



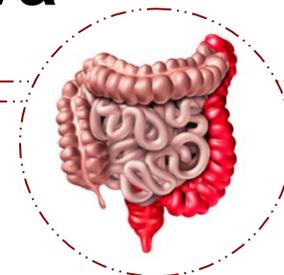
Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



Citrato de Tofacitinibe: uma nova alternativa terapêutica para a retocolite ulcerativa

Luanne Modesto Dantas

João Pessoa – PB
2021



Justificativa

- **Incorporação → indicação → SUS → Junho de 2021**
- **Tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave → resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância aos medicamentos sintéticos convencionais**

Introdução

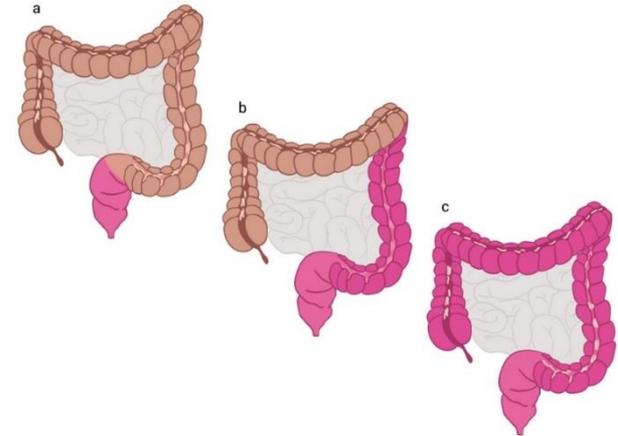
Retocolite Ulcerativa (RCU)

- **Doença idiopática**
- **Inflamações recorrentes → camada mucosa do cólon**
- **Afeta → reto e porções do cólon → Contínua**
- **Sucessiva ou períodos de remissão e recaída**

Introdução

Retocolite Ulcerativa (RCU)

- **Classificação:**
 - Proctite → reto
 - Proctossigmoidite → médio do sigmoide
 - Colite esquerda → colón descendente até o reto
 - Pancolite → flexura esplênica



Introdução

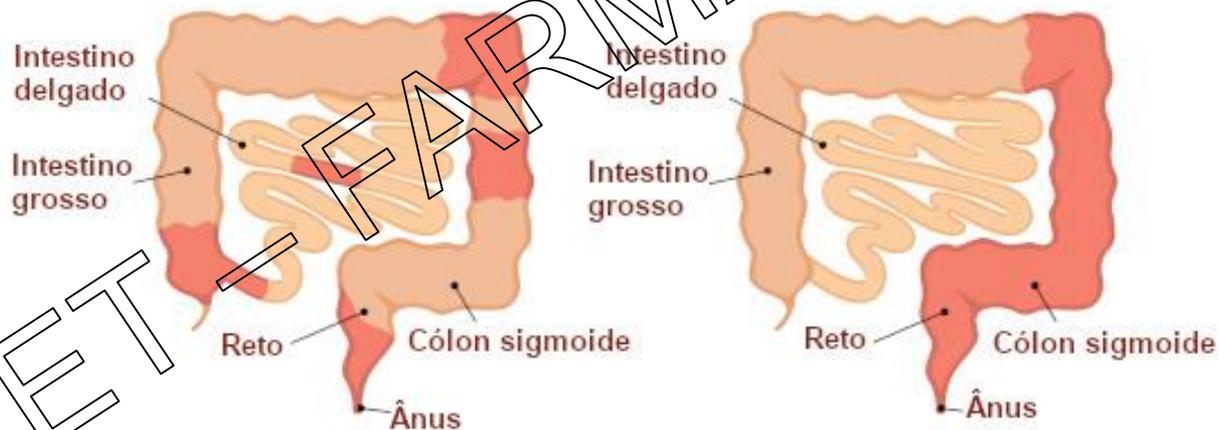
Retocolite Ulcerativa (RCU)

- **Gravidade**
- **Período de remissão: assintomático**
- **RCU leve: evacuação de ≤ 4 vezes/dia com ou sem sangue \rightarrow ausência de qualquer doença sistêmica \rightarrow níveis normais de marcadores inflamatórios;**
- **RCU moderado: evacuações de > 4 vezes/dia \rightarrow sinais de toxicidade sistêmica**
- **RCU grave: evacuação de ≥ 6 vezes/dia \rightarrow fezes sanguinolentas, frequência de pulso de 90bpm \rightarrow temperatura corporal de $37,5^{\circ}\text{C}$ \rightarrow nível de hemoglobina de $<10,5$ g/L \rightarrow VHS de pelo menos 30 mm/hora**

Introdução

- **Doença de Crohn x Retocolite Ulcerativa**

Doença de Crohn Retocolite Ulcerativa



brasilecola.uol.com.br

Histórico



Hipócrates, Aretius de Cappadocia e Soranus de Éfesus → no séculos II d.C → diarreia crônica associada a evacuações sanguinolentas e ulcerações no cólon → características clínicas semelhantes a RCU

Giovanni Battista Morgagni → 1761 → 1º relato de Doença Inflamatória Intestinal → jovem, masculino, com enterocolite granulomatosa fatal.



Samuel Wilks → 1859 → Primeira descrição da RCU → autópsia de uma mulher → longo período de febre e diarreia → comprometimento do cólon e reto → Inflamação ulcerosa → 1875 → “inflamação do intestino grosso ou colite idiopática”

Histórico

1885 → Sir Willian Allchin → distinção entre a RCU e as colites específicas → séc. XIX → terapêutica cirúrgica



history.rcplondon.ac.uk

Sir Arthur Hurst → 1931 → completa descrição das características patológicas e endoscópicas da doença → retossigmoidoscopia



the Lancet.com

Lockhart-Mummery → 1959/1961 → A partir da comparação da Doença de Crohn e da RCU → bases histológicas → patologias distintas



en.wikipedia.org

Epidemiologia



pngwing.com

- **Dados gerais:**
 - **Pico de incidência → 20 a 40 anos → ambos os sexos**
 - **Segundo pico → Idosos (60-80 anos)**
 - **Alta incidência e prevalência → Europa e Estados Unidos, Nova Zelândia, Canadá e Austrália → Locais desenvolvidos e urbanizados**
 - **América Latina → Menor incidência**
 - **Maior possibilidade de desencadear câncer colorretal**

Epidemiologia



pixbay.com

- No Brasil → baixa prevalência e incidência → aumento progressivo
- RCU → 12.187 (53,83%) → 1 a 97 anos de idade → média de 45,5 anos → sendo 9.124 (40,30%) do sexo masculino → 13.514 (59,70%) do sexo feminino.

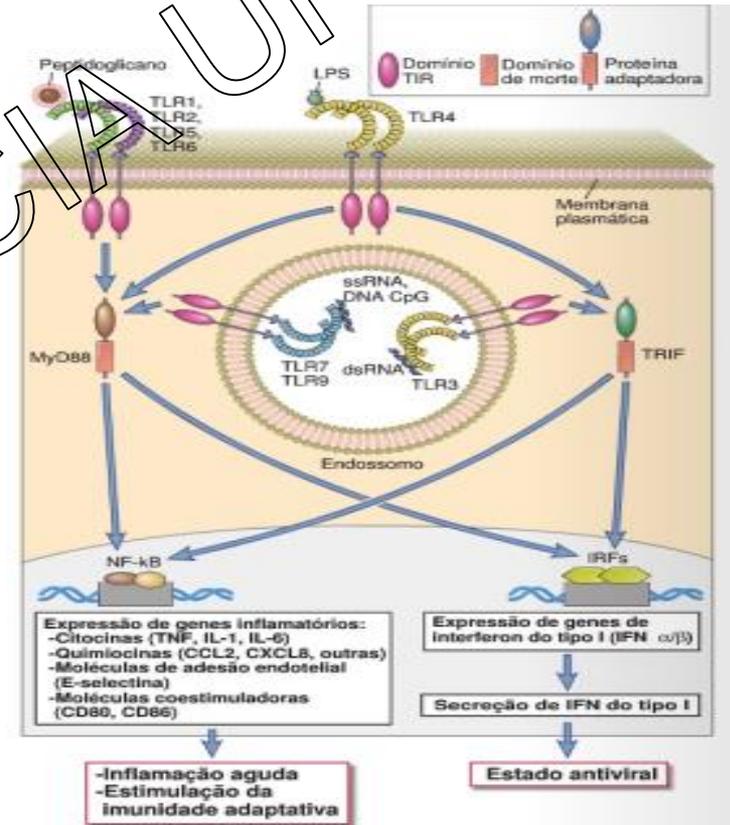
Etiologia

- Doença idiopática → crônica e psicossomática
- Alteração da microbiota → resposta imunológica
- Origem genética
- Fatores ambientais
- Estilo de vida
- Fatores psicológicos → contribuem para o agravamento
- Estresse → fator desencadeador de surtos e ataques



Fisiopatologia

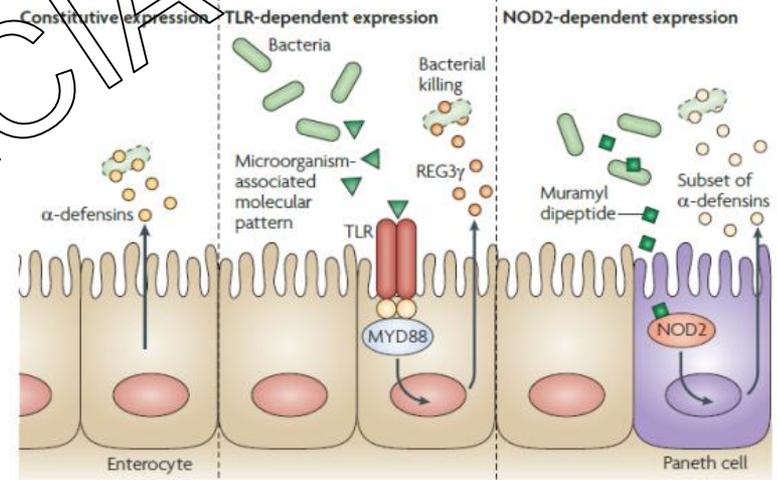
- Alterações na microbiota → reconhecimento (Toll-like receptor) → produtos bacterianos (LPS, ácidos lipoproteicos e flagelinas) → indução da expressão de genes de respostas inflamatórias



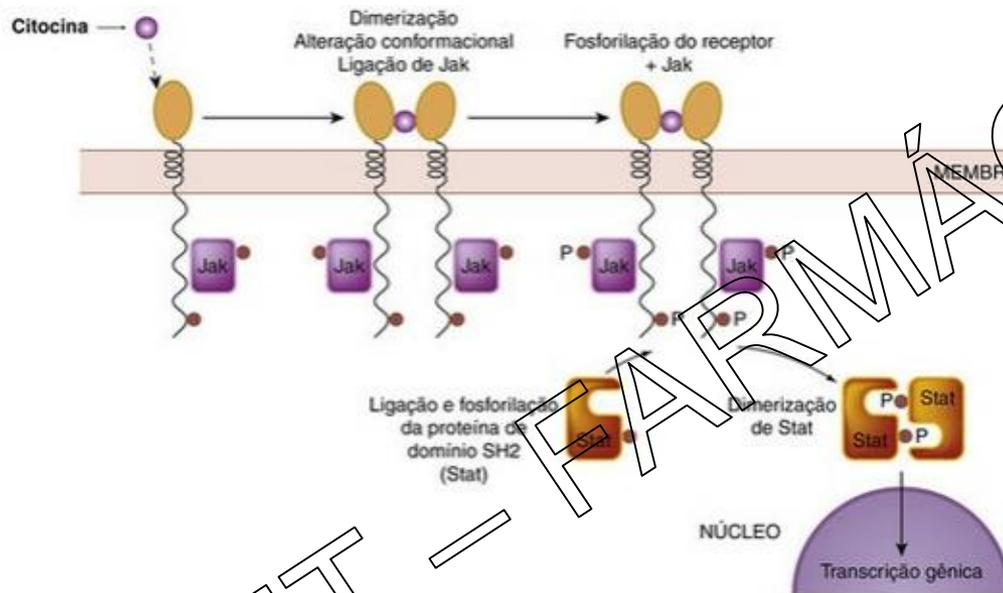
ABBAS, 2012

Fisiopatologia

- Barreira epitelial → defensinas → ação antibacteriana → expressão alterada em DII's → aumento da permeabilidade intestinal
- Receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR- γ) → regulador negativo da inflamação → diminuído em RCU



Fisiopatologia



RANG DALE, 2016

IL-3
Citocinas pró-
inflamatórias → (IL) 1,
2, 6, 7 e FNT (fator de
necrose tumoral)

Manifestações Clínicas

- Manifestações digestivas e extra-digestivas

**Cólicas ou
dores
abdominais**



www.flaticon.com

**Urgência
para defecar**



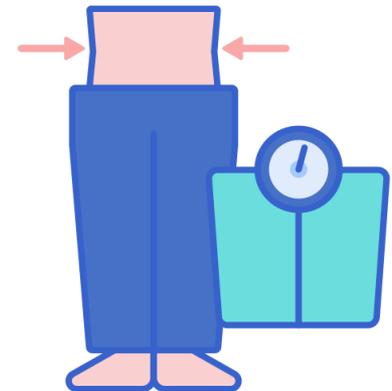
www.flaticon.com

Diarreia



www.flaticon.com

Perda de peso



www.flaticon.com

Diagnóstico

- Diagnóstico clínico e físico → anamnese → sinais e sintomas
- Diagnóstico histopatológico
- Análise endoscópica → retossigmoidoscopia e colonoscopia
- Avaliação radiológica → graves → encurtamento do cólon → haustrações → alterações no relevo mucoso
- Exames laboratoriais → inespecíficos
 - Anemia, leucocitose, plaquetose, hipopotassemia → ↑ progressivo da PCR e VHS → ↑ níveis de calprotectina e lactoferrina fecais

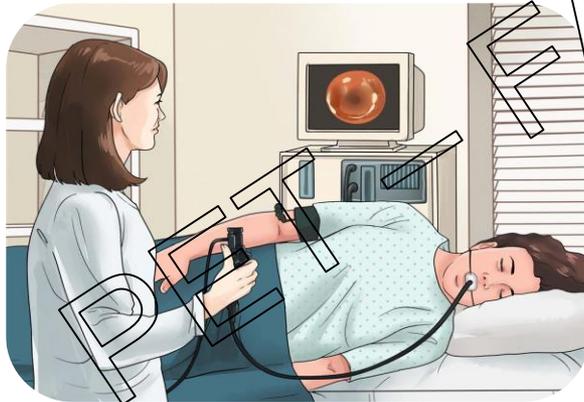
Diagnóstico



clinicaecirurgiacapilar.com.br



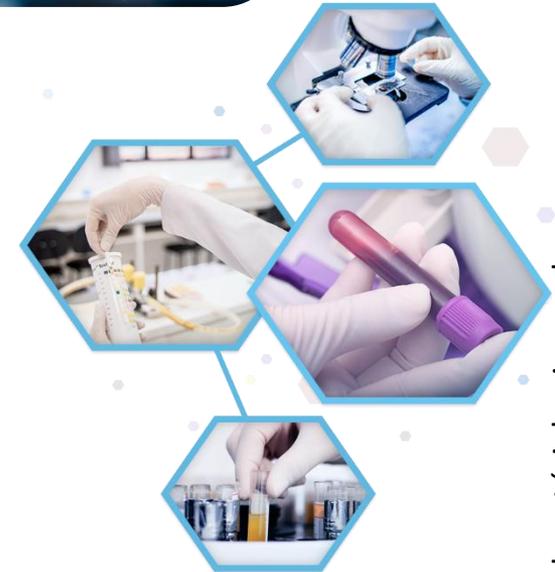
centerlab.com.br



clinicascope.com.br



multimagemclinica.com.br



laboratoriolamic.com.br

Prevenção

- **Mudança do estilo e hábitos de vida**
- **Mudança na alimentação**
- **Acompanhamento psicológico → lidar com o estresse e minimizar as consequências**

Tratamento

- **Aminossalicilatos oral → sulfassalazina e mesalazina → por via retal (mesalazina)**
- **Corticosteróides → hidrocortisona e predinisona**
- **Imunossupressores → azatioprina e ciclosporina**
- **Terapia biológica → vedolizumabe e infliximabe**
- **15% das ocorrências → cirurgia → colectomia**
- **Transplante de Microbiota Fecal (TMF)**
- **Probióticos**

Tratamento

Citrato de Tofacitinibe

- 2014 → Aprovado pela Anvisa
- 2017 → Aplicado para Artrite Reumatóide
- 2021 → Uso incorporado para a Retocolite Ulcerativa
- Indicação → RCU ativa moderada a grave → resposta inadequada ou perda de resposta → corticoesteroides, azatiopina e 6-mercaptopurina



Tratamento

Citrato de Tofacitinibe

- 10mg → via oral → 2x ao dia → indução (8 semanas)
- 5mg → via oral → 2x ao dia → manutenção
- Casos refratários → continuar com 10 mg
- Suspende → após 16 semanas → sem benefício



Tratamento

Citrato de Tofacitinibe

- Apresentação → embalagens de 60 comprimidos com 5mg cada
- Contraindicações → hipersensibilidade a fórmula
- Uso adulto → via oral
- Ação → ↓ resposta inflamatória → ↓ sintomas



Tratamento

Citrato de Tofacitinibe

- **Parâmetros farmacocinéticos**
 - **Rapidamente absorvido**
 - **Biodisponibilidade oral de 74%**
 - **Meia vida curta → 3 horas**
 - **Taxa de ligação à proteínas plasmáticas → 40%**



Tratamento

Citrato de Tofacitinibe

- **Eventos adversos**
 - **Anemia**
 - **Dor abdominal**
 - **Náusea**
 - **Gastrite**
 - **Fadiga → cansaço extremo**
 - **Edema periférico**
 - **Pneumonia**



Tratamento

Citrato de Tofacitinibe

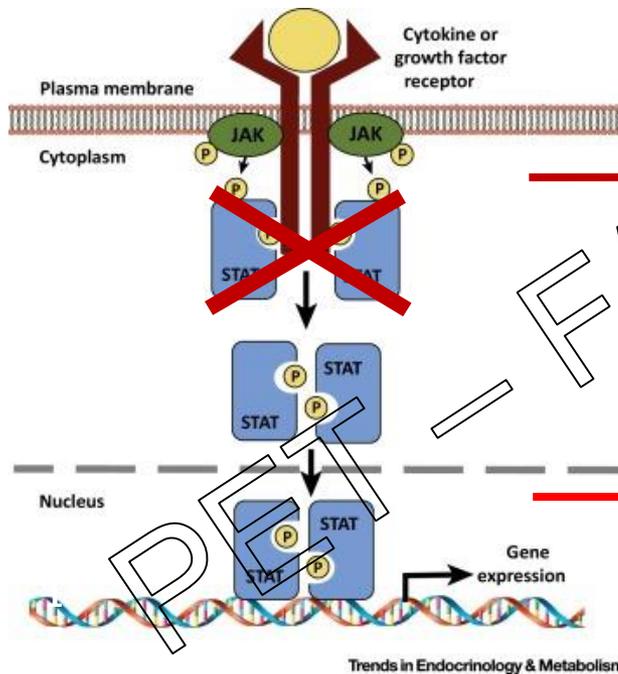
- **Efeito colateral:**
 - **Aumento do colesterol total**
 - **Elevação de enzimas hepáticas**
 - **Aumento dos níveis de creatinina**



Tratamento

Citrato de Tofacitinibe

- Mecanismo de ação → inibição da JAK1, JAK2, JAK3 → Família da tirosina quinase → via da JAK-STAT → citocina (mediador)



Inibição

Impedimento da síntese e liberação de mais citocinas inflamatórias

IL-2, -4,-7,-9, -15, e -21
→ inibição da ativação, proliferação e função de linfócitos

Atenuação de citocinas pró-inflamatórias → IL-6 e Interferon tipo I

Evidências clínicas

Citrato de Tofacitinibe

População	Pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, AZA e 6-MP.
Intervenção (tecnologia)	Citrato de tofacitinibe
Comparação	Infliximabe, vedolizumabe ou placebo
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: resposta clínica e remissão clínica, qualidade de vida relacionada à saúde Segurança: eventos adversos
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizados, revisões sistemáticas com meta-análises e estudos observacionais.

Impacto orçamentário

- Apresentação de preços disponíveis para o citrato de tofacitinibe (Xeljanz® – Pfizer)

Apresentação	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% **	Preço praticado em compras públicas***
5 MG COM VER CT FR PLAS PEAP OPC X 60	R\$ 816,60	R\$ 4.547,38	R\$ 816,60



Cuidado Farmacêutico

- **Análises de exames histopatológico**
- **Análise anatomo-patológica e biópsia**
- **Análise laboratorial dos parâmetros sanguíneos**
- **Encaminhamento para um especialista → mapear os casos**
- **Adesão da farmacoterapia → prevenir reincidência**



Considerações Finais

- **A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória crônica persistente, de origem idiopática**
- **Acomete pessoas de ambos os sexos → jovens**
- **Se confunde com outras doenças inflamatórias intestinais (DII's) → diagnóstico e manejo de farmacoterapia difícil**
- **Citrato de Tofacitinibe → complementar a terapia**
- **Farmacêutico → farmacovigilância, diagnóstico, adesão e mapeamento de casos**



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Ciências Farmacêuticas
Programa de Educação Tutorial (PET-Farmácia)
Tutora: Profa. Dra. Leônia Maria Batista



Citrato de Tofacitinibe: uma nova alternativa terapêutica para a retocolite ulcerativa

Luanne Modesto Dantas

João Pessoa – PB
2021

