

Efficacy data captured in an "as observed" analysis, with denominators comprised only of patients who achieved the different time points of the study and "nonresponder imputation," where denominators for all time periods comprised the full sample of included patients. Categorical variables were expressed as proportions and compared using chi-square or Fisher's exact tests, where appropriate. Continuous variables were summarized using mean values, SD, and interquartile ranges. Kaplan–Meier curves were generated for time-to-event data (time until tofacitinib discontinuation in months) and need for colectomy during follow-up. We used IBM SPSS Statistics for Windows, version 20.0 (IBM Corp). The significance level adopted for the statistical tests was 5%.

Ethical Considerations

This study was approved by the ethics committee of the Pontifical Catholic University of Paraná (PUCPR) and all involved institutions under the reference number 36817920.5.0000.0020. All involved centers had Institutional Review Boards approval. Permission to use data from the IBD databases was granted upon approval by the central institutional review board.

Results

A total of 56 patients were initially identified and included. Overall, $n = 56$ patients were included for the efficacy analysis at week 12, $n = 33$ at week 26, and $n = 19$ at week 52. Mean follow-up time was 9.8 ± 10.3 months (min. 2 and max. 42). [Table 1](#) describes in detail patients' demographic and clinical characteristics. As observed, our population was mostly comprised by young patients, nonsmokers, with extensive colitis (Montreal E3), with a median partial Mayo score of 7.06 and Mayo endoscopic subscore of 3. Five patients had concomitant rheumatoid arthritis. Most patients (64.3%, $n = 38$) were previously exposed to anti-TNF agents. A total of 33 (58.9%) used vedolizumab before treatment with tofacitinib and no patients had previous ustekinumab. Overall, 18 patients were naive to biological therapy.

Regarding the primary outcome of the study, in "as observed" analysis, clinical remission was observed in 43.6% of the patients at week 12, 54.5% at week 26, 57.9% at week 52, and 40% at the last follow-up visit. Clinical response was observed in 71.4%, 81.8%, 89.5%, and 61.8% at the

Table 1. Baseline characteristics of included patients.

Variable	
Age (years, mean, range)	40.01 (18–70)
Male sex (n , %)	29 (51.8)
Disease duration (months, mean, range)	112 (10–372)
Current smoker (n , %)	6 (10.7)
Montreal classification (n , %)	
E2	13 (23.2)
E3	43 (76.8)
Concurrent rheumatoid arthritis (n , %)	5 (8.9)
Previous corticosteroids (n , %)	50 (89.3)
Previous azathioprine/6-MP (n , %)	36 (64.3)
Previous anti-TNF (n , %)	38 (67.9)
IFX	29 (51.8)
ADA	3 (5.4)
IFX + ADA	6 (10.7)
Previous vedolizumab (n , %)	33 (58.9)
Partial Mayo score (mean $\pm$ SD, min–max)	7.06 $\pm$ 1.38 (3–9)
Mayo endoscopic subscore (n , %)	
2	18 (32.1)
3	38 (67.9)

Abbreviations: ADA, adalimumab; anti-TNF, anti-tumor necrosis factor; IFX, infliximab.

same time periods, respectively. In a nonresponder imputation analysis, using 56 patients as denominators for all time periods, clinical remission was observed in 42.8% at week 12, 32.14% at week 26, and 19.64% at week 52. Clinical response was observed in 71.4%, 48.2%, and 30.35% of the 56 patients, in the same time periods, respectively. These data are illustrated in [Figure 1A](#) and [B](#).

When stratified according to previous exposure to biologics, there were no significant differences regarding clinical response or remission. These data are illustrated in [Supplementary Table S1](#).

Overall, 12/56 (21.4%) patients were considered as primary nonresponders to tofacitinib. Secondary nonresponse was observed in 11/56 (19.6%) patients. Optimization to 10 mg twice daily, as maintenance therapy, was performed in 15/56 (26.8%) patients between weeks 26 and 52, and discontinuation of tofacitinib occurred in 19/56 (33.9%), due to lack of efficacy ($n = 8$), need for colectomy ($n = 10$), and adverse events ($n = 1$). Eleven patients (19.6%) switched tofacitinib for biological therapy (7 to ustekinumab, 3 to vedolizumab, and 1 to infliximab).

A total of 32 patients underwent a control endoscopic examination after tofacitinib initiation, in a mean period of 7.69 ± 4.54 (min. 1 and max. 24) months. Mucosal healing was observed in 16 patients (50%), 4 with a Mayo endoscopic subscore of 0 and 12 with a subscore of 1.

[Figure 2](#) describes the persistence with tofacitinib treatment over time in our cohort (time-to-event considering discontinuation of the drug). Mean total time of use of tofacitinib was 24.47 ± 3.02 months (95% CI, 18.54–30.4). [Figure 3](#) describes the Kaplan–Meier curve of colectomy-free survival. Mean time to colectomy was 32.85 ± 2.62 months (95% CI, 27.72–37.99). From the 10 patients undergoing

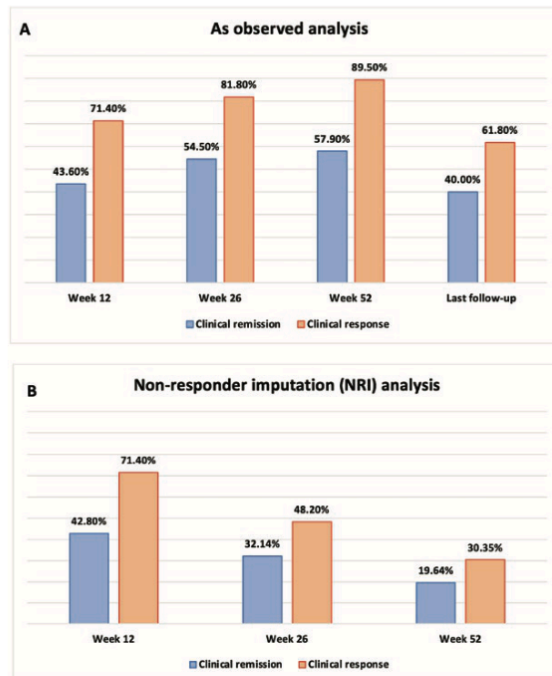


Figure 1. Efficacy data (clinical remission and response to tofacitinib) at different time periods. (A) As observed analysis. (B) Nonresponder imputation analysis.

surgery, 6 were submitted to 3-stage colectomy (total colectomy and ileostomy first) and 4 underwent a 2-stage procedure (restorative proctocolectomy with pouch and loop ileostomy).

Regarding safety, Table 2 describes in detail the main adverse events observed in our cohort. Overall, 19 patients (33.9%) developed an adverse event. The most common was upper respiratory tract infection ($n = 5$). Thromboembolic events occurred in 2 patients (both with deep vein thrombosis). Only 1 patient developed herpes zoster infection and 1 patient had COVID-19 during treatment with tofacitinib. One patient died during treatment, a 54-year-old lady, due to acute myocardial infarction confirmed by autopsy.

Discussion

In this multicentric Brazilian study, tofacitinib was effective in achieving clinical response and remission as induction and maintenance therapy, with a similar safety profile to what was described in other similar real-world observational studies. Clinical remission after 1 year of treatment occurred in 57.9% and clinical response was observed in 89.5% of patients who could persist under treatment for this period. Rates of secondary loss of response, dose optimization, and drug discontinuation, as well as colectomy, were also comparable with previous studies with similar methodology.^{9–14}

Our population of patients was mostly comprised by patients with previous exposure to anti-TNF agents (38/56—67.9%) and longer disease duration (mean 112 months,

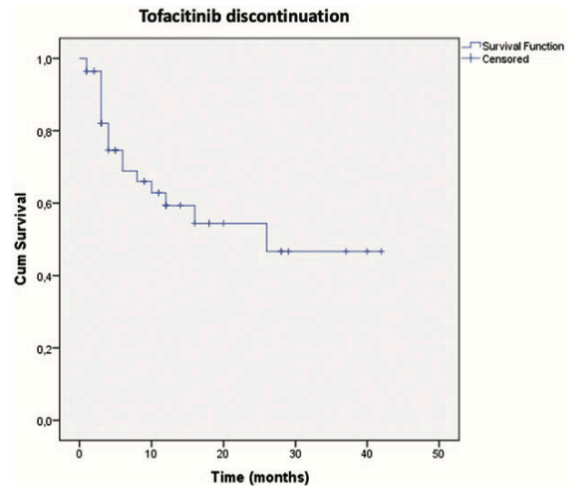


Figure 2. Kaplan-Meier curve with time to tofacitinib discontinuation as main event.

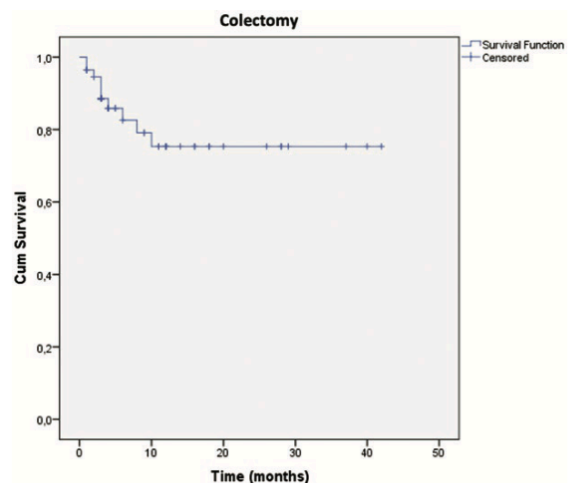


Figure 3. Kaplan-Meier curve with time to colectomy as main event.

almost 10 years since diagnosis of UC), what is compatible with other real-world studies with tofacitinib.^{9–14} In the OCTAVE trials, nearly half of the patients were naive to biological agents.^{7,8} The Brazilian label includes the indication for patients who are naive to biological therapy, and 18/56 (32.1%) of our patients were not previously exposed to anti-TNF agents. This is a slightly larger proportion than other international cohorts, which predominantly analyzed patients who had previously failed to other biologics. In a meta-analysis by Taxonera et al, which included 17 real-world studies with tofacitinib in UC, 88.4% of the 793 included patients had been previously exposed to biologics.¹² Only 11.6% were naive to biological therapy. In another meta-analysis with 9 studies, 91% of the 830 patients were previously treated with anti-TNF agents.¹⁰ Our slightly larger

Table 2. Adverse events observed in 19/56 patients.

Adverse event	N (%)
Upper respiratory tract infection	5 (8.9)
Thromboembolic events	2 (3.6)
<i>Clostridioides difficile</i> infection	1 (1.8)
Urinary tract infection	1 (1.8)
Herpes zoster	1 (1.8)
Other infectious events	4 (7.1)
Gastroenteritis	1 (1.8)
CMV infection	1 (1.8)
Parotiditis	1 (1.8)
COVID-19	1 (1.8)
Other adverse events	9 (16.1)
Anemia	4 (7.1)
Dyslipidemia	3 (5.4)
Acute myocardial infarction	1 (1.8)
Liver enzymes alterations	1 (1.8)
Death	1 (1.8)

Abbreviation: CMV, cytomegalovirus.

proportion of naive patients is one of the most important characteristics of the present study.

At induction (8 weeks), the meta-analysis from Lucaciu et al described clinical response in 51% (95% CI, 41%–60%) and remission in 37% (95% CI, 26%–45%) of included patients.¹⁰ Authors also demonstrated that after a median follow-up of 24 weeks, these numbers dropped to 40% (95% CI, 31%–50%) and 29% (95% CI, 23%–36%), respectively. Our rates of response and remission in induction after 12 weeks (71.4% and 43.6%) and after 26 weeks (81.8% and 54.5%) were slightly higher than those previously described in this meta-analysis. Although there is significant heterogeneity in methodology and clinical scoring systems among the available studies, which limits extensive comparisons with our results, a possible reason for these findings is the less clinically refractory population of our cohort.

In the longer term, clinical response was described in 42% and clinical remission in 41% of included patients, in the larger meta-analysis of real-world cohorts, after 52 weeks.¹² In the same period (1 year), efficacy results of our study showed higher rates of clinical response (89.5%) and clinical remission (57.9%). Our numbers at last follow-up were similar to those described by Taxonera et al (clinical response of 61.8% and clinical remission of 40%).¹² This can be explained by the fact that 90% of the patients in this meta-analysis were biologic-experienced and approximately two-thirds had previously failed both an anti-TNF agent and vedolizumab. An additional reason could be based in the type of analysis performed in our study. The “as observed” analysis uses as denominators only patients who reached the preestablished time periods using tofacitinib. This would bias numbers as only responders could persist using the agent, putting response and remission proportions in a higher scale. In our cohort, From the 19 patients in remission at week 52, 57.9% were females, 78.9% had extensive colitis, 68.3% had previous anti-TNF, and 52.6% previously used vedolizumab. If these characteristics comprise possible factors associated

to remission, this should be analyzed in a larger sample of patients, with multivariate analysis, to reduce bias.

Mucosal healing was observed in 16/32 (50%) patients who underwent endoscopic examinations after treatment initiation, in a mean period of 32.85 ± 2.62 months (95% CI, 27.72–37.99). Data after induction (12–16 weeks) revealed 35.1% of mucosal healing.¹² Our rates are possibly higher due to our less stringent definition of mucosal healing. Nonetheless, it is worth mentioning that this was the same definition used in the OCTAVE trials.

There is still some controversy in real-world studies if there are differences in the effectiveness of tofacitinib regarding the previous exposure to biological agents' status. In our cohort, when the population was stratified according to previous exposure to biologics, there were no significant differences regarding clinical response or remission (Supplementary Table S1). These findings were similar to what was reported in a study from the United Kingdom, which included 119 patients.¹⁴ Data from the OCTAVE trials also demonstrated that the treatment effects were similar between those who had received previous treatment with a TNF antagonist and those who had not.⁷ However, deltas between patients in the treatment arms and placebo were quite similar.^{7,8} Thus, there is still a substantial knowledge gap on the performance of tofacitinib in naive patients in clinical practice.

Treatment discontinuation with tofacitinib was observed in 33.9% of our included patients, due to lack of efficacy in 42.1%, need for colectomy in 52.63%, and adverse events in only 5.2%. Eleven patients (19.6%) switched from tofacitinib to biological therapy. Lucaciu et al, in a meta-analysis, demonstrated a similar discontinuation rate of tofacitinib as our study's (35%), mostly due to loss of response (51%), colectomy (19%), and adverse events (20%).¹⁰ Median drug persistence with tofacitinib was 24.47 ± 3.02 months (95% CI, 18.54–30.4), what was compatible to other real-life studies. Our rate of primary nonresponders (21.4%), in contrary, was lower as what was observed in this pooled analysis (51%),¹⁰ despite similar to findings from the multicentric experience from the United Kingdom (29%).¹⁴ This difference could be based in definitions of primary nonresponse in different studies, which were included in the meta-analysis.

Colectomy rates are decreasing in the biologic era according to recent population-based studies.²⁰ In our cohort, 10 out of 56 patients (17.85%) underwent colectomy during treatment with tofacitinib, with a mean time to surgery of 32.85 ± 2.62 months (95% CI, 27.72–37.99). Again, our numbers were compatible to what was described in previous cohort studies and meta-analyses of real-world data. A study from the United States reported a need for colectomy of 5.6%, and the aforementioned multicentric UK study, of only 3.7%.^{9,14} The 2 meta-analyses performed in real-world cohort studies had rates of 9%–13%.^{10,12}

In the present study, the safety profile of tofacitinib was consistent with what was observed in most pivotal studies and safety subanalyses.^{7,8} The upper respiratory tract infections were the most prevalent adverse events. One death was observed due to complications after acute myocardial infarction. However, according to the treating physician, no correlation with tofacitinib use could be identified.¹⁶ Only 1 case of herpes zoster infection was observed. With longer follow-up, more cases could be captured in our cohort, similarly to long term studies.^{21,22} No malignancies were observed.

Our study is associated with some inherent limitations. First, typical methodological issues from retrospective multicentric studies, which involve data capturing from electronic medical records, could be associated to bias. Although most involved units follow the ECCO guidelines, different physicians were involved in patient care, with possible variability in clinical practice. The relatively short period of follow-up could also have contributed to variation in our results. Despite these limitations, the precise definitions of analyzed variables may give an adequate overall snapshot of what is observed in daily clinical practice with new treatment options in our country. Our study represents to date the first detailed experience with tofacitinib for the management of UC in Latin American patients.

Conclusions

In summary, our Brazilian multicentric observational study demonstrated clinical response and remission rates which are compatible to other international real-world studies and meta-analyses. The safety profile, mucosal healing and colectomy rates were also in tune with what is described in pivotal trials and previous cohort descriptions. More evidence is needed in order to position tofacitinib more precisely in Latin American treatment algorithms.

Supplementary Data

Supplementary data is available at *Crohn's and Colitis 360* online.

Supplementary Table S1. Clinical remission and response rates. Considered denominators were the number of patients in remission or response in different time points.

Funding

This study was granted by an ISR support from WyethPfizer under reference number 59589369.

Authors' Contributions

This study was designed by R.L.P. and P.G.K. D.O.M. did data analysis. All authors were involved in data collection and patient care. The study was drafted by R.L.P. and P.G.K., and reviewed by all authors. All authors approved the final version of the manuscript.

Conflicts of Interest

- Ramir Luan Perin, Daniela Oliveira Magro, Adriana Ribas Andrade, Adriana Zanoni Dotti, and Rodrigo Bremer Nones: None declared.
- Marjorie Argollo: Speaker of Takeda, Janssen, Pfizer, and AbbVie. Advisory board: Takeda and Janssen.
- Nayara Salgado Carvalho: Speaker for Janssen and Sandoz. Advisory board for Janssen.
- Adérson Omar Moura Cintra Damião: Speaker of Janssen, Takeda, Ferring, AbbVie, and Pfizer. Advisory board of Janssen and Takeda.
- Sandro da Costa Ferreira: Speaker of Janssen, Takeda, AbbVie, UCB, and Pfizer. Advisory board: Takeda and Janssen.

- Cristina Flores and Juliano Coelho Ludvig: Speaker of Janssen, Takeda, AbbVie, and Pfizer. Advisory board of Janssen, Takeda, AbbVie, and Pfizer.
- Natalia Sousa Freitas Queiroz: Speaker of Janssen, Takeda, and AbbVie. Advisory board of Janssen, Takeda, and AbbVie.
- Rogério Serafim Parra: Speaker of Janssen, Takeda, and Pfizer. Advisory board of Janssen, Takeda, and Pfizer.
- Flavio Steinwurz: Speaker of AbbVie, Amgen, Celltrion, Ferring, Janssen, Pfizer, Sandoz, and Takeda. Advisory board of Janssen, Takeda, Eurofarma, and Pfizer.
- Fabio Vieira Teixeira: Speaker of Janssen, Takeda, AbbVie, and Pfizer. Advisory board of Janssen and Takeda.
- Paulo Gustavo Kotze: Speaker of Janssen, Takeda, AbbVie, Ferring, Novartis, and Pfizer. Advisory board for Janssen, AbbVie, Pfizer, and Takeda. Scientific grants for Pfizer and Takeda.

PGK holds the position of Associate Editor for *Crohn's & Colitis 360* and has been recused from reviewing or making decisions for the manuscript.

Data Availability

The study full data are available upon request and approval of central IRB.

References

1. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):74.
2. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al.; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: an update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570–1583.
3. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(2):161–170.
4. Fernández-Clotet A, Castro-Poceiro J, Panés J. JAK inhibition: the most promising agents in the IBD pipeline? *Curr Pharm Des*. 2019;25(1):32–40.
5. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. JAK inhibition in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(7):693–703.
6. Sedano R, Ma C, Jairath V, Feagan BG. Janus kinase inhibitors for the management of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2022;18(1):14–27.
7. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al.; OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723–1736.
8. Sandborn WJ, Lawendy N, Danese S, 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):464–478.
9. Long MD, Afzali A, Fischer M, et al. Tofacitinib response in ulcerative colitis (TOUR): early response after initiation of tofacitinib therapy in a real-world setting [published online ahead of print June 14, 2022]. *Inflamm Bowel Dis*. 2022:izac121.

10. Lucaciu LA, Constantine-Cooke N, Plevris N, et al. Real-world experience with tofacitinib in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print December 23, 2021]. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211064004.
11. Avni-Biron I, Bar-Gil Shitrit A, Koslowsky B, et al. Short-term effectiveness and safety of tofacitinib in ulcerative colitis—real world data from tertiary medical centers in Israel. *Dig Liver Dis*. 2022;54(2):192–197.
12. Taxonera C, Olivares D, Alba C. Real-world effectiveness and safety of tofacitinib in patients with ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(1):32–40.
13. Chaparro M, Garre A, Mesonero F, et al. Tofacitinib in ulcerative colitis: real-world evidence from the ENEIDA Registry. *J Crohns Colitis*. 2021;15(1):35–42.
14. Honap S, Chee D, Chapman TP, et al.; LEO [London, Exeter, Oxford] IBD Research Consortium. Real-world effectiveness of tofacitinib for moderate to severe ulcerative colitis: a multicentre UK experience. *J Crohns Colitis*. 2020;14(10):1385–1393.
15. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1253–1262.
16. Kotze PG, Teixeira FV, Damião AOMC. Letter: Thromboembolic and cardiovascular events with tofacitinib in ulcerative colitis—two cases in real world clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(11):1208–1209.
17. Teixeira FV, Damião AOMC, Kotze PG. Tofacitinib in the management of ulcerative colitis refractory to anti-TNF and anti-integrin therapies. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(2):198–200.
18. Xeljanz, product Label, Brazil. Accessed July 13, 2022. <https://www.pfizer.com.br/bulas/xeljanz>
19. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987;317(26):1625–1629.
20. Tsai L, Ma C, Dulai PS, et al. Contemporary risk of surgery in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(10):2031–2045.e11.
21. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. Herpes zoster and tofacitinib: clinical outcomes and the risk of concomitant therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):1960–1968.
22. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2–17.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Remissão clínica foi observada em 54,5% dos pacientes na semana 26 pela análise "conforme observado". Na análise NRI, a proporção de pacientes em remissão clínica no mesmo período foi de 31,14%. Resposta clínica foi observada em 71,4%, 81,8%, 89,5% e 61,8% dos pacientes nas semanas 12, 26, 52 e no último seguimento, respectivamente (análise conforme observado). Cicatrização da mucosa foi observada em 50% dos casos, e 17,8% necessitaram de colectomia durante o uso da medicação. O perfil de segurança com a medicação foi semelhante ao dos estudos de aprovação da droga, meta-análises e estudos de coorte de diferentes países.

Este foi o primeiro estudo de via real em população latino-americana, com desenho observacional e objetivo de avaliar resposta e remissão clínica em pacientes com retocolite ulcerativa e que usaram tofacitinibe em qualquer momento durante seu tratamento. Nosso estudo demonstrou resultados compatíveis com as principais meta-análises internacionais, no entanto, ainda necessitamos de um melhor posicionamento do tofacitinibe no tratamento para RCU.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- AVNI-BIRON I, Bar-Gil Shitrit A, Koslowsky B, et al. Short-term effectiveness and safety of tofacitinib in ulcerative colitis - real world data from tertiary medical centers in Israel. *Dig Liver Dis.* 2022;54(2):192-197.
- 2- CHAPARRO M, Garre A, Mesonero F, et al. Tofacitinib in Ulcerative Colitis: Real-world Evidence From the ENEIDA Registry. *J Crohns Colitis.* 2021;15(1):35-42.
- 3- COHEN SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1253-1262.
- 4- DAHLHAMER, J.M. *et. al.* Prevalence of inflammatory bowel disease among adults aged 18 years in United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(42):1166-1169.
- 5- FEAGAN BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699-710. doi:10.1056/NEJMoa1215734
- 6- FERNÁNDEZ-CLOTET A, Castro-Poceiro J, Panés J. JAK Inhibition: The Most Promising Agents in the IBD Pipeline?. *Curr Pharm Des.* 2019;25(1):32-40.
- 7- FLYNN S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am.* 2019;99(6):1051-1062. doi:10.1016/j.suc.2019.08.001

- 8- GALLO G, Kotze PG, Spinelli A. Surgery in ulcerative colitis: When? How?. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;32-33:71-78. doi:10.1016/j.bpg.2018.05.017
- 9- GARBER, A.; Regueiro, M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 May 16;21(7):31.
- 10-HONAP S, Chee D, Chapman TP, et al. Real-world Effectiveness of Tofacitinib for Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Multicentre UK Experience. *J Crohns Colitis*. 2020;14(10):1385-1393.
- 11-KAPLAN, G.G.; NG, S.C. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease, *Gastroenterology* (2016), doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.020.
- 12-KLEMENT E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004; **80**: 1342–52.
- 13-KOBAYASHI T, Siegmund B, Le Berre C, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):74.
- 14-KOTZE PG, Teixeira FV, Damião AOMC. Letter: thromboembolic and cardiovascular events with tofacitinib in ulcerative colitis-two cases in real world clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jun;51(11):1208-1209. doi: 10.1111/apt.15652.
- 15-KOUTROBAKIS IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**: 171–76.
- 16-LASA JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a

- systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(2):161-170.
- 17-LONG MD, Afzali A, Fischer M, et al. Tofacitinib Response in Ulcerative Colitis (TOUR): Early Response After Initiation of Tofacitinib Therapy in a Real-world Setting [published online ahead of print, 2022 Jun 14]. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;izac121.
- 18-LUCACIU LA, Constantine-Cooke N, Plevris N, et al. Real-world experience with tofacitinib in ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211064004. Published 2021 Dec 23.
- 19-MAASER C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144-164. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy113
- 20-MAHID SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; **81**: 1462–71.
- 21-MALIK, T.F.; Aurelio, D.M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. 2021 Jul 29. In: StatPearls [Internet].
- 22-NADPARA N, Reichenbach ZW, Ehrlich AC, Friedenberg F. Current Status of Medical Therapy for Inflammatory Bowel Disease: The Wealth of Medications. *Dig Dis Sci*. 2020;65(10):2769-2779. doi:10.1007/s10620-020-06471-4
- 23-NG, S.C. *et al*. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2018; 390:2769–2778.
- 24-OLIVERA P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. JAK inhibition in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(7):693-703.

- 25-ORHOLM M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V.
Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; **324**: 84–88.
- 26-ORHOLM M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000; **35**: 1075–81.
- 27-ORDÁS I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-1619. doi:10.1016/S0140-6736(12)60150-0
- 28-PANACCIONE, R. et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, v. 146, n. 2, p. 392-400, 2014.
- 29-PARENTE, J.M.L. et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol* 2015; 21:1197 – 1206.
- 30-PORTER CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; **135**: 781–86.
- 31-QUARESMA, A.B.; Kaplan, G.G.; Kotze, P.G. The globalization of inflammatory bowel disease: The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 35, n. 4, p. 259–264, 2020.
- 32-RAINE T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17.
- 33-RUTGEERTS P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis [published correction appears in *N Engl J Med*. 2006 May 18;354(20):2200]. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-2476. doi:10.1056/NEJMoa050516

- 34-SANDBORN WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723-1736.
- 35-SANDBORN WJ, Lawendy N, Danese S, 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):464-478.
- 36-SANDS BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-1214. doi:10.1056/NEJMoa1900750
- 37-SEDANO R, Ma C, Jairath V, Feagan BG. Janus Kinase Inhibitors for the Management of Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2022;18(1):14-27.
- 38-SPINELLI A, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(2):179-189. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab177
- 39-TAXONERA C, Olivares D, Alba C. Real-World Effectiveness and Safety of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review With Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(1):32-40.
- 40-TEIXEIRA FV, Damião AOMC, Kotze PG. TOFACITINIB IN THE MANAGEMENT OF ULCERATIVE COLITIS REFRACTORY TO ANTI-TNF AND ANTI-INTEGRIN THERAPIES. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(2):198-200.
- 41- TSAI L, Ma C, Dulai PS, Prokop LJ, Eisenstein S, Ramamoorthy SL, Feagan BG, Jairath V, Sandborn WJ, Singh S. Contemporary Risk of Surgery in Patients With Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Population-Based

Cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct;19(10):2031-2045.e11. doi: 10.1016/j.cgh.2020.10.039.

42-TURNER D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583.

43-WINTHROP KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. Herpes Zoster and Tofacitinib: Clinical Outcomes and the Risk of Concomitant Therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):1960-1968.