



## **Dossiê de Evidências Clínicas**

Medicamentos Biológicos para o Tratamento de Pacientes Adultos  
com Retocolite Ulcerativa Moderada a Grave

Desenvolvido por: Janssen-Cilag Farmacêutica

Submetido para: Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)

Submetido em: 02 de Maio de 2019

## SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO .....	6
1. CONDIÇÃO CLÍNICA .....	9
1.1 Epidemiologia .....	9
1.2 Etiologia e Fisiopatologia .....	11
1.3 História Natural da Doença .....	13
1.4 Carga da Doença .....	16
2. PADRÕES DE TRATAMENTO DA DOENÇA .....	21
3. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS .....	26
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA .....	27
5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	30
5.1 Revisão Sistemática da Literatura .....	30
5.2 Evidências Adicionais .....	60
5.3 Discussão das Evidências Clínicas .....	64
6 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS .....	66
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	67
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	69
ANEXO 1 .....	82
ANEXO 2 .....	83
ANEXO 3 .....	85
ANEXO 4 .....	89

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da gravidade da RCU de acordo com o índice de Montreal...	14
Tabela 2. Carga da retocolite ulcerativa para pacientes com doença ativa .....	17
Tabela 3. Escores dos domínios de SF-36 em 103 pacientes com DII .....	18
Tabela 4. Recomendações da ECCO, ACG e GEDIIB referentes ao uso de biológicos para RCU.....	24
Tabela 5. Esquema posológico dos medicamentos biológicos aprovados para o tratamento da RCU no Brasil .....	27
Tabela 6. Questão de pesquisa estruturada no formato PICO. ....	30
Tabela 7. Bases de dados para a busca de evidências científicas.....	31
<b>Tabela 8. Estratégia de busca para a metodologia descrita na revisão sistemática. ....</b>	<b>32</b>
<b>Tabela 9. Estudos selecionados para análise qualitativa.....</b>	<b>36</b>
<b>Tabela 10. Comparações por pares e metanálise em rede para indução da cicatrização da mucosa na RCU. ....</b>	<b>55</b>
Tabela 11. Escore AMSTAR das revisões sistemáticas incluídas. ....	60
Tabela 12. Recomendações das agências de ATS sobre a incorporação de medicamentos biológicos no tratamento da RCU .....	66
Tabela 13. Índice de atividade inflamatória de RCU de acordo com os critérios de Truelove e Witts.....	82
Tabela 14. Índice de gravidade da RCU de acordo com o escore da clínica Mayo .....	82
<b>Tabela 15. Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.....</b>	<b>83</b>
Tabela 16. Terapias concomitantes. ....	89

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição geográfica da incidência de RCU por 100 mil pessoas-ano.....	9
Figura 2. Distribuição geográfica da prevalência de RCU por 100 mil habitantes .....	9
Figura 3. Classificação dos fenótipos da RCU .....	14
Figura 4. Introdução dos medicamentos biológicos no algoritmo de tratamento de RCU moderada a grave, baseado nas recomendações atuais .....	23
Figura 5. Fluxo de Identificação e Seleção de Estudos.....	35
Figura 6. Resposta clínica 6 a 8 semanas. ....	43
Figura 7. Cicatrização da mucosa 6 a 8 semanas.....	43
Figura 8. Remissão clínica 48 a 54 semanas.....	44
Figura 9. Cicatrização da mucosa 48-54 semanas .....	44
Figura 10. Remissão clínica sustentada.....	44
Figura 11. Taxa de infecções.....	45
Figura 12. Eventos adversos graves.....	45
Figura 13. Resultados da metanálise em rede da variação na diferença média no escore IBDQ na fase de indução. ....	47
Figura 14. Resultados da metanálise em rede da variação na diferença média no escore PCS SF-36 na fase de indução. ....	48
Figura 15. Resultados da metanálise em rede da variação na diferença média no escore MCS SF-36 na fase de indução.....	48
Figura 16. Resultados da metanálise em rede da variação na diferença média no escore EQ-EVA na fase de indução.....	49
Figura 17. Resultados da metanálise em rede da variação na diferença média no escore IBDQ na fase de manutenção. ....	50
Figura 18. Proporções de hospitalizações de biológicos vs. placebo. ....	51
Figura 19. Proporções de cirurgias de biológicos vs. placebo.....	51
<b>Figura 20. Eficácia dos biológicos no desfecho de cicatrização da mucosa em comparação ao placebo. (a) estudos de indução. (b) estudos de manutenção. ..</b>	<b>54</b>
Figura 21. Metanálise em rede para indução da cicatrização da mucosa na RCU.....	54
Figura 22. <i>Forest plot</i> de todos os estudos que reportaram resposta de tratamento em curto prazo.....	57
Figura 23. <i>Forest plot</i> de todos os estudos que reportaram taxa de colectomia em 12 meses.....	58
Figura 24. Média ponderada das taxas de colectomia (% de pacientes) para RCU ao longo do tempo (todos os estudos).....	62
Figura 25. Média ponderada das taxas de colectomia (% de pacientes) para RCU ao longo do tempo para sete estudos que comparam tratamento com infliximabe ou ciclosporina.....	63

Figura 26. Média ponderada das taxas de colectomia (% de pacientes) ao longo do tempo para estudos com pacientes com RCU grave ou moderada a grave que relatam estes dados em quatro períodos..... 64

## RESUMO EXECUTIVO

**CONDIÇÃO CLÍNICA:** As doenças inflamatórias intestinais (DII) são um grupo de desordens crônicas, recorrentes, de natureza autoimune, representadas principalmente pela doença de Crohn (DC) e pela retocolite ulcerativa (RCU). A RCU possui sintomas incômodos como diarreia muco-sanguinolenta, acompanhada de cólicas intestinais e urgência evacuatória. Além disso, 20%-40% dos pacientes cursam com manifestações extra-intestinais, que afetam a pele, articulações, olhos, fígado e trato biliar.

Desta forma, a RCU é uma doença que afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes a tal ponto que 79,3% destes relatam que a doença os impede de levar uma vida normal e induz a problemas psicológicos importantes como ansiedade e depressão em até 50% dos casos. Além disso, a RCU impõe uma carga econômica considerável, sendo as hospitalizações um dos recursos que mais contribuem para o alto custo da doença.

A introdução dos biológicos no algoritmo de tratamento da RCU elevou os custos com medicamentos. Entretanto, por serem terapias mais efetivas, as evidências demonstram que os biológicos podem proporcionar uma economia de outros recursos em saúde, como colectomia e hospitalização e consequente redução de custos associados a estes.

**PADRÕES DE TRATAMENTO DA DOENÇA:** As opções convencionais de tratamento para RCU moderada a grave incluem aminossalicilatos orais ou tópicos, imunomoduladores e corticosteroides (1). Os aminossalicilatos são representados pela sulfassalazina e ácido 5 aminossalicílico (5-ASA ou mesalazina). Os imunossupressores são constituídos por medicamentos como as tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP)), metotrexato e ciclosporina. Em relação aos corticosteróides, as opções incluem prednisona e hidrocortisona.

Os medicamentos biológicos modificaram o paradigma de tratamento da RCU e são recomendados por importantes diretrizes internacionais como a *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) e a *American College of Gastroenterology* (ACG), assim como pela diretriz nacional elaborada pelo Grupo de Estudo de Doenças Inflamatórias Intestinais do Brasil (GEDIIB).

**NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS:** Os pacientes brasileiros com RCU atualmente encontram-se desassistidos em relação ao tratamento adequado da doença, preconizado pelas sociedades de especialidades médicas. Embora os casos mais leves de RCU possam ser adequadamente controlados com terapias tradicionais como 5-

ASA, mesalazina, e corticoides e imunomoduladores, os pacientes com a doença moderada a grave sofrem com a falta dos medicamentos biológicos, ficando expostos a uma modalidade de terapia menos efetiva e associada a maiores taxas de eventos adversos.

O único tratamento supostamente curativo para a apresentação intestinal da RCU atualmente disponível é a colectomia total. Esse fato tem sido equivocadamente associado à cura da RCU e contribuiu para que durante muito tempo a sociedade e mesmo a comunidade científica tenham atribuído um grau de complexidade menor para a RCU quando comparada à DC. Entretanto, os pacientes com RCU podem desenvolver apresentações extra-intestinais e estão expostos a taxas não desprezíveis de complicações pós-operatórias quando seguem essa linha de tratamento mutilante.

Desta forma, os pacientes com RCU moderada a grave atendidos na saúde suplementar ainda carecem de terapias efetivas, que proporcionem uma melhor qualidade de vida e que possuam um perfil de toxicidade favorável.

**DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA:** Neste dossiê é proposta a incorporação de um novo procedimento no rol da Agência Nacional de Saúde (ANS), referente à terapia biológica endovenosa ou subcutânea (infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe) para o tratamento de adultos com RCU moderada a grave. Atualmente os medicamentos biológicos com indicação para o tratamento de RCU são infliximabe, adalimumabe, golimumabe (anticorpos monoclonais que se ligam às formas solúvel e transmembrana de TNF- $\alpha$ , inibindo-a) e vedolizumabe (anticorpo monoclonal que se liga especificamente à integrina  $\alpha 4\beta 7$ , inibindo a adesão dos linfócitos à MAdCAM-1).

**EVIDÊNCIAS CLÍNICAS:** Uma revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança dos biológicos em comparação com medicamentos convencionais no tratamento de pacientes adultos com RCU moderada a grave. Estudos que estabeleceram comparações com placebo também foram considerados, pois nestes estudos uma parte considerável dos pacientes desse braço estavam sob terapia convencional concomitante. Nestes estudos, todos os medicamentos biológicos (infliximabe, golimumabe, adalimumabe e vedolizumabe) foram superiores ao placebo para indução de resposta clínica, remissão, manutenção da remissão e cicatrização da mucosa. Adicionalmente, os biológicos anti-TNF foram associados com uma redução estatisticamente significativa em relação aos desfechos de hospitalização e cirurgia em pacientes com RCU moderada a grave. Também foi observado que o tratamento de

indução e manutenção com biológicos proporcionou melhora a qualidade de vida de pacientes com RCU moderada a grave em comparação com o placebo.

**CONSIDERAÇÕES FINAIS:** As evidências apresentadas nesse dossiê apontam ao impacto na qualidade de vida e a carga econômica que uma doença autoimune, de caráter sistêmico e crônico, como a RCU pode gerar e como as opções terapêuticas para os pacientes com doença moderada a grave estão desatualizadas no rol da ANS. A revisão sistemática realizada demonstrou benefício clínico dos medicamentos biológicos em importantes desfechos como remissão e resposta clínica em curto e longo prazo, cicatrização da mucosa, redução da taxa de colectomia e maior qualidade de vida, com um perfil de segurança tolerável. Desta forma, a incorporação dos medicamentos biológicos representa um avanço relevante não só para a conduta clínica dos pacientes com RCU moderada a grave como também para a sustentabilidade do sistema de saúde.



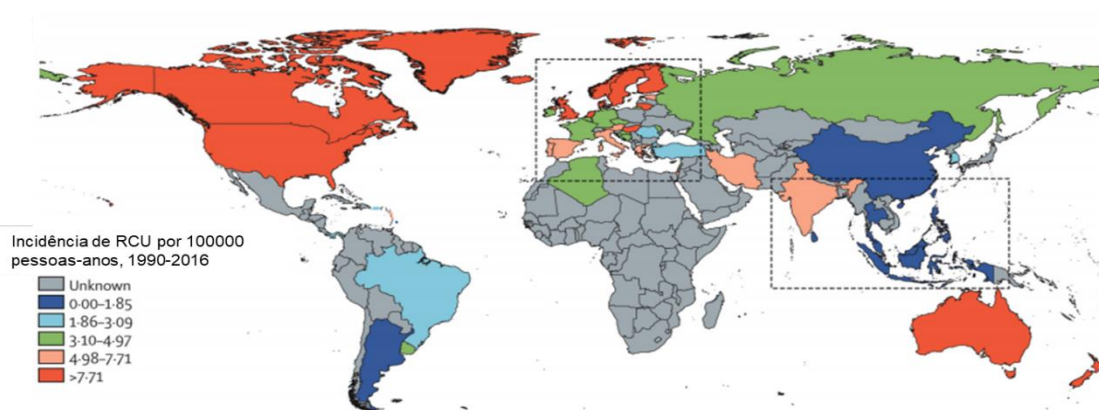
## 1. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 1.1 Epidemiologia

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são um grupo de desordens crônicas, recorrentes, de patogênese complexa, representadas principalmente pela doença de Crohn (DC) e pela retocolite ulcerativa (RCU) (2,3). A RCU acomete a mucosa do cólon e reto, enquanto a DC pode ocorrer em qualquer parte do tubo digestivo, da boca ao ânus, com predileção pela região ileal ou ileocecal (4).

Historicamente, as DII têm maior distribuição em regiões com maior desenvolvimento econômico, cuja população predominante tem características fenotípicas caucasianas (5). Uma revisão sistemática realizada por Ng e cols. (2017) encontrou que as regiões da América do Norte e Norte Europeu apresentaram as maiores incidências de RCU, chegando até 23,14 e 57,9 por 100 mil pessoas-ano, respectivamente, e prevalências de até 286,3 e 505,0 por 100 mil habitantes, respectivamente (6). As figuras Figura 1 e Figura 2 ilustram as distribuições da doença nas regiões geográficas (6).

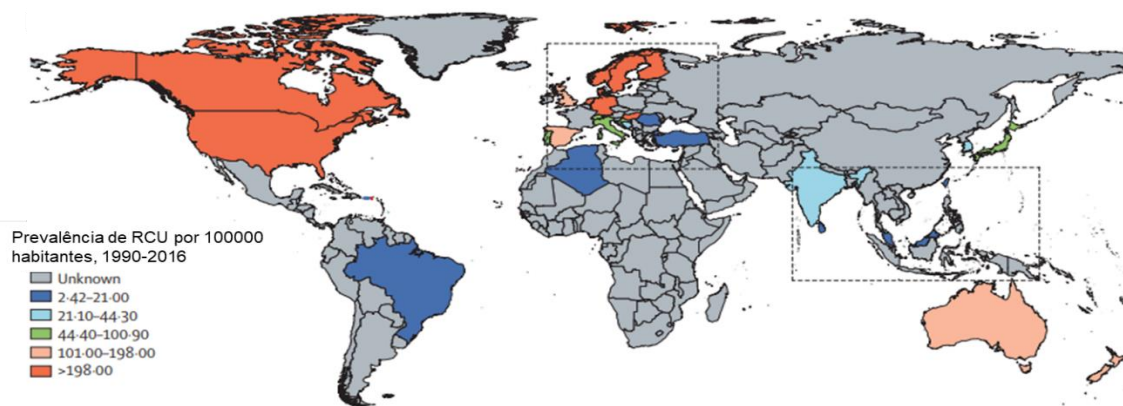
**Figura 1. Distribuição geográfica da incidência de RCU por 100 mil pessoas-ano**



RCU: Retocolite Ulcerativa

Fonte: Ng et al. 2017 (6)

**Figura 2. Distribuição geográfica da prevalência de RCU por 100 mil habitantes**



RCU: Retocolite ulcerativa

Fonte: Ng et al. 2017 (6)

Nos últimos anos, porém, observaram-se mudanças na clássica distribuição geográfica da RCU, com taxas crescentes de incidência e prevalência em regiões tradicionalmente de pouca incidência como a Ásia, América do Sul e leste Europeu, sendo cada vez mais considerada como uma doença global emergente (6).

No Brasil, os dados de incidência e prevalência de RCU são limitados, pois as DI não são de notificação obrigatória e há falta de padronização dos critérios diagnósticos, o que prejudica os registros dos dados (7). A revisão de Ng e cols. (2017) encontrou uma incidência de RCU de 0,19 a 6,76 por 100 mil pessoas-ano no Brasil e prevalência de 4,7 por 100 mil habitantes, sendo considerado um país com baixa ocorrência da doença (Figura 1). Entretanto, a incidência vem crescendo de forma pronunciada no país, com uma variação percentual anual de 14,9% (Intervalo de Confiança [IC] 95% 10,4 a 19,6) entre 1988 e 2012 (6).

Mais recentemente, um estudo conduzido por Gasparini e cols. (2018), realizado no estado de São Paulo, encontrou uma taxa média de incidência anual de DI de 13,31 casos novos por 100 mil habitantes. Esses resultados são comparáveis a países europeus, como Israel (13,2 casos novos por 100 mil habitantes-ano), Portugal (11,1 casos novos por 100 mil habitantes-ano), República Tcheca (12,2 casos novos por 100 mil habitantes-ano) e Irlanda (13,2 casos novos por 100 mil habitantes-ano) (8). Nesse estudo, a taxa de incidência da RCU foi de 7,16 casos novos por 100 mil habitantes-ano e a prevalência foi de 28,3 casos por 100 mil habitantes (8).

As DI são doenças que acometem predominantemente pessoas jovens, embora possa se iniciar em todas as faixas etárias. Na RCU há um pico de incidência na segunda a quarta décadas de vida, podendo haver um segundo pico na sexta e sétima

décadas (9). Em relação à gravidade, estima-se que aproximadamente 40% dos pacientes possuam doença moderada a grave (10).

Em relação à distribuição por gênero, de modo geral, há uma equalização no acometimento das DII entre homens e mulheres (9). Entretanto, no estudo brasileiro realizado no estado de São Paulo com 22.638 pacientes com DII ocorreu um predomínio da população do sexo feminino (61,1%) (8). O mesmo foi observado na coorte de pacientes com DII no Piauí (56,7%) (11) e do Mato Grosso (56,8%) (12).

## 1.2 Etiologia e Fisiopatologia

A DII ainda possui etiologia desconhecida. O conjunto de informações atuais sugere que, em indivíduos geneticamente susceptíveis, vários fatores ambientais e alteração na composição da microbiota intestinal comensal podem representar os gatilhos responsáveis por distúrbios nas respostas imunológicas inatas e adaptativas do trato gastrointestinal, que levam ao desencadeamento dessas doenças (5).

### 1.2.1 Fatores Imunológicos

Em condições normais, há um equilíbrio delicado no sistema imunológico do cólon. Na RCU, vários estudos indicam um desequilíbrio em que os antígenos luminais, incluindo a microbiota comensal, obtêm acesso ao tecido mucoso subjacente por meio de uma barreira intestinal permeável. As células imunes subepiteliais inatas e adaptativas respondem a estes antígenos e desencadeiam uma resposta inflamatória anormal. Isso leva à diferenciação e ativação de diferentes células do sistema imunológico, como células T, macrófagos e mastócitos (13).

Neste processo a transcrição de genes pró-inflamatórios é estimulada, levando ao aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), interleucina (IL) -1 $\beta$ , IL-6, IL-12 e IL-23. Antígenos processados são apresentados a células T-*helper* (Th) por meio de receptores de células T (TCRs), facilitando uma resposta imune adaptativa, enquanto células T *natural killers* (NKT) produzem IL, interrompendo ainda mais a barreira epitelial. Além disso, o recrutamento de leucócitos aumenta através de mecanismos como a regulação positiva de quimiocinas pró-inflamatórias (CXCL) e a ligação de células T integritas ( $\alpha$ 4 $\beta$ 7) a células endoteliais do cólon via molécula de adesão celular dirigida à mucosa (MAdCAM-1) (14).

Dessa forma, qualquer tratamento que seja capaz de inibir a ativação desses mecanismos imunológicos provavelmente levará a uma melhora nos sintomas dos pacientes e a uma diminuição na atividade inflamatória.

### 1.2.2 Fatores genéticos

Alguns fatores genéticos desempenham um papel importante em relação à probabilidade de ocorrência da RCU, como consequência, o histórico familiar de DII é um dos fatores de risco mais bem estabelecidos. Estima-se que de 8% a 14% dos pacientes com RCU tenham história familiar de DII e os parentes de primeiro grau têm quatro vezes mais risco de desenvolver a doença (2).

Em todo o genoma estudos de associação identificaram 200 loci de susceptibilidade para doença intestinal inflamatória até o momento, com a maioria dos genes contribuindo tanto para a RCU quanto para os fenótipos da DC (2,15,16). No entanto, os fatores genéticos explicam apenas 7,5% da variância da doença e têm pouca capacidade preditiva para o fenótipo (2,16).

### 1.2.3 Fatores Ambientais

Vários fatores ambientais estão relacionados à variabilidade geográfica da RCU. As diferenças na dieta podem interferir na flora intestinal, como também as melhorias de saneamento básico proporcionam diminuição de exposição a antígenos intestinais na infância, podendo resultar em resposta imunológica inadequada em idade mais avançada (2,17). Outros fatores de risco discutidos na literatura são os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, estresse psicológicos e infecção por *Salmonella* ou *Campylobacter* (2,14,17).

Em relação aos fatores de proteção, o efeito do tabagismo é um dos achados mais intrigantes para RCU. Uma metanálise mostrou que o tabagismo é protetor contra esta doença em comparação com o não-tabagismo (*Odds ratio* [OR] 0,58, IC95% 0,45-0,75) (18). A nicotina é provavelmente o principal ingrediente ativo nessa associação, mas os mecanismos permanecem desconhecidos (2,14,17). Outros fatores de proteção descritos são apendicectomia e amamentação (14).

## 1.3 História Natural da Doença

### 1.3.1 Apresentação clínica, Diagnóstico e Classificações

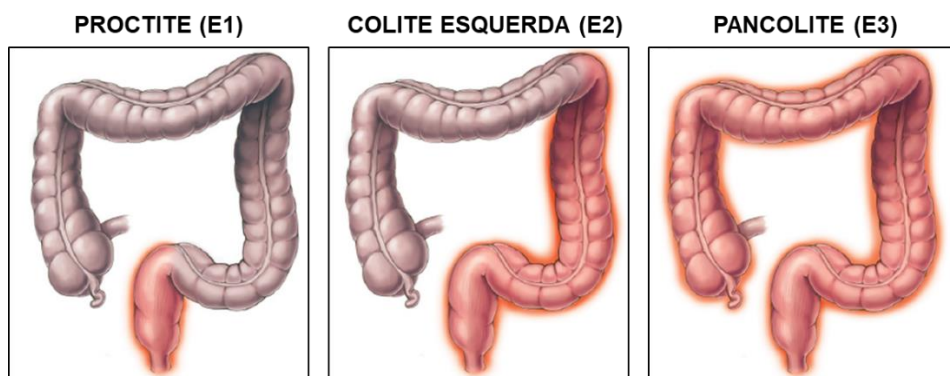
Apesar das manifestações clínicas da RCU variarem em função da extensão da doença, de forma geral, as características mais comuns são diarreia muco-sanguinolenta, acompanhada de cólicas intestinais, urgência evacuatória e tenesmo. Sintomas sistêmicos como febre, inapetência, astenia e emagrecimento também podem estar presentes (8).

O diagnóstico de RCU é feito com base na avaliação clínica e na combinação de achados endoscópicos, histológicos, radiológicos e/ou investigação bioquímica. A confirmação diagnóstica da doença é realizada por exames endoscópicos como a colonoscopia e a retossigmoidoscopia, podendo incluir a realização de biópsias de reto e cólon e análise anatomo-patológica dos espécimes, quando necessário (8). As principais características endoscópicas são a perda do padrão vascular submucoso, eritema, granulosidade, friabilidade, erosões, ulcerações e sangramento espontâneo (8). Em 95% das vezes, o reto é comprometido pelo processo inflamatório; por outro lado, raramente o íleo terminal é afetado (5%). Outro achado endoscópico frequente é o gradiente de inflamação, no qual se observa um envolvimento mais intenso no reto e um envolvimento mais leve nos segmentos proximais (19).

Alguns exames laboratoriais são úteis para complementar o diagnóstico e acompanhar o tratamento, sendo os mais relevantes a proteína C-reativa (PCR), a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a calprotectina fecal (19).

Fatores como a extensão da inflamação, gravidade da doença e presença ou não de complicações extra-intestinais são importantes preditores do prognóstico da RCU. A classificação de Montreal tem sido a forma mais amplamente utilizada de se classificar a extensão da inflamação, podendo ser categorizada como proctite, quando está limitada ao reto (E1), colite esquerda, quando estende-se para os segmentos colônicos proximais (E2) e pancolite, quando ultrapassa a flexura esplênica (E3) (2,8) (Figura 3).

**Figura 3. Classificação dos fenótipos da RCU**



Fonte: Ungaro et al. (2016) (2)

Algumas evidências indicam que na apresentação, 30 a 60% dos pacientes com colite ulcerativa têm proctite, 16-45% têm colite do lado esquerdo e 14-35% têm pancolite (2). Entretanto, em um estudo conduzido por Mendes e cols. (2016) com 101 pacientes brasileiros, aproximadamente 14% tinham proctite, 42% colite esquerda e 40% pancolite (20).

Pacientes com doença mais grave tendem a ter formas mais extensas (pancolite) do que aqueles com doença menos grave (2,14). Além disso, o risco de progressão proximal das apresentações iniciais (isto é, da proctite para colite esquerda ou pancolite ou da colite esquerda para pancolite) é descrito como 10-20% em cinco anos e de 30% em 10 anos (21).

O processo inflamatório da RCU possui evolução recidivante e remitente (2,3). Quando os sintomas estão ativos, ocorre a chamada crise aguda da doença (22). Na maioria dos pacientes uma crise aguda se estabelece por um período, em seguida o paciente entra em remissão, onde os sintomas são poucos ou inexistentes e depois a crise aguda volta a ocorrer (recidiva). Entretanto, alguns pacientes podem apresentar doença ativa contínua (2). A atividade da doença pode ser avaliada através da classificação de Montreal (Tabela 1). Existem outras ferramentas também utilizadas para a classificação da gravidade como a de Truelove-witts, a do Colégio Americano de Gastroenterologia e a *Mayo score* (23) descritas no ANEXO 1.

**Tabela 1. Classificação da gravidade da RCU de acordo com o índice de Montreal**

Gravidade	Definição
<b>S0 – Remissão clínica</b>	Assintomático
<b>S1 – RCU leve</b>	Até 4 evacuações ao dia (com ou sem sangue), ausência de comprometimento sistêmico e provas de atividades anti-inflamatórias normais



<b>S2 – RCU moderada</b>	Mais de 4 evacuações ao dia, mas com mínimos sinais de toxicidade sistêmica
<b>S3 – RCU intensa</b>	Mais de 6 evacuações ao dia, com sangue, frequência cardíaca de 90 bpm, temperatura corporal $\geq 37,5$ °C, hemoglobina $< 10,5$ g/100 ml e VHS $\geq 30$ mm/h

RCU: retocolite ulcerativa, VHS: velocidade de hemossedimentação

Fonte: Adaptado de Monstad et al., 2014 (23)

O termo “doença fulminante” não foi adotado na classificação de Montreal. Entretanto, alguns autores o utilizam para classificar pacientes que manifestam mais de 10 evacuações diárias e sinais de toxicidade sistêmica, como distensão abdominal, necessidade de transfusão sanguínea e dilatação colônica observada em exames de imagens.

Dados da literatura internacional apontam que apenas 10% dos pacientes possuem doença grave no momento do diagnóstico. Em um estudo de base populacional, 580 (50%) dos 1161 pacientes permaneceram em remissão clínica ou com sintomas leves após 10 anos de acompanhamento; em quase 661 (57%) dos pacientes, a doença seguiu um curso intermitente crônico; e 209 (18%) tinham atividade contínua crônica. Os autores também encontraram que fatores como um curto período (2 anos) desde o diagnóstico até a primeira crise, presença de febre ou perda de peso ao diagnóstico e doença ativa no ano anterior podem aumentar o risco de recidiva da doença (14). No estudo brasileiro conduzido por Mendes e cols. (2016) as porcentagens de recaídas foram de 23,8% no primeiro ano, 50,7% no terceiro ano, 35,7% no quinto ano e 27,5% no décimo ano (20).

Por fim, algumas evidências também demonstram que 10% dos pacientes inicialmente classificados como RCU podem eventualmente ter seu diagnóstico modificado para DC no decorrer do acompanhamento, devido ao fato de haver similaridade na apresentação inicial das DII (2)

### 1.3.2 Manifestações Extra-intestinais

As DII podem cursar com manifestações extra-intestinais. Os órgãos mais afetados incluem a pele, articulações, olhos, fígado e trato biliar. A frequência dessas manifestações na RCU varia de 20% a 40%. Nos estudo de Mendes e cols. (2016), 27,9% apresentaram manifestações extra-intestinais (11).

As manifestações articulares mais comuns podem ser periféricas ou axiais, desde artralgia até artrite. As artropatias axiais mais frequente são a sacroileíte e a

espondilite anquilosante (22). Estas manifestam-se por dor e rigidez na coluna lombar de início insidioso e persistente (22). A espondilite anquilosante geralmente progride para um quadro de perda da mobilidade da coluna vertebral, com restrições de flexão, extensão da coluna lombar e expansão do tórax. Além disso, está associada a manifestações extrarticulares como uveíte, insuficiência aórtica, fibrose pulmonar e nefropatia (24).

Quanto às manifestação dermatológicas, o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso podem aparecer de forma agressiva. O eritema nodoso normalmente apresenta-se com nódulos subcutâneos vermelhos, duros, redondos ou ovais, simétricos, dolorosos, localizados mais frequentemente nos membros inferiores. O pioderma gangrenoso é uma doença inflamatória crônica que se caracteriza pelo desenvolvimento de uma úlcera dolorosa e profunda com bordas mal delimitadas (22).

As complicações oculares ocorrem em cerca de 3% dos pacientes com DII, principalmente na RCU. As manifestações oculares mais frequentes são a conjuntivite, a uveíte e a episclerite. Quanto às manifestações hepáticas, as mais comuns são a esteatose, pericolangite, cirrose e hepatite crônica aguda, além de complicações no trato biliar, como colangite esclerosante primária (22).

Os pacientes com DII também possuem um risco maior de desenvolver câncer colorretal (CRC), câncer do intestino delgado e alguns cânceres extra-intestinais em comparação com a população em geral (25). Uma metanálise encontrou que o risco de CRC é aumentado em 2,4 vezes para pacientes com RCU e que uma média de 1,6% dos pacientes com RCU foram diagnosticados com CRC durante 14 anos de acompanhamento (26). Alguns estudos de coorte conduzidos na Ásia, Europa e Estados Unidos, demonstraram que os pacientes com DII que evoluíram com CRC foram aqueles mais jovens, do sexo masculino e com colite extensa, tendo um pior prognóstico relacionado ao câncer (27–29).

## **1.4 Carga da Doença**

### **1.4.1 Carga Humanística**

Pacientes com RCU podem experimentar uma série de respostas emocionais às crises agudas inesperadas, que podem ser dolorosas, inconvenientes e constrangedoras. Tais características prejudicam a vida dos pacientes a tal ponto que 79,3% relatam que a doença os impede de levar uma vida normal (30).



Algumas evidências relatam a ocorrência de ansiedade em 19% dos pacientes com RCU e depressão em 21% (31). Entretanto, no Brasil, Falcão e cols. (2016) relataram a ocorrência de depressão em 37,7% dos pacientes com RCU (32). Mais recentemente Calixto e cols. (2018) encontram uma proporção ainda maior em uma coorte brasileira de RCU: 61% de depressão e 56% de ansiedade (33). Esses dados estão consistentes com os resultados de Dallaqua (2015), que demonstraram que dentre os pacientes brasileiros estudados, portadores de RCU, 45,7% possuíam ansiedade e 50% depressão. O estudo também identificou que 43,6% dos pacientes percebiam sua doença como ameaça (34).

Consequentemente as repercussões físicas e psicológicas da RCU afetam negativamente a qualidade de vida dos pacientes. Uma revisão sistemática conduzida por Yaras e cols. (2018) buscou avaliar a carga imposta pela RCU na capacidade funcional e bem-estar dos pacientes (35). Os estudos incluídos avaliaram a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) pelo instrumento *36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36). Os resultados mostraram que a QVRS dos pacientes com doença ativa é significativamente afetada pela doença na maioria dos domínios do SF-36 como o componente físico, dor corporal, percepção geral de saúde, vitalidade, função social, assim como nos escores gerais físicos e mentais (Tabela 2) (35).

**Tabela 2. Carga da retocolite ulcerativa para pacientes com doença ativa**

Estudo	N RCU	N Ref	PCS	MCS	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
<b>Ansari 2008</b>	45	Amostra controle (100)	4,1	6,1	6,1	-0,4	3,1	10,7	8,2	4,5	-0,4	10,2
<b>Bernklev 2005</b>	348	PG Noruega (2.323)	2,2	1,9	0,2	2,4	2,2	5,1	2	1,5	2,8	0,9
<b>Hjortswang 2003</b>	68	PG Suécia (8.930)	2,3	6,9	-0,8	3,5	3,9	8,4	5,6	6,9	5,1	4,6
<b>Muir 2001</b>	20	PG EUA (1.982)	12,7	8,6	10,6	12,7	9,3	14,4	13,9	13,1	7,3	7,8
<b>Therkelsen 2006</b>	50	PG Noruega (2.323)	5,8	8,7	1,1	7,3	7,5	11,4	10,3	8,9	5,6	7,2
<b>Diferença de médias</b>			5,4	6,4	3,4	5,1	5,2	10,0	8,0	7,0	4,0	6,1
<b>Diferença de médias ponderadas: amostra RCU*</b>			3,1	3,8	1,0	3,1	3,3	6,9	4,2	3,6	3,2	3,0

<b>Diferenças de médias ponderadas: amostra total**</b>	<b>4,1</b>	<b>6,5</b>	<b>1,1</b>	<b>5,0</b>	<b>2,8</b>	<b>9,0</b>	<b>6,7</b>	<b>7,0</b>	<b>4,9</b>	<b>4,8</b>
<b>Porcentagem de estudos cuja diferença foi &gt; MID</b>	60%	80%	40%	80%	80%	100%	80%	80%	60%	80%

BP: dor corporal, do inglês *Bodily pain*; GH: saúde geral, do inglês *general health*; PG: população geral; MCS: escore geral mental, do inglês *mental component summary*; MH: saúde mental, do inglês *mental health*; MID: diferença minimamente importante, do inglês *minimally importante difference*; PCS: escore geral físico, do inglês *physical component summary*; PF: funcionamento físico, do inglês *physical functioning*; RE: papel emocional, do inglês *role emotional*; RP: papel físico, do inglês *role physical*; SF: função social, do inglês *social functioning*; RCU: retocolite ulcerativa; EUA: Estados Unidos da América; VT: vitalidade

\*As diferenças médias foram ponderadas pelo tamanho da amostra de RCU

\*\*As diferenças médias foram ponderadas pela combinação do tamanho das amostras de RCU e referências

Nota: Valores em negrito excederam a MID

Fonte: adaptado de Yaras et al., 2018 (35)

No Brasil, Souza e cols. (2011) avaliaram a QVRS de 103 portadores de DII registrados na farmácia de alto custo de Cuiabá. Como resultados, os autores observaram um comprometimento da QVRS dos pacientes em todos os domínios do SF-36, sendo os componentes físico, emocional e vitalidade os mais afetados. Além disso, não houve diferenças estatisticamente significantes entre a QVRS dos pacientes com RCU e DC, demonstrando que as duas doenças possuem um impacto similar (Tabela 3).

**Tabela 3. Escores dos domínios de SF-36 em 103 pacientes com DII**

Domínio	DC	RCU	p-valor
<b>Capacidade funcional (média ± DP)</b>	64,8 ± 26,3	72,7 ± 25,5	0,13
<b>Aspecto físico (média ± DP)</b>	42,1 ± 41,6	52,8 ± 44,2	0,21
<b>Dor (média ± DP)</b>	55,2 ± 28,9	50,5 ± 25,4	0,40
<b>Estado geral de saúde (média ± DP)</b>	56,7 ± 21,0	53,4 ± 22,6	0,45
<b>Vitalidade (média ± DP)</b>	49,9 ± 21,9	54,3 ± 22,7	0,32
<b>Aspectos sociais (média ± DP)</b>	64,6 ± 27,1	62,5 ± 28,1	0,71
<b>Aspectos emocionais (média ± DP)</b>	47,2 ± 28,8	52,6 ± 44,2	0,59
<b>Saúde mental (média ± DP)</b>	55,1 ± 23,4	55,7 ± 21,9	0,89

DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa; DII: doença inflamatória intestinal; DP: desvio padrão

Fonte: Souza et al., (2011)

Fatores como resposta ao tratamento e remissão da doença foram associados à menor incapacidade e à melhoria da qualidade de vida dos pacientes (36). Outros fatores como doença ativa, recaída, gravidade da doença ou uso de corticoides também têm sido associados à baixa qualidade de vida (36).

### 1.4.2 Carga Econômica

A DII causa um ônus econômico substancial ao sistema de saúde, incluindo custos diretos, relativos ao consumo de recursos médicos, e indiretos, consequentes da perda de produtividade (37).

Nos Estados Unidos, autores mostram que a carga econômica da DII se deve ao consumo de recursos não só de pacientes com DC, mas também de pacientes com RCU. Em 2004, a DC foi o diagnóstico primário responsável por mais de 800.000 consultas ambulatoriais e mais de 1 milhão de consultas de todos os diagnósticos (isto é, aqueles que incluem não só DC como diagnóstico primário). A RCU apresentou resultados comparáveis, sendo o diagnóstico primário responsável por 500.000 consultas ambulatoriais e cerca de 700.000 de todos os diagnósticos no mesmo ano (37).

Cohen e cols. (2015) avaliaram o custo da RCU em uma população atendida em uma seguradora americana do setor privado (38). No período do estudo, pacientes com RCU tiveram taxas de hospitalização (16,9% vs 6,2%), atendimentos de emergência (31,1% vs 22,0%), uso de medicamentos prescritos (95,3% vs 72,0%), e perda de produtividade no trabalho (100% vs 81,4%) significativamente maiores ( $p < 0,0001$ ) comparados aos controles. Os pacientes com RCU também tiveram custos diretos totais (US\$ 15.548 vs US\$ 4.812 [223%]) e custos indiretos significativamente mais altos (US\$ 4.125 vs US\$ 1.961 [110%]). Pacientes com RCU moderada a grave ( $n = 1728$ ) tiveram taxas de internação significativamente maiores (26,5% vs 6,2%) ( $p < 0,0001$ ), além de maiores custos diretos (US\$ 23.085 vs \$ 4.932 [368%]) e indiretos (US\$ 5.666 vs \$ 1.960 [189%]) (38).

Uma série de estudos vêm demonstrando que as hospitalizações contribuem substancialmente para o altos custos da DII (39–44). Uma revisão realizada por Cohen e cols. (2010) sobre os custos da RCU em países ocidentais revelou que 41-55% dos custos diretos médicos são devido a hospitalizações (40). Nos Estados Unidos, a DII foi responsável por mais de 100.000 hospitalizações em 2009 – um aumento de 37% em relação aos números de 2000. Essas hospitalizações resultaram em 569.918 dias hospitalares totais, com um custo médio de US\$ 32.965 e custos agregados de mais de US\$ 1 bilhão (37).

Em um estudo com 191 pacientes com RCU, realizado em 2010, 36,1% foram hospitalizados pelo menos uma vez e a taxa de hospitalização relacionada à RCU foi de 29 por 100 pacientes-ano (IC 95% = 24-35 por 100 pacientes-ano) (45). Em relação à

re-hospitalização, Golovics e cols. (2015) observaram taxas de 23,7%, 55,8% e 74,6% após 1, 5 e 10 anos de seguimento, respectivamente (44). Mais recentemente, Fumery e cols. (2018) endossaram esses achados, mostrando que quase 50% dos pacientes requerem hospitalização relacionada à RCU, e o risco de 5 anos de re-hospitalização é de 50% (43).

Além disso, as evidências mostraram que as hospitalizações de RCU refletem principalmente a falha do tratamento medicamentoso e a gravidade da doença, sendo associadas com a necessidade de colectomia (46). Em um estudo retrospectivo de uma coorte de Oxford, a necessidade de hospitalização por RCU grave foi o fator preditor mais importante para a colectomia (46). No geral, 12% necessitaram de colectomia, mas a taxa foi maior em pacientes com um ou mais episódios de hospitalização (39,8%; 74/186) em comparação com aqueles que não necessitaram ser hospitalizados (3,4%; 19/564) (46). Em relação à falha do tratamento, um estudo retrospectivo de uma coorte de DII britânica demonstrou que a recidiva da doença leva a um aumento de 2 a 3 vezes nos custos diretos para pacientes não hospitalizados e a um aumento de 20 vezes nos custos para aqueles hospitalizados (47).

Outro importante componente que também influencia nos custos da doença são as comorbidades. Cohen e cols. (2013) compararam a utilização de recursos médicos e custos diretos da RCU e suas comorbidades associadas em uma coorte americana do setor de saúde privado. Os resultados apontaram que nos pacientes com RCU moderada a grave com comorbidades (N = 1.849) versus aqueles sem (N = 1.956), a utilização de recursos médicos foi significativamente maior (0,46 vs 0,22 [109%] visitas de emergência; 0,48 vs 0,27 [78%] estadias pernoites), hospitalizações (5,11 vs 2,81 visitas hospitalares [82%]; 16,62 vs 9,37 [77%] consultas ambulatoriais). Consequentemente, pacientes com comorbidades incorreram maiores custos médicos (US\$ 27.775 vs US\$ 17.961 [55%];  $p < 0,0001$ ) (48). Esses resultados evidenciam a importância de terapias eficazes para controlar a atividade da doença e suas comorbidades associadas.

No Brasil, dados de custos da doença sobre RCU são escassos. Entretanto, um amplo estudo foi conduzido por Froes e cols. (2017) envolvendo 149.848.836 beneficiários do INSS, a fim de avaliar a incapacidade gerada pela DII (49). O período avaliado foi de 2010 a 2014 e os resultados demonstraram que entre as licenças ativas, 15.277 foram devido a DII, representando 0,01% dos contribuintes. Nesse mesmo período, 24.783.499 novos benefícios foram requeridos, representando 0,048% do total de contribuintes. Os dados do estudo também demonstram que enquanto a

incapacidade permanente ocorre mais frequentemente em pacientes com DC, um maior número de pacientes com RCU requerem licenças temporárias. O valor total de benefícios pagos para os pacientes com DII nos cinco anos de análise foram de US\$ 98.098.212, o que representa 1% dos gastos totais com todos os benefícios do INSS no mesmo período. Os autores enfatizaram que o número de licenças devido à incapacidade da DII e o período em que estas licenças foram estabelecidas foram maiores no Brasil, comparada a países desenvolvidos. Isto revela a alta carga imposta pela doença nos pacientes brasileiros e ainda de acordo com os autores, pode refletir o acesso limitado a um tratamento adequado, o que aumenta a morbidade dos pacientes afetados (49).

A introdução dos biológicos no algoritmo de tratamento da doença pode elevar os custos com medicamentos. Entretanto, por serem terapias mais efetivas, os biológicos podem proporcionar uma economia de outros recursos em saúde e consequentemente os custos associados a estes. Para investigar essa hipótese, Dan e cols. (2017) investigaram os custos diretos de uma coorte de RCU no Canadá nos períodos de 1998-2004 (antes da introdução dos anti-TNF) e de 2005-2011 (após a introdução dos anti-TNF). Os resultados mostraram que o custo total (CAN\$) da coorte pós anti-TNF foi de \$ 21.387.262 (custo diário médio \$ 16,96; intervalo interquartil [IQR] \$ 6,80– \$ 48,16) comparado a \$ 18.496.014 (\$ 18,65; IQR \$ 7,82– \$ 53,31) na coorte pré anti-TNF; o custo médio diário foi de \$ 59,34  $\pm$  \$ 159,29 no período pós anti-TNF e \$ 99,34  $\pm$  \$ 263,78 no período anterior. Por outro lado, foi observada uma diminuição substancial no custo médio de corticosteroides por paciente no período pós anti-TNF (\$ 117,71 vs. \$ 220,15), enquanto a proporção de usuários foi apenas ligeiramente inferior (487/801 = 61% vs. 448/716 = 63%), indicando uma redução da quantidade de corticosteroides por paciente. O custo médio dos serviços de saúde relacionados ao trato gastrointestinal por paciente também diminuiu no período pós anti-TNF; o maior contribuinte foi uma diminuição de 24% no número de colectomias, que correspondeu a um decréscimo de 75% no custo médio diário no período pós anti-TNF vs. pré anti-TNF. Além das colectomias, o custo médio diário de todas as outras hospitalizações gastrointestinais (\$ 55,00 [DP 138, 27] vs. \$ 44,15 [DP 133,98]) e visitas ao pronto-socorro (\$ 2,21 [DP 11,27] vs. 1,61 [DP 5,28]) também diminuíram (50).

## 2. PADRÕES DE TRATAMENTO DA DOENÇA

Os principais objetivos do manejo da RCU são remissão clínica da doença ativa, manutenção da remissão sem corticosteroides, prevenção de complicações, diminuição de hospitalização e cirurgia e melhora da qualidade de vida (19).

As opções convencionais de tratamento para RCU moderada a grave incluem aminossalicilatos orais ou tópicos, imunomoduladores e corticosteroides (1). Os aminossalicilatos são representados pela sulfassalazina e ácido 5 aminossalicílico (5-ASA ou mesalazina). Os imunossupressores são constituídos por medicamentos como as tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP)), metotrexato e ciclosporina. Em relação aos corticosteróides, as opções incluem prednisona e hidrocortisona (2,14,51).

Para os casos leves e moderados de RCU ativa, o tratamento de primeira linha corresponde à introdução de sulfassalazina oral (4-6 g/dia) ou 5-ASA até 4,8 g/dia. Pacientes moderados que não respondem a este tratamento são submetidos ao uso de corticoides orais, como prednisona, administrada em doses de 40 a 60 mg/dia. A terapia com esta dose é continuada até que os sintomas estejam completamente controlados (geralmente 10 a 14 dias); a dose é então gradualmente reduzida (descalonamento) em 5 mg por semana. São considerados dependentes de corticoides todos os pacientes que respondem ao tratamento com corticoide na fase aguda, mas recidivam durante a retirada do corticoide. Para manter a doença em remissão ou em baixa atividade, tais pacientes necessitam de doses variáveis de corticoide e frequentemente apresentam complicações com o uso prolongado destes (mais detalhes na seção 3). Nesse grupo de pacientes as terapias convencionais disponíveis são os imunossupressores (AZA; 6-MP), que podem auxiliar na retirada gradual do corticoide (2,14,51).

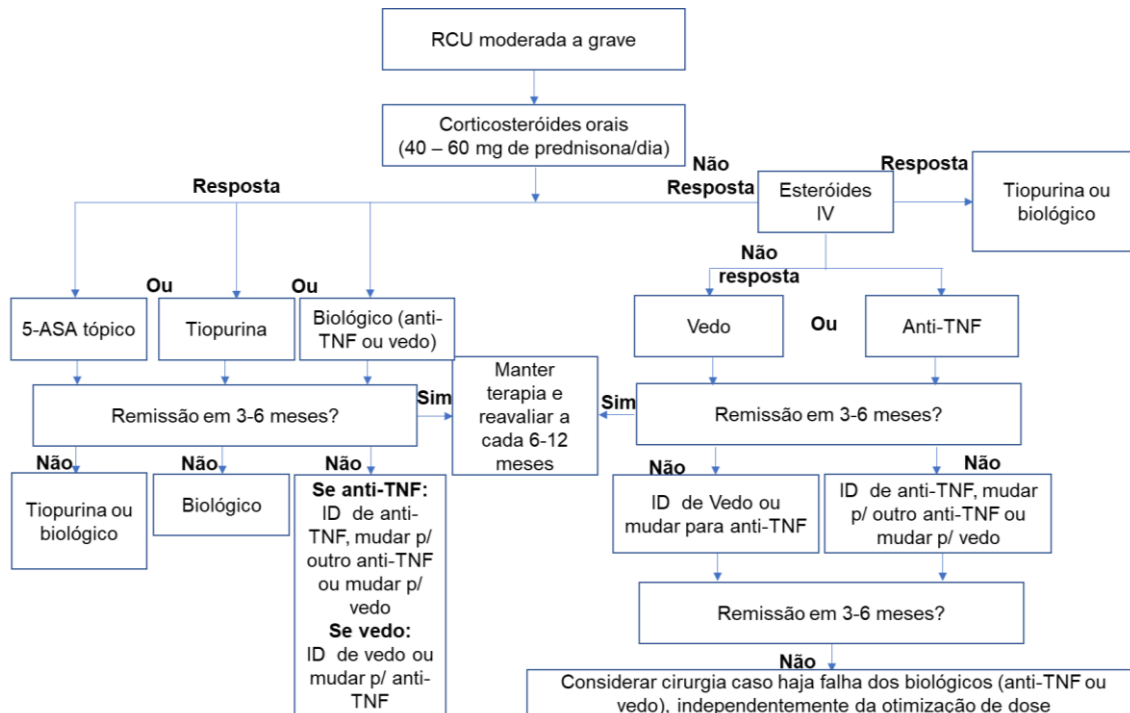
Quando os pacientes com RCU moderada não respondem aos corticosteróides orais (corticoides-resistentes), são internados no hospital de 3 a 5 dias para receber corticosteróides intravenosos, como a metilprednisolona sódica, 40 mg por dia; o mesmo ocorre para pacientes que já se apresentam inicialmente com RCU grave. Pacientes hospitalizados que não respondem a corticosteroides intravenosos após cinco a sete dias são candidatos à terapia de resgate com ciclosporina intravenosa. Os pacientes com resposta positiva a ciclosporina são tratados com terapia de manutenção com azatioprina. Por fim, os pacientes que não obtêm sucesso com o tratamento de imunossupressores, são submetidos à cirurgia de ressecção completa do intestino grosso (colectomia), podendo ser submetidos à reconstrução do trânsito intestinal com uma bolsa ileal ou permanecer com a exteriorização definitiva do intestino pela parede abdominal (colostomia). (2,14,51).

Os medicamentos biológicos modificaram o paradigma de tratamento da RCU. Atualmente, estes estão inseridos no algoritmo de tratamento da doença moderada a grave tanto para aqueles que respondem ao tratamento com corticoides orais, quanto para a população corticoide-resistente (Figura 4). Esta inserção da terapia biológica é



baseada em evidências de um controle efetivo da inflamação, associado a uma diminuição nas taxas de recorrência da doença, reduzindo a necessidade de hospitalização e até mesmo no número de indicações de colectomia (19).

**Figura 4. Introdução dos medicamentos biológicos no algoritmo de tratamento de RCU moderada a grave, baseado nas recomendações atuais**



RCU: retocolite ulcerativa; anti-TNF: anti Fatores de Necrose Tumoral; do inglês *tumor necrosis factor*; 5-ASA: ácido 5 aminossalicílico; vedo: vedolizumabe; ID: intensificação de dose

Adaptado de Ungaro et al., 2017 (2)

Os medicamentos biológicos são recomendados por importantes diretrizes internacionais de associações que reúnem especialistas em DII, como a *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) (52) e a *American College of Gastroenterology* (ACG) (53), assim como pela diretriz nacional elaborada pelo Grupo de Estudo de Doenças Inflamatórias Intestinais do Brasil (GEDIIB) (4) (Tabela 4). Os biológicos com indicação para RCU atualmente disponíveis no Brasil são infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe (mais detalhes na seção 4). Entretanto, no momento da elaboração da diretriz GEDIIB, apenas o infliximabe tinha aprovação regulatória no país para o tratamento da RCU.

**Tabela 4. Recomendações da ECCO, ACG e GEDIIB referentes ao uso de biológicos para RCU**

Diretriz	Recomendações referentes ao uso de biológicos para RCU
<b>ECCO 2017</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes com proctite refratária podem requerer tratamento com corticosteróides sistêmicos, imunossuppressores e/ou biológicos</li> <li>• Pacientes esteróides-dependentes devem ser tratados com uma tiopurina, anti-TNF [[combinado preferencialmente com tiopurinas]. Em caso de falha do tratamento, a terapia de segunda linha com um anti-TNF alternativo, vedolizumabe ou colectomia deve ser considerada</li> <li>• Pacientes com RCU moderada, refratários à terapia com corticosteróides orais devem ser tratados com corticosteróides IV ou com anti-TNF, preferencialmente combinados com tiopurinas. A terapia de segunda-linha com um anti-TNF diferente ou vedolizumabe pode ser uma opção; colectomia também deve ser considerada</li> <li>• Pacientes com RCU moderada refratários à terapia com imunomoduladores deve ser tratados com anti-TNF, preferencialmente combinados com tiopurinas. Em caso de falha ao tratamento, um anti-TNF diferente ou vedolizumabe pode ser considerado. A colectomia é indicada se a terapia adicional não atingir o benefício clínico claro.</li> <li>• Em pacientes que respondem aos anti-TNF, o tratamento deve ser mantido na remissão.</li> </ul>
<b>ACG 2019</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Em pacientes com RCU ativa, moderada a grave, é recomendada a terapia anti-TNF utilizando adalimumabe, golimumabe ou infliximabe para indução de remissão (forte recomendação, alta qualidade de evidência).</li> <li>• Em pacientes com RCU ativa moderada a grave que falharam a terapia com 5-ASA e nos quais a terapia anti-TNF é usada para indução de remissão, não é recomendado o uso de 5-ASA para maior eficácia clínica (recomendação condicional, baixa qualidade de evidência).</li> <li>• Em pacientes com RCU ativa, moderada a grave, que falharam previamente com terapia anti-TNF, é recomendado vedolizumabe para indução de remissão (forte recomendação, moderada qualidade de evidência).</li> <li>• É recomendada a continuação da terapia anti-TNF utilizando adalimumabe, golimumabe ou infliximabe para manutenção da</li> </ul>



Diretriz	Recomendações referentes ao uso de biológicos para RCU
	<p>remissão após a indução com anti-TNF em pacientes com RCU moderada a grave (forte recomendação, moderada qualidade de evidência).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>É recomendada a continuação da terapia com vedolizumabe para manutenção da remissão após a indução com vedolizumabe em pacientes com RCU moderada a grave (forte recomendação, moderada qualidade de evidência).</li> </ul>
<b>GEDIB 2010</b>	<p><u>RCU grave e fulminante</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomenda-se a terapia de resgate com ciclosporina IV ou infliximabe (Grau A). Considerando a experiência atual com o infliximabe e os efeitos colaterais da ciclosporina, o consenso recomenda que a terapia de resgate inicial seja feita com o infliximabe, e a colectomia indicada na falha do tratamento de resgate com uma dessas medicações.</li> <li>Todo paciente cujo tratamento de resgate tenha sido efetuado com sucesso deverá receber tratamento de manutenção com aminossalicilato oral (SSZ ou mesalazina), além do imunossupressor e/ou infliximabe porém a perspectiva de preservação do cólon, no longo prazo, não é boa (Grau C).</li> </ul> <p><u>DII dependente de corticoide</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomenda-se o tratamento com imunossupressores ou anti-TNF no auxílio da retirada do corticoide (Grau A). Pacientes que não estão em uso de imunossupressor deverão receber AZA/6-MP ou MTX; naqueles que já utilizam essas medicações ou são intolerantes a elas, a terapia com anti-TNF está indicada.</li> </ul> <p><u>DII dependente de corticoide</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomenda-se anti-TNF como o tratamento de escolha devido à ação mais rápida comparada aos imunossupressores. Pacientes já em uso de imunossupressor deverão receber anti-TNF; no caso da RCU, deverá ser discutida a indicação cirúrgica.</li> </ul>

RCU: retocolite ulcerativa; DII: doença inflamatória intestinal; anti-TNF: anti Fatores de Necrose Tumoral; do inglês tumor necrosis fator; SSZ: sulfassalazina; AZA: azatioprina; 6-MP: 6-mercaptopurina; mTX: metotrexato; 5-ASA: ácido 5 aminossalicílico

Fonte: elaboração própria a partir de diretrizes ECCO 2017 (52);ACG 209 (53) e GEDIB 2010 (4).

### 3. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS

Os pacientes brasileiros com RCU atualmente encontram-se desassistidos em relação ao tratamento adequado da doença. Embora os casos mais leves de RCU possam ser adequadamente controlados com terapias tradicionais como 5-ASA, mesalazina, e corticoides tópicos e orais, os pacientes com a doença moderada a grave sofrem com a falta de alternativas de tratamento, ficando restritos a opções com efetividade limitada e associadas a um maior potencial de eventos adversos graves, como infecções e neoplasias (54–56).

Na DII os corticosteróides são a base terapêutica para pacientes que estão em uma crise aguda da doença. Apesar da eficácia destes medicamentos a curto prazo, os corticosteróides são conhecidos por causarem eventos adversos graves com o uso a longo prazo, incluindo osteoporose, tromboembolismo venoso (TEV) e má cicatrização das lesões causadas pela inflamação. Desta forma, a terapia de descalonamento da dose destes medicamentos é bastante comum, sendo a retirada ou diminuição da corticoterapia um importante desfecho para os tratamentos direcionados à DII (54).

Em relação ao tratamento com imunomoduladores, seu uso na RCU acarreta em um aumento do risco de complicações, algumas vezes levando a mudanças na terapia, redução dos benefícios do tratamento e eventual recaída. Um estudo de mundo real conduzido por Loffus e cols. (2014) demonstrou que 30% dos pacientes com RCU tratados com imunomoduladores apresentaram pelo menos uma complicação e 73% apresentaram recaída (57). Apesar da ciclosporina ser uma opção terapêutica eficaz em pacientes com RCU grave, seu uso em longo prazo é limitado, devido a eventos adversos graves. Desta forma, esta serve apenas como uma “ponte” para a terapia de manutenção com agentes de ação lenta como azatioprina e mercaptopurina (58). O uso das tiopurinas também é limitado por uma série de eventos adversos (59). Um estudo conduzido por Gearry e cols. (2004) relatou que 25,6% dos pacientes tratados com tiopurinas tiveram que interrompê-las devido a eventos adversos, sendo os mais comuns as reações alérgicas (25%), hepatite (34%), náusea / vômito (6%), mielossupressão (7%) e pancreatite (7%) (60). Uma taxa semelhante de mielotoxicidade de 7% foi relatada em uma revisão abrangente conduzida por Gisbert e cols. (2008) (55).

O único tratamento supostamente curativo para a apresentação intestinal da RCU atualmente disponível é a colectomia total. Esse fato tem sido equivocadamente associado à cura da RCU e contribuiu para que durante muito tempo a sociedade e

mesmo a comunidade científica tenham atribuído um grau de complexidade menor para a RCU quando comparada à DC. Os pacientes com RCU, além de evoluírem com apresentações extra-intestinais, estão expostos a taxas não desprezíveis de complicações pós-operatórias quando seguem essa linha de tratamento mutilante. O procedimento cirúrgico pode acarretar em complicações como infecções, abscessos, deiscências de anastomose, infertilidade, disfunção sexual, dentre outras (23). Desta forma, evitar a colectomia é essencial não só para os pacientes, como também para os gestores de sistemas de saúde, visto que este é um preditor importante para os altos custos da doença, como descrito na seção 1.4.2.

Desta maneira é justificável que dados internacionais de mundo real indiquem que a metade dos pacientes com RCU moderada a grave, tratados com terapias convencionais, estejam insatisfeitos com o tratamento fornecido (56). Sendo este o mesmo cenário enfrentado pelos pacientes tratados na saúde suplementar, é possível inferir que a incorporação de novas terapias no setor representaria uma tomada de decisão centrada no paciente.

## 4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Neste dossiê é proposta a incorporação de um novo procedimento no rol da Agência Nacional de Saúde (ANS), referente à terapia biológica endovenosa ou subcutânea para o tratamento de adultos com RCU moderada a grave. Como descrito anteriormente, os medicamentos infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe são os que atualmente possuem aprovação na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para esta indicação (61). Os esquemas posológicos de cada medicamento estão descritos na Tabela 12, em seguida, é apresentado um resumo de cada um destes.

**Tabela 5. Esquema posológico dos medicamentos biológicos aprovados para o tratamento da RCU no Brasil**

Medicamento	Indução	Manutenção	Crise aguda
<b>Infliximabe IV</b>	5 mg/kg, nas semanas 0, 2 e 6	5 mg/kg a cada 8 semanas	Ajuste da dose para até 10 mg/kg
<b>Adalimumabe SC</b>	160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2 e 40 mg na semana 4	40 mg a cada duas semanas	40 mg a cada semana

<b>Golimumabe SC</b>	≥ 80 kg: 200 mg na semana 0, 100 mg na semana 2	≥ 80 kg: 100 mg a cada 4 semanas  < 80 kg: 50 mg a cada 4 semanas	100 mg
<b>Vedolizumabe IV</b>	300 mg na semana 0, 2 e 6	300 mg a cada 8 semanas	300 mg a cada 4 semanas

RCU: retocolite ulcerativa; IV: intravenosa; SC: subcutânea

Fonte: elaboração própria a partir das bulas dos medicamentos (62–65)

**Infliximabe:** anticorpo monoclonal quimérico, com componentes murinos e humanos, que se liga às formas solúvel e transmembrana de TNF- $\alpha$ , inibindo-a (62). Os estudos pivotais ACT 1 e ACT 2 estabeleceram a eficácia do infliximabe na RCU. Em cada estudo, 364 pacientes com RCU ativa moderada a grave foram randomicamente designados para receber placebo ou 5 ou 10 mg/kg de infliximabe, administrados a cada 8 semanas após as doses de indução padrão. No estudo ACT 1, na semana 8, o desfecho primário de resposta clínica foi encontrado em 69% e 62% dos pacientes nos grupos que receberam 5 e 10 mg/kg de infliximabe, respectivamente, em comparação com 37% em pacientes que receberam placebo. Resultados semelhantes foram observados no estudo ACT2 (69%, 65% e 29%, para infliximabe 5 e 10 mg/kg e placebo, respectivamente). Em ambos estudos, maiores porcentagens de pacientes tratados com infliximabe apresentaram remissão clínica (39% e 32% infliximabe 5 mg/kg e 10 mg/kg vs. 15% placebo) e cicatrização da mucosa (59% e 62% infliximabe 5 mg/kg e 10 mg/kg vs. 34% placebo) na semana 8. Cada um destes desfechos foi mantido até o final dos estudos (30 semanas para ACT 2 e 54 semanas para ACT 1). Além disso, uma maior proporção de pacientes dos grupos de infliximabe apresentou resposta sustentada (46% e 49% infliximabe 5 mg/kg e 10 mg/kg vs. 23% placebo) e remissão sustentada (26% e 23% infliximabe 5 mg/kg e 10 mg/kg vs. 8% placebo) (66).

**Adalimumabe:** anticorpo monoclonal totalmente humano, que se liga às formas solúvel e transmembrana de TNF- $\alpha$ , inibindo-a (64). A eficácia de adalimumabe na RCU foi estabelecida em um Ensaio Clínico Randomizado (ECR) realizado por Reinisch e cols., onde 186 pacientes com RCU moderada a grave foram randomizados para receberem adalimumabe ou placebo (67). Na semana 8, 19% dos pacientes no braço de adalimumabe comparados com 9% tratados com placebo estavam em remissão. As taxas de remissão foram maiores em pacientes nunca tratados com anti-TNF comparados aqueles com falha prévia a anti-TNF. No ULTRA 2 estudo de manutenção com adalimumabe, 22% dos pacientes tratados com 40 mg de adalimumabe a cada

duas semanas braço estavam em clínica na semana 52, comparado a 12% dos pacientes que receberam placebo (68).

**Golimumabe:** anticorpo monoclonal totalmente humano, que se liga às formas solúvel e transmembrana de TNF- $\alpha$ , inibindo-a (63). O programa de estudos clínicos PURSUIT examinou sua eficácia na RCU. No ECR PERSUIT-1, pacientes com RCU ativa moderada a grave, que haviam apresentado uma resposta inadequada a, ou falharam em tolerar, terapias convencionais, ou eram dependentes de corticosteroides foram randomizados para receberem placebo ou golimumabe. Os resultados mostraram que pacientes que receberam o esquema de tratamento de 200/100 mg apresentaram resposta clínica (51%), remissão clínica (18%) e cicatrização da mucosa (42%), na semana 6 proporções significativamente maiores do que aqueles que receberam placebo (30%, 6% e 29% para os três desfechos, respectivamente). No estudo PERSUIT-*maintenance* foram observadas a manutenção dessas respostas na semana 54 em ambas as doses de 50 mg e 100 mg: resposta clínica sustentada (50% para 100 mg, 47% para 50 mg e 31% para placebo), remissão sustentada (28% para 100 mg, 23% para 50 mg e 26% para placebo) (69). A resposta clínica contínua ao tratamento de manutenção com golimumabe foi associada a melhores resultados na qualidade de vida de pacientes com RCU (69,70).

**Vedolizumabe:** anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina  $\alpha 4\beta 7$ , inibindo a adesão dos linfócitos à MAdCAM-1 (65). O estudo GEMINI I demonstrou a eficácia do vedolizumabe em induzir e manter a remissão em pacientes com RCU moderada a grave em comparação com placebo. Na semana 6, a taxa de resposta foi de 47% para vedolizumabe e 25,5% para placebo ( $p < 0,001$ ). Na semana 52, pacientes que permaneceram em tratamento com vedolizumabe apresentaram 42% (dose de 8 semanas) e 45% (dose de 4 semanas) de remissão clínica em comparação com 16% dos que receberam placebo ( $p < 0,001$ ). A cicatrização da mucosa e a remissão clínica livre de corticosteroides também foram superiores em pacientes tratados com vedolizumabe (71).

## 5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

### 5.1 Revisão Sistemática da Literatura

#### 5.1.1 Objetivo

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar todas as evidências disponíveis que avaliassem a eficácia e segurança dos biológicos disponíveis para comercialização no Brasil (infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe) em comparação com medicamentos convencionais (mesalazina, sulfassalazina, prednisona, azatioprina, mercaptopurina, hidrocortisona e ciclosporina) no tratamento de pacientes adultos com RCU moderada a grave.

#### 5.1.2 Questão de pesquisa

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 6).

**Tabela 6. Questão de pesquisa estruturada no formato PICO.**

<b>P – População</b>	Pacientes adultos com RCU moderada a grave
<b>I – Intervenção</b>	Biológicos (infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe)
<b>C – Comparação</b>	Medicamentos convencionais (mesalazina, sulfassalazina, prednisona, azatioprina, mercaptopurina, hidrocortisona e ciclosporina)
<b>O – Desfechos</b>	Quaisquer desfechos de eficácia, segurança e qualidade de vida
<b>Desenho de Estudo</b>	Revisões sistemáticas com metanálise

RCU: retocolite ulcerativa.

Os tratamentos biológicos (adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe) são eficazes e seguros em comparação com medicamentos convencionais (mesalazina, sulfassalazina, prednisona, azatioprina, mercaptopurina, hidrocortisona e ciclosporina) no tratamento de pacientes adultos com RCU moderada a grave?

### 5.1.3 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com metanálise;
- Envolvendo pacientes adultos com RCU moderada a grave;
- Tratados com pelo menos um dos seguintes medicamentos biológicos: infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe;
- Estabelecendo comparação com pelo menos um dos seguintes medicamentos convencionais: mesalazina, sulfassalazina, prednisona, azatioprina, mercaptopurina, hidrocortisona e ciclosporina;
- Avaliando pelo menos um dos seguintes desfechos: eficácia, segurança e qualidade de vida.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão:

- ECR;
- Artigos de revisão integrativa;
- Revisão sistemática apenas ou metanálises sem revisão sistemática da literatura;
- Estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos;
- Estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

### 5.1.4 Estratégia de busca

#### 5.1.4.1 Bases de dados

As buscas eletrônicas foram realizadas até o final de março de 2019 nas bases de dados: MEDLINE via PubMed, The Cochrane Library, LILACS e EMBASE via OVID (Tabela 7).

**Tabela 7. Bases de dados para a busca de evidências científicas.**

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<b>PubMed</b>	www.pubmed.gov	LIVRE
<b>Cochrane Library</b>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE

<b>LILACS</b>	<a href="http://lilacs.bvsalud.org">http://lilacs.bvsalud.org</a>	<b>LIVRE</b>
<b>EMBASE via OVID</b>	-	<b>RESTRITO</b>

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Adicionalmente, foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde, instituições correlatas e suas bases de dados. As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas.

#### 5.1.4.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, foram utilizados descritores, palavras-chave e termos MeSH para cada base de dados especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas são apresentadas na Tabela 8.

**Tabela 8. Estratégia de busca para a metodologia descrita na revisão sistemática.**

<p><b>PUBMED</b></p> <p>((("Colitis, Ulcerative"[Mesh] OR "Idiopathic Proctocolitis" OR "Ulcerative Colitis" OR "Colitis Gravis" OR "Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type")) AND ("Adalimumab"[Mesh] OR "adalimumab" OR "Infliximab"[Mesh] OR "infliximab" OR "golimumab"[Supplementary Concept] OR "golimumab" OR "vedolizumab" [Supplementary Concept] OR "vedolizumab") (((systematic review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR systematic scoping review[tiab] OR systematic narrative review[tiab] OR systematic qualitative review[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR systematic quantitative review[tiab] OR systematic meta-review[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic mixed studies review[tiab] OR systematic mapping review[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematic integrative review[tiab] OR meta-analysis[tiab] OR Network Meta-Analysis[tiab] OR Network Meta-Analyses [tiab]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR systematic review[pt] OR meta-analysis[pt])</p> <p><b>Resultados: 112 títulos</b></p>
<p><b>COCHRANE</b></p> <p>("Colitis, Ulcerative" OR "Ulcerative Colitis" OR "Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type") AND ("Adalimumab" OR "Infliximab" OR "Golimumab" OR "Vedolizumab")</p> <p><b>Revisões: 44</b></p>
<p><b>LILACS</b></p>



("Colitis, Ulcerative" OR "Colitis Ulcerosa" OR "Colite Ulcerativa") AND ("Adalimumab" OR "Adalimumabe" OR "Infliximab" OR "Infliximabe" OR "Golimumab" OR "Golimumabe" OR "Vedolizumab" OR "Vedolizumabe")

**Resultados: 28 títulos**

#### EMBASE via OVID

- 1 ulcerative colitis.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (59759)
- 2 Adalimumab.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (29758)
- 3 Infliximab.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (46671)
- 4 Golimumab.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (5881)
- 5 Vedolizumab.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] (2382)
- 6 2 or 3 or 4 or 5 (58751)
- 7 exp "systematic review"/ (195631)
- 8 systematic review.tw. (152702)
- 9 meta-analy:.mp. (247802)
- 10 7 or 8 or 9 (375984)
- 11 1 and 6 and 10 (640)

**Resultados: 640 títulos**

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

### 5.1.5 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão, independentemente. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse

consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

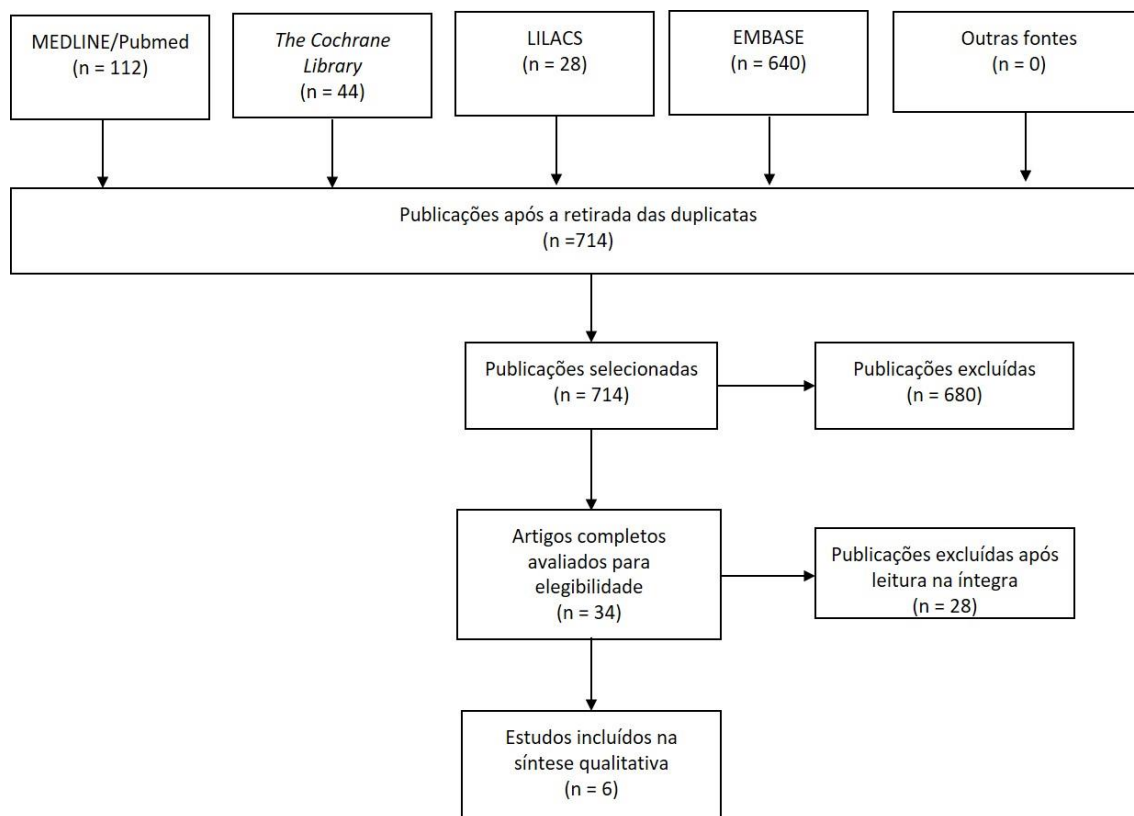
A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR) (72), conforme recomendado nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (73).

### 5.1.3 Resultados

Após a realização da busca nas bases de dados, 824 títulos foram localizados. Com a remoção de duplicatas, foram obtidos 714 títulos. Aplicados os critérios de elegibilidade, 34 estudos foram selecionados para leitura na íntegra, dentre os quais seis foram incluídos nesta revisão (Figura 5). Foram incluídos três estudos com comparação entre biológicos e terapia convencional (74–76) e três estudos que estabeleceram comparações com placebo (77–79), visto que a maioria dos pacientes desse braço estavam sob terapia convencional concomitante, como demonstrado na Tabela 16 - ANEXO 4.

Os estudos encontram-se descritos ao longo do texto e os principais resultados estão resumidos na Tabela 9. Os estudos excluídos após leitura na íntegra são apresentados na Tabela 15 - ANEXO 2.

**Figura 5. Fluxo de Identificação e Seleção de Estudos.**



### 5.1.3.1 Caracterização dos estudos selecionados

**Tabela 9. Estudos selecionados para análise qualitativa.**

ID do estudo	Delineamento	População	Comparação	Resultados	Limitações
<b>Trigo-Vicente 2018 (77)</b>	Revisão sistemática com metanálise em rede	Adultos com RCU moderada a grave, com escore Mayo ≥ 6	ADA, IFX, GOL, VEDO vs. PBO*	<b>OR (ICr 95%)</b>	Período em que os desfechos clínicos foram avaliados: terapia de indução (6 ou 8 semanas), terapia de manutenção (48 e 52 semanas). Dificuldade de comparação entre a população e a segunda linha de tratamento devido à acessibilidade dos dados.
				<b>Resposta clínica (6-8 semanas):</b>	
				IFX 5 mg: 4,15 (2,96-5,84)	
				GOL: 2,59 (1,89-3,57)	
				VEDO: 2,63 (1,66-4,16)	
				ADA: 1,98 (1,43-2,76)	
				<b>Remissão clínica (6-8 semanas):</b>	
				IFX 5 mg: 4,59 (3,06-6,98)	
				GOL: 3,24 (1,80-6,06)	
				VEDO: 3,72 (1,76-9,06)	
				ADA: 1,95 (1,29-2,96)	
				<b>Cicatrização da mucosa (6-8 semanas):</b>	
				IFX 5 mg: 3,24 (2,32-4,55)	
				GOL: 1,94 (1,40-2,70)	
				VEDO: 2,10 (1,35-3,34)	
				ADA: 1,61 (1,16-2,23)	
				<b>Remissão clínica (48-54 semanas):</b>	
				IFX 5 mg: 2,72 (1,48-5,10)	
				GOL 50 mg: 1,75 (1,04-2,92)	
				GOL 100 mg: 1,81 (1,10-3,00)	
				VEDO: 3,84 (2,13-7,15)	
				ADA: 2,35 (1,41-4,02)	

ID do estudo	Delineamento	População	Comparação	Resultados	Limitações
				<p><b>Cicatrização da mucosa (48-54 semanas):</b></p> <p>IFX 5 mg: 3,81 (2,13-6,97)</p> <p>GOL 50 mg: 1,98 (1,22 a 3,21)</p> <p>GOL 100 mg: 2,04 (1,26 a 3,31)</p> <p>VEDO: 4,35; (2,48-7,79)</p> <p>ADA: 2,02 (1,31-3,13)</p> <p><b>Remissão clínica sustentada:</b></p> <p>IFX 5 mg: 3,62 (1,61-9,11)</p> <p>GOL 50 mg: 1,38 (0,51-3,58)</p> <p>GOL 100 mg: 2,08 (0,86-5,30)</p> <p>VEDO: 2,73 (1,30-6,07)</p> <p>ADA: 2,11 (1,21-3,77)</p> <p><b>Taxas de infecções:</b></p> <p>IFX 5 mg: 1,23, IC 95% 0,76-2,01</p> <p>ADA: 1,26 (0,90-1,78)</p> <p>VEDO: 1,74 (1,05-2,93)</p> <p>GOL 50 mg: 1,79 (1,12-2,85)</p> <p>GOL 100 mg: 1,90 (1,23-2,95)</p> <p><b>EAGs:</b></p> <p>IFX 5 mg: 0,75 (0,43-1,31)</p> <p>ADA: 1,09 (0,72-1,64)</p> <p>VEDO: 1,35 (0,54-3,39)</p> <p>GOL 50 mg: 1,00 (0,45-2,18)</p> <p>GOL 100 mg: 1,71 (0,89-3,43)</p>	

ID do estudo	Delineamento	População	Comparação	Resultados	Limitações
<b>Paschos 2018</b> (78)	Revisão sistemática com metanálise em rede	Pacientes adultos com RCU moderada a grave	ADA, IFX, GOL, VEDO vs. PBO*	<p><b>Indução:</b></p> <p><i>Escore médio do IBDQ</i> (diferença média; IC 95%) IFX: 18,58; 13,19 a 23,97 VEDO: 18,00; 11,08 a 24,92 GOL: 10,97; 5,94 a 16,00 ADA: 9,00; 2,65 a 15,35</p> <p><b>Manutenção:</b></p> <p><i>Escore médio do IBDQ</i> (diferença média; IC 95%) VEDO: 21,10; 11,94 a 30,26</p> <p><i>Resposta IBDQ:</i> (OR; IC 95%) ADA: 1,98; 1,36 a 2,87)</p>	Número limitado de estudos e falta de estudos <i>head to head</i> . Os estudos com desfecho de manutenção foram classificados como em alto risco de viés devido as altas taxas de descontinuação. Os estudos elegíveis não relataram consistentemente os dados de qualidade de vida com base na exposição prévia ao anti-TNF.
<b>Mao 2017</b> (79)	Revisão sistemática com metanálise	Pacientes adultos com RCU moderada a grave	Anti-TNF vs. PBO*	<p><b>Proporções combinadas de hospitalização:</b></p> <p>PBO: 0,23 Anti-TNF: 0,15</p> <p>Anti-TNF foram associados a uma menor chance de hospitalização em comparação ao placebo (OR 0,57; IC 95% 0,43-0,76)</p> <p><b>Proporção agrupada de pacientes submetidos a colectomia:</b></p> <p>PBO: 0,07</p>	Pequeno número de estudos elegíveis. Os estudos incluídos tinham heterogeneidade clínica com diversos critérios de inclusão. Os dados individuais dos pacientes não estavam disponíveis para avaliar o impacto de fatores como fenótipo da doença ou uso de imunomodulador concomitante.

ID do estudo	Delineamento	População	Comparação	Resultados	Limitações
				Anti-TNF: 0,06 Anti-TNF foi associado a uma menor taxa de cirurgia (OR 0,69, IC 95% 0,49-0,97).	
<b>Cholapranee et al. (2017)</b> (75)	Revisão sistemática com metanálise	Pacientes adultos com RCU moderada a grave	IFX, ADA, GOL, VEDO, AZA	<b>Indução de cicatrização da mucosa:</b> [OR (ICr 95%) probabilidade da intervenção ser superior a AZA] IFX: 2,05 (0,97–4,55) 97% IFX+AZA: 2,86 (1,35-6,54) 99% ADA: 0,92 (0,35–2,51) 43% GOL: 1,12 (0,39–3,37) 59% VEDO: 1,31 (0,42–3,97) 69%	Número pequeno de estudos incluídos. Apenas um estudo <i>head to head</i> , que apenas avaliou a indução de cicatrização da mucosa. Heterogeneidade entre os estudos: as populações dos estudos foram diferentes - estudos iniciais de IFX incluíram pacientes anti-TNF <i>naïve</i> , enquanto proporções significativas de pacientes incluídos nos últimos estudos com anti-TNF foram tratados previamente com anti-TNF.
<b>Narula 2016</b> (76)	Revisão sistemática com metanálise	Pacientes com RCU aguda grave que falharam ao tratamento com esteroides orais ou intravenosos antes do tratamento com uma terapia de resgate	IFX vs. CIC	<b>Resposta sintomática de curto prazo:</b> <u>ECR:</u> taxa de resposta agrupada: IFX: 43,8% vs. CIC: 41,7% OR agrupado: 2,96 (IC 95% 2,12 a 4,14; $\chi^2 = 6,50$ ; I2 = 0%) <u>Estudos observacionais:</u> taxa de resposta agrupada: IFX: 74,8% vs. CIC: 55,4% OR agrupado: 2,96 (IC 95% 2,12 a 4,14; $\chi^2 = 6,50$ ; I2 = 0%)	De todos os estudos elegíveis, apenas 5 avaliaram os resultados prospectivamente, 3 dos quais usaram um delineamento controlado randomizado. Estudos observacionais não podem controlar todos os potenciais fatores de confusão, incluindo a duração da doença, imunossupressores concomitantes e uso de esteroides. Também houve variabilidade nas definições de resposta terapêutica entre os estudos, nos critérios

ID do estudo	Delineamento	População	Comparação	Resultados	Limitações
				<p><b>Colectomia em 3 meses:</b></p> <p><u>ECR:</u> taxa de resposta agrupada: IFX: 26,6% vs. CIC: 26,4% OR agrupado: 1,00; IC 95% 0,64 a 1,59; <math>\chi^2 = 0,34</math>; I2 = 0%</p> <p><u>Estudos observacionais:</u> taxa de resposta agrupada: IFX: 24,1% vs. CIC: 42,5% OR agrupado: 0,53 (IC 95% 0,22 a 1,28; <math>\chi^2 = 22,73</math>; I2 = 69%</p> <p><b>Colectomia em 12 meses:</b></p> <p><u>ECR:</u> OR agrupado: 0,76 (IC 95% 0,51 a 1,14; <math>\chi^2 = 1,59</math>; I2 = 0%)</p> <p><u>Estudos observacionais:</u> taxa de resposta agrupada: IFX: 20,7% vs. CIC: 36,8% OR agrupado: 0,42 (IC 95%, 0,22 a 0,83, <math>\chi^2 = 30,94</math>, I2 = 71%)</p> <p><b>EAs:</b></p> <p><u>ECR:</u> OR agrupado: 1,78 (IC 95% 0,97 a 3,27; <math>\chi^2 = 0,33</math>; I2 = 0%)</p> <p><u>Estudos observacionais:</u></p>	de inclusão e no tempo de acompanhamento.



ID do estudo	Delineamento	População	Comparação	Resultados	Limitações
				OR agrupado: 0,69 (IC 95% 0,35 a 1,33; $\chi^2 = 7,87$ ; I2 = 11%) taxa de resposta agrupada: IFX: 14,1% vs. CIC: 12,8%	
<b>Zhou 2015</b> (75)	Revisão sistemática com metanálise	Pacientes adultos com RCU	IFX e ADA vs. terapia convencional	RR (IC 95%) <b>Indução da resposta clínica:</b> IFX: 1,67 (1,12-2,50) ADA: 1,36 (1,13-1,64) <b>Indução de remissão clínica:</b> IFX: 1,63 (0,84-3,18) ADA: 1,82 (1,24-2,67) <b>Taxa de colectomia:</b> IFX: 0,54 (0,261,12)	O estudo não informou a terapia convencional elegível nas características dos estudos incluídos. Alguns estudos utilizaram terapia concomitante com corticosteroides.

ADA: adalimumabe; AZA: azatioprina; CIC: ciclosporina; ECR: estudo clínico randomizado; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IFX: infliximabe; GOL: golimumabe; IBDQ: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; OR: *odds ratio*; PBO: placebo; RCU: retocolite ulcerativa; RR: risco relativo; TNF: fator de necrose tumoral, do inglês *tumor necrosis factor*; VEDO: vedolizumabe.

Nota: \*Estudos que estabeleceram comparações com placebo também foram considerados, visto que uma parte considerável dos pacientes desse braço estavam sob terapia convencional concomitante Tabela 16 - ANEXO 4.

### 5.1.3.2 Descrição dos estudos

#### **Trigo-Vicente 2018 (77)**

Trigo-Vicente e cols. (2018) (77), conduziram uma metanálise em rede com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de medicamentos biológicos (infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe e etrolizumab<sup>1</sup>) e novas moléculas orais (tofacitinib<sup>1</sup> e ozanimod<sup>1</sup>) no tratamento a RCU moderada a grave.

A metanálise incluiu ECRs de fase II ou III em adultos com RCU moderada a grave, com escore Mayo  $\geq 6$ . O braço comparadores dos estudos incluídos poderiam ser placebo ou qualquer outra opção terapêutica para RCU moderada a grave.

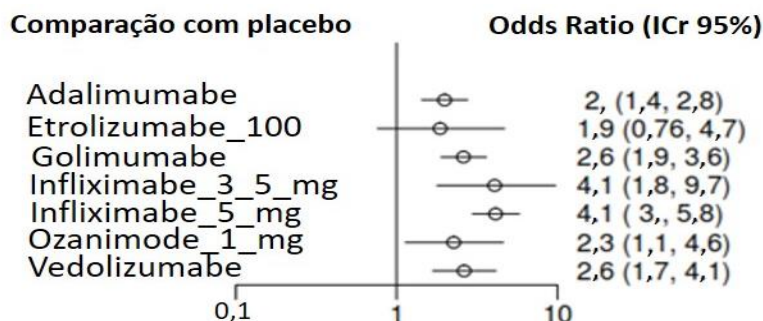
Os desfechos para a fase de indução foram remissão (escore Mayo  $\leq 2$ , sem subescore individual  $> 1$ ), resposta clínica (redução do escore Mayo  $\geq 3$  pontos e  $\geq 30\%$  em relação ao baseline, com um decréscimo no subescore de sangramento retal de  $\geq 1$  ou um subescore  $\leq 1$ ) e cicatrização da mucosa (subescore endoscópico de Mayo de 0 ou 1). Os desfechos para a fase de manutenção foram remissão clínica, cicatrização da mucosa e remissão clínica sustentada (obtenção de remissão clínica ou resposta clínica em ambas fases de indução e manutenção). O tratamento de indução foi considerado por 6-8 semanas e manutenção por 48 a 54 semanas. Os desfechos de segurança avaliados foram eventos adversos graves (EAG) e taxas de infecções. Os EAGs consistiram em eventos adversos, que ocorrem durante o tratamento e requerem internação hospitalar, apresentam risco de vida ou resultam em uma deficiência persistente ou significativa.

A revisão incluiu 18 ECRs. Os resultados mostraram que, com exceção do etrolizumab<sup>1</sup>, todos os medicamentos biológicos foram superiores ao placebo para indução de uma resposta clínica (Figura 6).

---

<sup>1</sup> Não aprovados no Brasil para o tratamento de RCU moderada a grave. Apenas as intervenções estabelecidas na pergunta PICO serão descritas.

**Figura 6. Resposta clínica 6 a 8 semanas.**



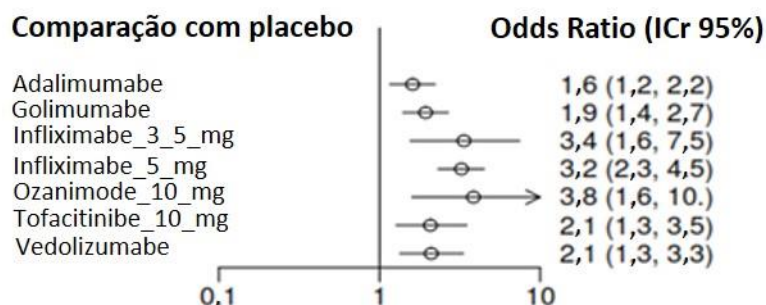
ICr 95%: intervalo de credibilidade de 95%.

Fonte: Trigo-Vicente, 2018 (77)

Com relação à remissão clínica, os medicamentos apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação ao placebo (infliximabe 5 mg: OR 4,59; ICr 95% 3,06 a 6,98; golimumabe: OR 3,24; ICr 95% 1,80 a 6,06; vedolizumabe: OR 3,72, ICr 95% 1,76 a 9,06).

Para o desfecho de cicatrização da mucosa, os resultados mostraram que todas as opções terapêuticas apresentaram resultados significativamente melhores que o placebo (infliximabe mg: OR 3,24; ICr 95% 2,32 a 4,55; golimumabe: OR 1,94; ICr 95% 1,40 a 2,70; vedolizumabe: OR 2,10; ICr 95% 1,35 a 3,34; adalimumabe: 1,61; ICr 95% 1,16 a 2,23) (Figura 7).

**Figura 7. Cicatrização da mucosa 6 a 8 semanas.**

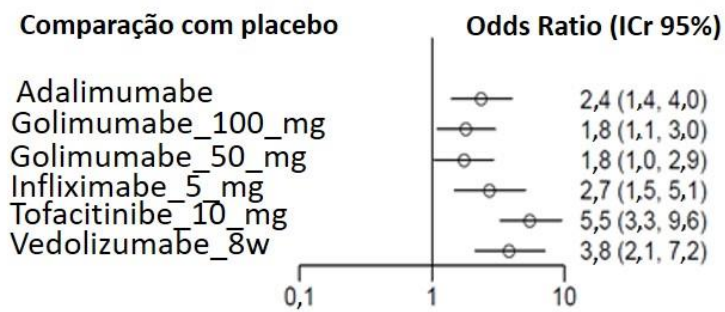


ICr 95%: intervalo de credibilidade de 95%.

Fonte: Trigo-Vicente, 2018 (77).

Na fase de manutenção, os resultados de remissão clínica demonstram que todos os tratamentos refletiram uma superioridade em relação ao placebo (Figura 8).

**Figura 8. Remissão clínica 48 a 54 semanas.**

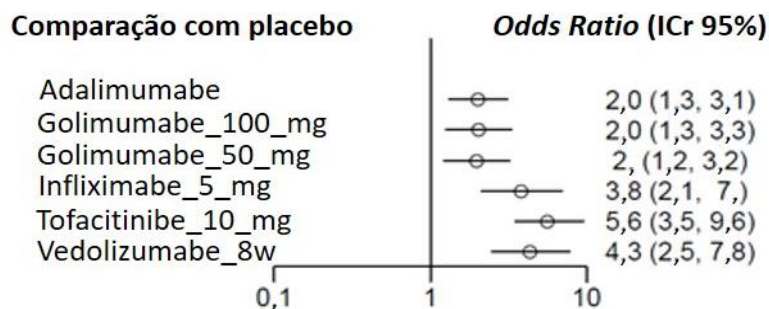


ICr 95%: intervalo de credibilidade de 95%.

Fonte: Trigo-Vicente, 2018 (77)

Quanto à cicatrização da mucosa, todos os medicamentos avaliados apresentaram resultados superiores ao placebo (Figura 9).

**Figura 9. Cicatrização da mucosa 48-54 semanas**

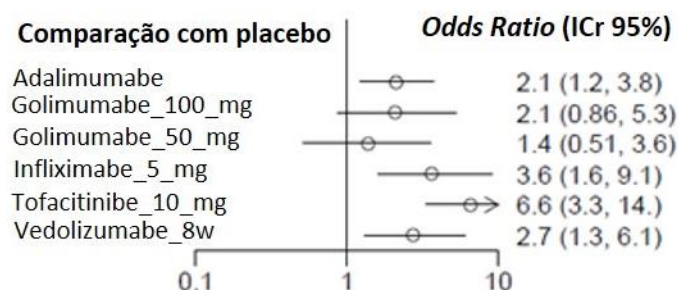


ICr 95%: intervalo de credibilidade de 95%.

Fonte: Trigo-Vicente, 2018 (77).

Em termos de remissão clínica sustentada, exceto o golimumabe 50 mg (OR 1,38, IC 95% 0,51–3,58) e 100 mg (OR 2,08, IC 95% 0,86–5,30), todos os tratamentos mostraram superioridade estatisticamente significativa em comparação com placebo (Figura 10).

**Figura 10. Remissão clínica sustentada.**

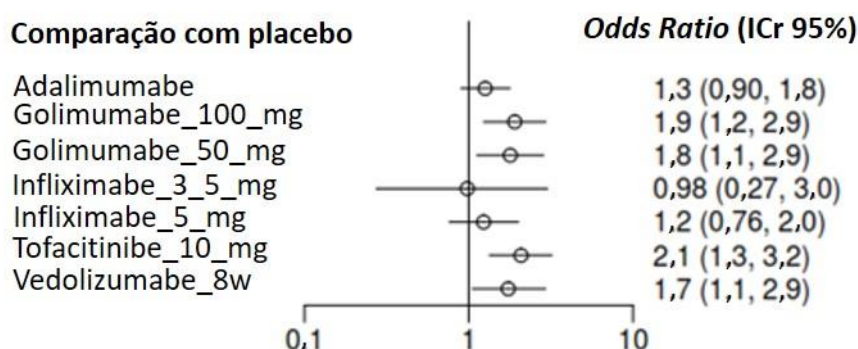


ICr 95%: intervalo de credibilidade de 95%.

Fonte: Trigo-Vicente, 2018 (77).

Os desfechos de segurança foram apenas avaliados para terapia de manutenção, uma vez que o tratamento de indução é geralmente muito curto para considerar a maior parte do perfil de segurança, o que tem um impacto em uma doença crônica como a RCU. Os resultados de taxas de infecções mostraram que golimumabe 50 mg (OR 1.79, IC 95% 1.12–2.85), golimumabe e 100 mg (OR 1.90, 95% CI 1.23–2.95) e vedolizumabe (OR 1.74, 95% IC 1.05-2.93) foram os medicamentos que apresentaram maiores taxas de infecção, com significância estatística em relação ao placebo. No entanto, infliximabe 3,5 mg / kg (OR 0,98, IC 95% 0,27-0,02), infliximabe 5 mg / kg (OR 1,23, IC 95% 0,76-2,01) e adalimumabe (OR 1,26; IC95% 0,90-1,78) não apresentaram diferenças estatisticamente significantes em relação ao placebo (Figura 11). Em relação aos EAGs, todos os tratamentos foram superiores em relação ao placebo, mas sem diferença estatisticamente significativa (Figura 11).

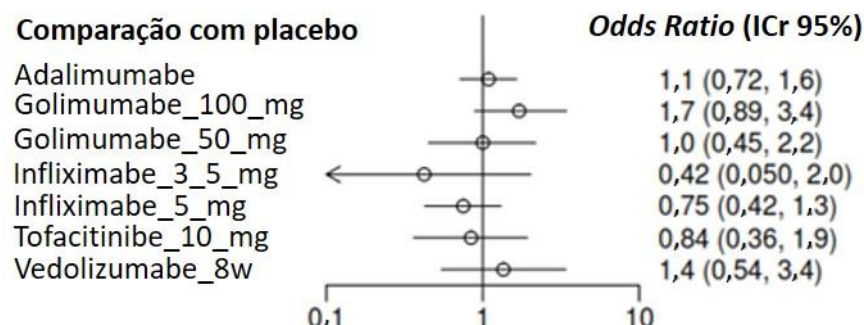
**Figura 11. Taxa de infecções.**



ICr 95%: intervalo de credibilidade de 95%.

Fonte: Trigo-Vicente, 2018 (77).

**Figura 12. Eventos adversos graves.**



ICr 95%: intervalo de credibilidade de 95%.

Fonte: Trigo-Vicente, 2018 (77).

Os resultados desta metanálise em rede sugerem que o tratamento com biológicos é mais eficaz do que placebo em relação à eficácia (resposta clínica, remissão clínica, cicatrização da mucosa e manutenção destes desfechos) para RCU moderada a grave.

#### **Pachos 2018 (78)**

Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise em rede com o objetivo de comparar o impacto das intervenções para o tratamento da RCU moderada a grave na QVRS dos pacientes.

Foram incluídos ECR em adultos com RCU moderada a grave que comparassem infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe e tofacitinibe<sup>2</sup> como terapias de indução e manutenção em comparação entre si ou com placebo. Estudos envolvendo pacientes hospitalizados ou pacientes com RCU aguda grave foram excluídos.

O desfecho primário foi a variação na diferença média nos escores de qualidade de vida. Os desfechos secundários incluíram a proporção de pacientes que obtiveram melhora clinicamente importante nos escores de qualidade de vida, conforme definido em cada estudo individualmente, e a proporção de pacientes com escore total do *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ)  $\geq 170$  pontos. Nos estudos que incluíram uma fase de indução e de manutenção, os resultados foram avaliados tanto no final da fase de indução como no final da fase de manutenção, utilizando o último período de tempo disponível para cada fase, respectivamente.

No total, foram incluídos 14 ECR, que avaliaram a QVRS por meio do IBDQ (14 estudos), do questionário SF-36 (7 estudos) ou do questionário *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D) (3 estudos).

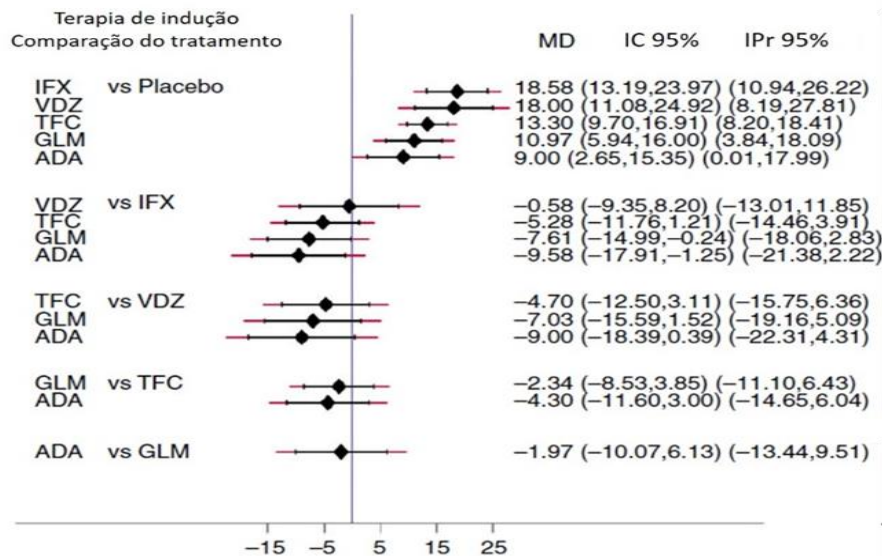
Para a fase de indução, 13 estudos sugeriram que todos os agentes melhoraram significativamente tanto os escores de QVRS genéricos quanto os específicos da doença em comparação com placebo. Os resultados da metanálise em rede indicaram que, em comparação com placebo, infliximabe (diferença média 18,58; IC 95% 13,19 a 23,97) e vedolizumabe (diferença média 18,00; IC 95% 11,08 a 24,92) alcançaram maior melhora no escore médio do IBDQ, seguidos por golimumabe (diferença média 10,97; IC 95% 5,94 a 16,00) e adalimumabe (diferença média 9,00; IC 95% 2,65 a 15,35) (Figura 13). Os intervalos preditivos (IPr) não se estenderam significativamente além dos

<sup>2</sup> Não aprovado no Brasil para o tratamento de RCU moderada a grave. Apenas as intervenções estabelecidas na pergunta PICO serão descritas.



IC, e a superioridade em relação ao placebo permaneceu quando os IPr foram incorporados na análise.

**Figura 13. Resultados da metanálise em rede da variação na diferença média no escore IBDQ na fase de indução.**



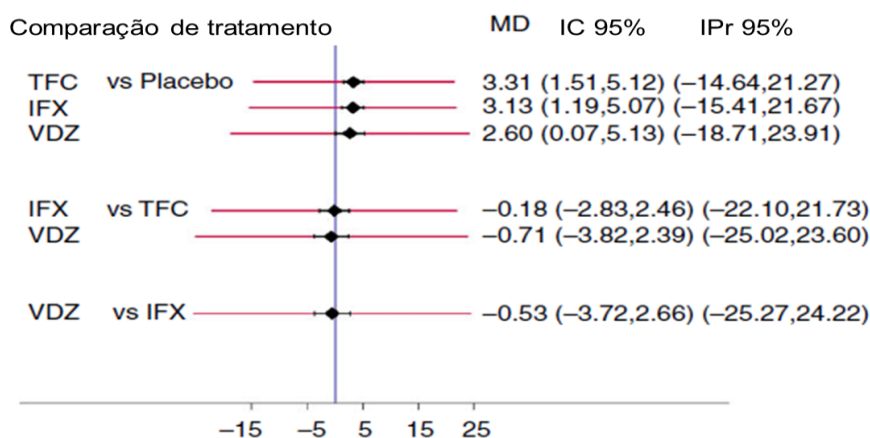
ADA: adalimumabe; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IPr: intervalo preditivo; IFX: infliximabe; GLM: golimumabe; MD: diferença média; TFC: tofacitinibe.

Nota: Os dados são apresentados separadamente para terapia de indução e manutenção. Na manutenção, os IPr não estavam disponíveis, então um modelo de efeito fixo foi usado. As linhas pretas representam os IC para a MD para cada comparação e as linhas vermelhas os respectivos IPr. A linha azul é a linha sem efeito (MD igual a 0). MD > 0 favorece a primeira intervenção e MD < 0 favorece a segunda.

Fonte: Paschos, 2018 (78).

Nos resultados do SF-36, foi observada uma maior melhora na média do escore dos componentes físico (SF-36 PCS [Resumo do Componente Físico, do inglês *Physical Component Summary*]) e mental (SF-36 MCS [Resumo do Componente Mental, do inglês *Mental Component Summary*]) nos pacientes tratados com infliximabe (PCS: diferença média 3,13; IC 95% 1,19-5,07, MCS: diferença média 3,94; IC 95% 2,69 a 5,19) e vedolizumabe (PCS: diferença média 2,60; IC 95% 0,07 a 5,13, MCS: diferença média 4,60; IC 95% 2,71 a 6,49) em comparação com placebo; porém o resultado não foi significativo quando o quando os IPr foram incorporados na análise (Figura 14 e Figura 15).

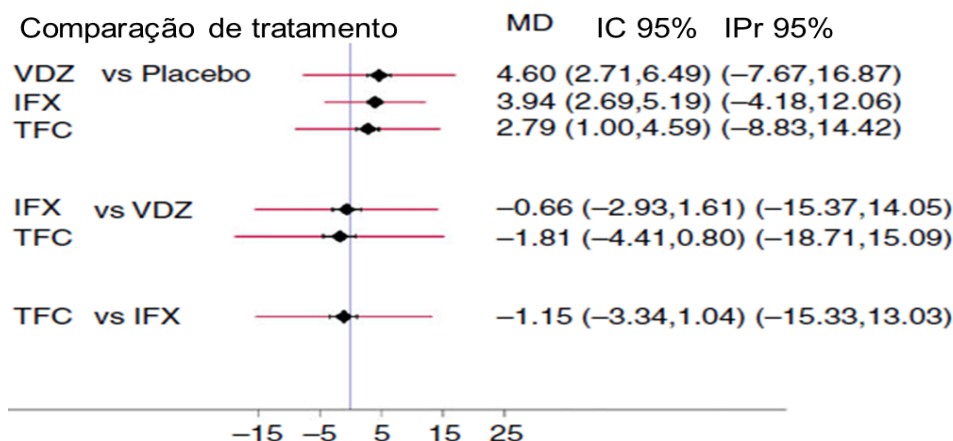
**Figura 14. Resultados da metanálise em rede da variação na diferença média no escore PCS SF-36 na fase de indução.**



IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IPr: intervalo preditivo; IFX: infliximabe; GLM: golimumabe; MD: diferença média; PCS: Resumo do Componente Físico, do *inglês Physical Component Summary*; TFC: tofacitinibe, VDZ: vedolizumabe  
Nota: Os dados são apresentados separadamente para terapia de indução e manutenção. Na manutenção, os IPr não estavam disponíveis, então um modelo de efeito fixo foi usado. As linhas pretas representam os IC para a MD para cada comparação e as linhas vermelhas os respectivos IPr. A linha azul é a linha sem efeito (MD igual a 0). MD > 0 favorece a primeira intervenção e MD < 0 favorece a segunda.

Fonte: Paschos, 2018 (78).

**Figura 15. Resultados da metanálise em rede da variação na diferença média no escore MCS SF-36 na fase de indução.**



IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IPr: intervalo preditivo; IFX: infliximabe; GLM: golimumabe; MD: diferença média; MCS: Resumo do Componente Mental, do *inglês Mental Component Summary*; TFC: tofacitinibe, VDZ: vedolizumabe  
Nota: Os dados são apresentados separadamente para terapia de indução e manutenção. Na manutenção, os IPr não estavam disponíveis, então um modelo de efeito fixo foi usado. As linhas pretas representam os IC para a MD para cada comparação e as linhas vermelhas os respectivos IPr. A linha azul é a linha sem efeito (MD igual a 0). MD > 0 favorece a primeira intervenção e MD < 0 favorece a segunda.

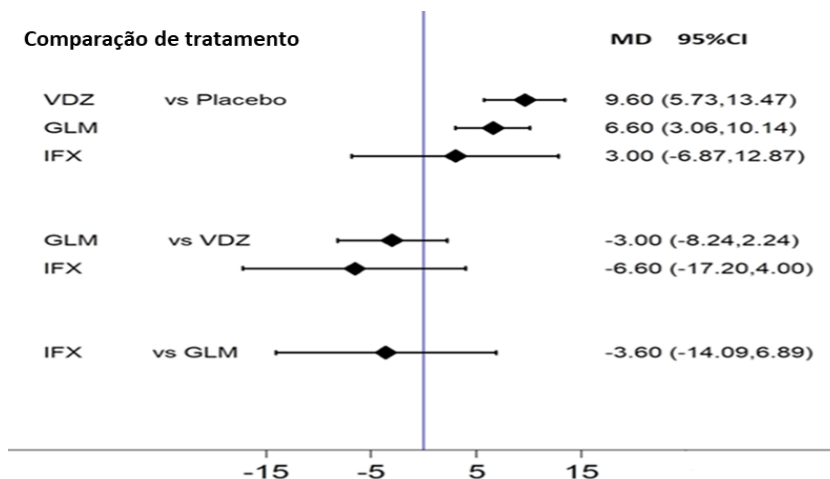
Fonte: Paschos, 2018 (78).

Quanto ao EQ-5D, o tratamento com vedolizumabe (diferença média 9,60; IC 95% 5,73 a 13,47) ou golimumabe (diferença média 6,60; IC 95% 3,06 a 10,14) foi associado à melhora na média do escore da Escala Visual Analógica (EVA) em



comparação ao placebo, com significância mantida após a incorporação dos IPr na análise (Figura 16).

**Figura 16. Resultados da metanálise em rede da variação na diferença média no escore EQ-EVA na fase de indução.**



IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IPr: intervalo preditivo; IFX: infliximabe; GLM: golimumabe; MD: diferença média; EVA: Escala Visual Analógica; TFC: tofacitinibe, VDZ: vedolizumabe

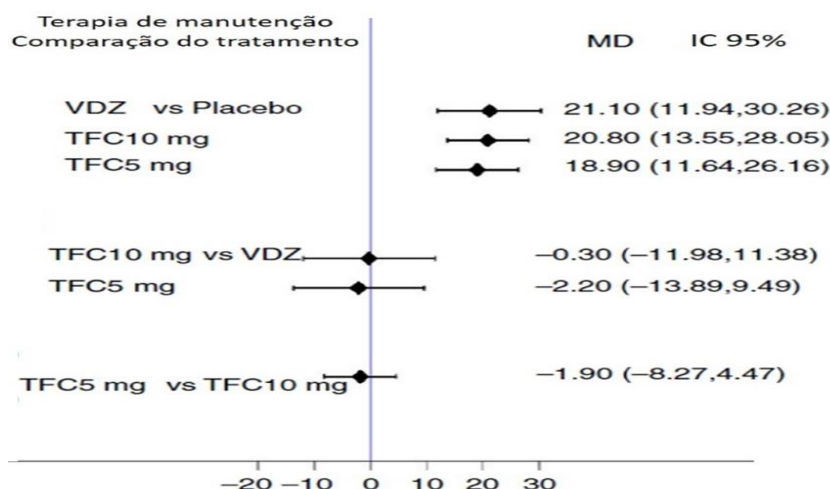
Nota: Os dados são apresentados separadamente para terapia de indução e manutenção. Na manutenção, os IPr não estavam disponíveis, então um modelo de efeito fixo foi usado. As linhas pretas representam os IC para a MD para cada comparação e as linhas vermelhas os respectivos IPr. A linha azul é a linha sem efeito (MD igual a 0). MD > 0 favorece a primeira intervenção e MD < 0 favorece a segunda.

Fonte: Paschos, 2018 (78).

Para a fase de manutenção, quatro estudos com evidências de confiança muito baixas sugeriram que o vedolizumabe e o adalimumabe mantiveram melhora na QVRS. A metanálise em rede demonstrou que vedolizumabe (diferença média 21,10; IC 95% 11,94 a 30,26) foi associado com uma melhora no escore médio IBDQ em comparação com placebo (

Figura 17). Adicionalmente, vedolizumabe apresentou superioridade em relação ao placebo na diferença média dos componente físico (SF-36 PCS) e mental (SF-36 MCS). A proporção de pacientes que alcançaram com resposta IBDQ foi maior com adalimumabe (OR 1,98; IC 95% 1,36 a 2,87). Devido ao pequeno número de estudos, os IPr não puderam ser calculados.

**Figura 17. Resultados da metanálise em rede da variação na diferença média no escore IBDQ na fase de manutenção.**



ADA: adalimumabe; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IPr: intervalo preditivo; IFX: infliximabe; GLM: golimumabe; MD: diferença média; TFC: tofacitinibe.

Nota: Os dados são apresentados separadamente para terapia de indução e manutenção. Na manutenção, os IPr não estavam disponíveis, então um modelo de efeito fixo foi usado. As linhas pretas representam os IC para a MD para cada comparação e as linhas vermelhas os respectivos IPr. A linha azul é a linha sem efeito (MD igual a 0). MD > 0 favorece a primeira intervenção e MD < 0 favorece a segunda.

Fonte: Paschos, 2018 (78).

Os autores concluíram que tratamento de indução com infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe melhora a QVRS de pacientes com RCU moderada a grave em comparação com o placebo.

#### **Mao, 2017 (79)**

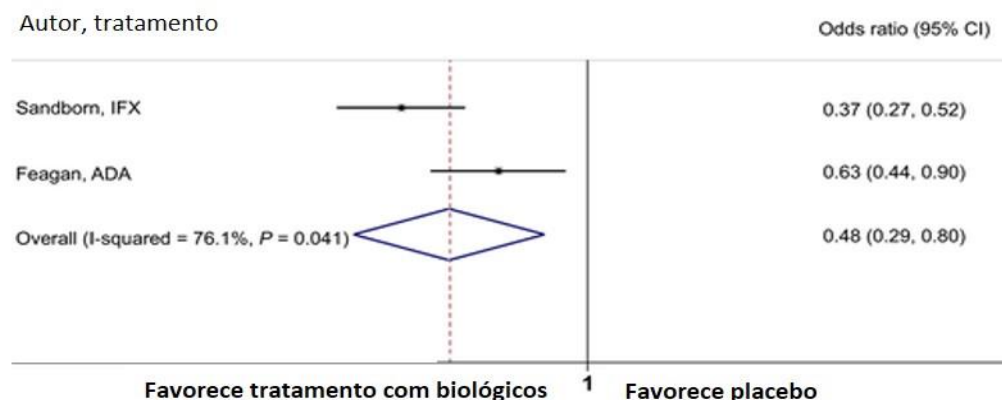
Mao e cols. (2017) (79), realizaram uma metanálise a fim de investigar a eficácia comparativa das terapias direcionadas à DII em reduzir a hospitalização e a cirurgia em pacientes com DC ou RCU moderada a grave. Nesta descrição serão apresentados apenas os resultados de RCU.

Os estudos incluídos foram: (i) ECRs em pacientes com RCU moderada a grave; (ii) incluindo braço placebo ou dois tratamentos ativos; (iii) medicamentos aprovados pelo FDA (iv) que examinem a hospitalização e / ou cirurgia relacionada a DII como um desfecho. Os tratamentos incluíram imunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina, tiopurina e metotrexato) e biológicos (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, golimumabe, vedolizumabe e natalizumabe).

Um total de dois estudos foram incluídos, incluindo os anti-TNF infliximabe (1 estudo (80)) e adalimumabe (1 estudo (80)), envolvendo um total de 727 pacientes que receberam placebo e 964 receberam tratamento ativo.

As proporções combinadas de hospitalização com placebo e medicamentos anti-TNF foram de 0,23 e 0,15, respectivamente. Em um modelo de efeitos aleatórios, os medicamentos biológicos anti-TNF foram associados a uma menor chance de hospitalização em comparação ao placebo (OR 0,57; IC 95% 0,43 a 0,76) com significância estatística individual para infliximabe e adalimumabe (Figura 18).

**Figura 18. Proporções de hospitalizações de biológicos vs. placebo.**



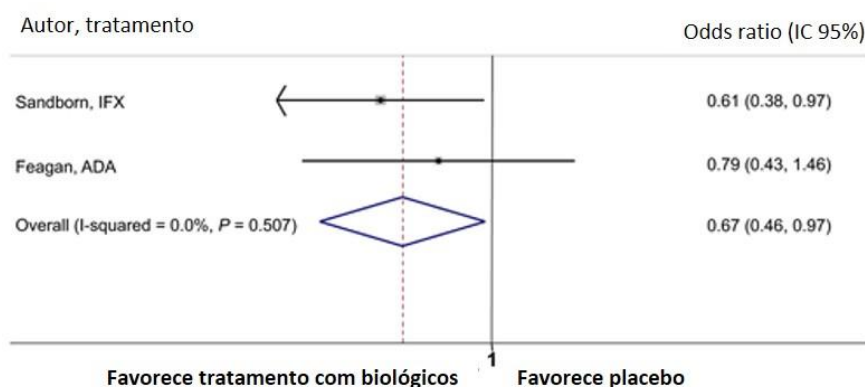
IFX: infliximabe; ADA: adalimumabe

Nota: os pesos são provenientes da análise de efeitos aleatórios.

Fonte: Mao, 2017 (79).

Em relação às cirurgias, a proporção agrupada de pacientes submetidos à colectomia foi de 0,06 com uso biológico anti-TNF e 0,07 para placebo. Em um modelo de efeitos aleatórios, o uso de anti-TNF foi associado a uma menor taxa de cirurgia (OR 0,69, IC 95% 0,49 a 0,97), com uma redução estatisticamente significativa apenas para infliximabe (OR 0,61, IC 95% 0,38 a 0,97) (Figura 19).

**Figura 19. Proporções de cirurgias de biológicos vs. placebo.**



IC 95%: intervalo de confiança 95%; IFX: infliximabe; ADA: adalimumabe

Fonte: Mao, 2017 (79).

Os autores concluíram que biológicos anti-TNF foram associados com uma redução estatisticamente significativa em relação aos desfechos de hospitalização e cirurgia em pacientes com RCU moderada a grave.

#### ***Cholapranee 2017 (74)***

Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise com o objetivo de avaliar a eficácia do tratamento com imunossuppressores, anti-TNFs ou anti-integrinas na indução e manutenção da cicatrização da mucosa em pacientes com RCU.

Foram considerados elegíveis ECR em pacientes adultos com RCU moderada a grave, com braço de tratamento com placebo ou dois braços de tratamento ativo, avaliando tratamentos como azatioprina, metotrexato, certolizumabe<sup>3</sup>, golimumabe, natalizumab<sup>3</sup>, vedolizumabe, infliximabe e adalimumabe que examinassem cicatrização da mucosa como desfecho. Foram excluídos estudos com medicamentos utilizados apenas em RCU leve a moderada (budesonida, aminossalicilatos) e estudos observacionais, não randomizados ou abertos. Os tamanhos de efeito agrupados para indução e manutenção da cicatrização da mucosa foram calculados e as comparações de tratamento pareadas foram avaliadas por meio de uma metanálise em rede.

Em relação à comparação direta dos tratamentos, para avaliação do desfecho de indução da remissão, foram incluídos oito estudos (66,67,81–85), dentre os quais dois avaliaram infliximabe (66), três adalimumabe (67,81,83), um golimumabe (84) e um vedolizumabe (82) em comparação com placebo. Apenas um estudo comparou infliximabe em monoterapia *versus* azatioprina ou infliximabe + azatioprina (85). Na análise agrupada, os biológicos induziram à cicatrização da mucosa em 45% dos pacientes em comparação com 30% daqueles tratados com placebo (OR 1,99; IC 95% 1,53 a 2,58), com heterogeneidade mínima entre os estudos (Figura 20 a). Tanto os anti-TNFs (OR 1,98; IC 95% 1,46 a 2,69) quanto as anti-integrinas (OR 2,09; IC 95% 1,33-3,31) alcançaram efeitos estatisticamente significativos como classe terapêutica. No estudo com comparador ativo (85), foi demonstrado que a cicatrização da mucosa ocorreu em taxas similares entre os grupos infliximabe (55%) e infliximabe + azatioprina (63%), ambos estatisticamente superiores à monoterapia com azatioprina (37%).

A Figura 21 apresenta a metanálise em rede para avaliação do desfecho de indução da cicatrização da mucosa. Todos os tratamentos, com exceção da azatioprina,

---

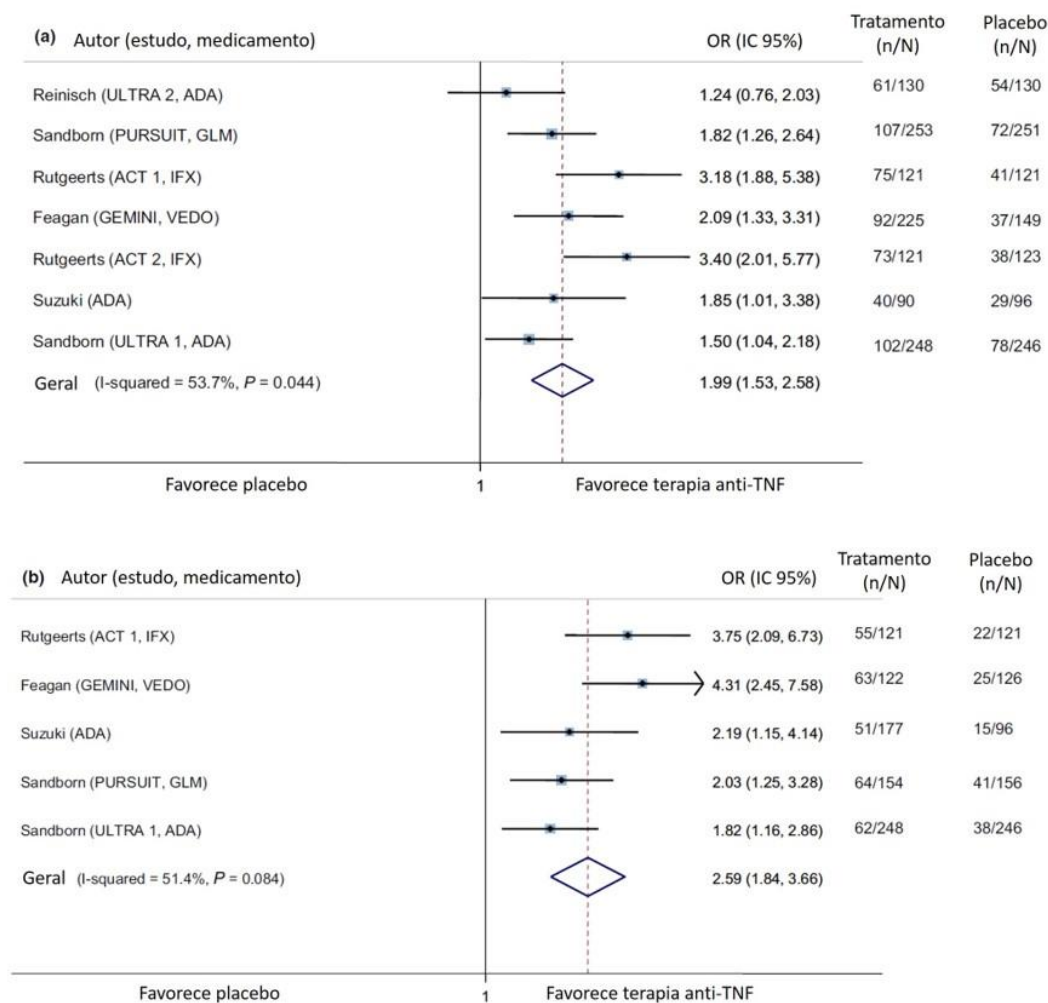
<sup>3</sup> Não aprovados no Brasil para o tratamento de RCU moderada a grave. Apenas as intervenções estabelecidas na pergunta PICO serão descritas.

foram superiores ao placebo (Tabela 10). A combinação infliximabe + azatioprina também foi estatisticamente superior à monoterapia com azatioprina (OR 2,86; IC 95% 1,35 a 6,54).

Em relação à comparação direta dos tratamentos, para a avaliação da manutenção da remissão foram incluídos os estudos controlados com placebo de adalimumabe (83,84), infliximabe (66), golimumabe (84) e vedolizumabe (82). As taxas agrupadas de cicatrização da mucosa com biológicos e placebo foram de 33% e 18%, respectivamente (OR 2,59; IC 95% 1,84 a 3,66) (Figura 20 b). As estimativas agrupadas separadamente para os anti-TNF (OR 2,27; IC 95% 1,67 a 3,07) e anti-integrinas (OR 4,31, IC 95% 2,45-7,58) também foram estatisticamente significativas.

Para o desfecho de manutenção da remissão, não foram observados dados para a comparação entre biológicos e tratamento convencional. Desta forma, os resultados não foram apresentados nesta descrição.

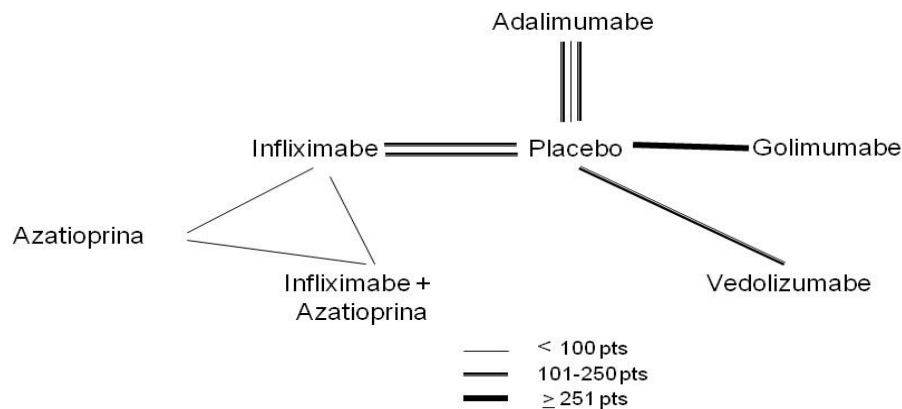
**Figura 20. Eficácia dos biológicos no desfecho de cicatrização da mucosa em comparação ao placebo. (a) estudos de indução. (b) estudos de manutenção.**



ADA: adalimumabe; Anti-TNF: anti- fator de necrose tumoral; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IFX: infliximabe; GLM: golimumabe; OR: *odds ratio*; PBO: placebo; VEDO: vedolizumabe.

Fonte: Cholanpranee, 2017 (74).

**Figura 21. Metanálise em rede para indução da cicatrização da mucosa na RCU.**



Pts: pacientes.

Fonte: Cholanpranee, 2017 (74).

**Tabela 10. Comparações por pares e metanálise em rede para indução da cicatrização da mucosa na RCU.**

Comparador	OR (ICr 95%), probabilidade da intervenção ser superior ao comparador					
Intervenção	PBO	AZA	IFX	IFX + AZA	ADA	GOL
<b>AZA</b>	1,63 (0,64–4,05) 85%					
<b>IFX</b>	3,34 (2,06–5,37) 100%	2,05 (0,97–4,55) 97%				
<b>IFX + AZA</b>	4,66 (1,89–11,86) 100%	2,86 (1,35–6,54) 99%	1,40 (0,65–3,03) 81%			
<b>ADA</b>	1,49 (1,04–2,16) 98%	0,92 (0,35–2,51) 43%	0,45 (0,25–0,82) 1%	0,32 (0,12–0,84) 1%		
<b>GOL</b>	1,83 (1,05–3,20) 98%	1,12 (0,39–3,37) 59%	0,55 (0,27–1,15) 5%	0,39 (0,13–1,12) 4%	1,23 (0,64–2,40) 75%	
<b>VEDO</b>	2,11 (1,14–3,93) 99%	1,31 (0,42–3,97) 69%	0,63 (0,29–1,41) 12%	0,46 (0,15–1,34) 7%	1,42 (0,70–2,94) 85%	1,15 (0,51–2,61) 65%

AZA: azatioprina; ADA: adalimumabe; ICr 95%: intervalo de credibilidade de 95%; IFX: infliximabe; GOL: golimumabe; OR: *odds ratio*; PBO: placebo; VEDO: vedolizumabe.

Nota: Sombreamento azul escuro representa comparações com probabilidade de superioridade > 97,5%; sombreamento azul claro representa comparações com probabilidade de superioridade entre 92% e 97,5%.

Fonte: Cholakpranee, 2017 (74).

Os autores demonstraram que os anti-TNF e as anti-integrinas são eficazes para a indução da cicatrização da mucosa na RCU.

**Narula 2016 (76)**

Narula e cols. 2016 (76), realizaram uma revisão sistemática com metanálise com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de infliximabe em comparação com ciclosporina como terapias de resgate em pacientes com RCU aguda grave, refratária aos esteroides.

Foram considerados elegíveis estudos que atendessem aos seguintes critérios: estudo observacional (coorte prospectiva ou retrospectiva ou caso-controle) ou estudo intervencional (randomizado ou não randomizado); pacientes com RCU aguda grave que falharam ao tratamento com esteroides orais ou intravenosos antes do tratamento com uma terapia de resgate; infliximabe e ciclosporina administrados como terapias de resgate com resultados relatados para ambas as coortes; e pacientes sem tratamento prévio com terapia com infliximabe ou ciclosporina durante a mesma apresentação de RCU aguda.

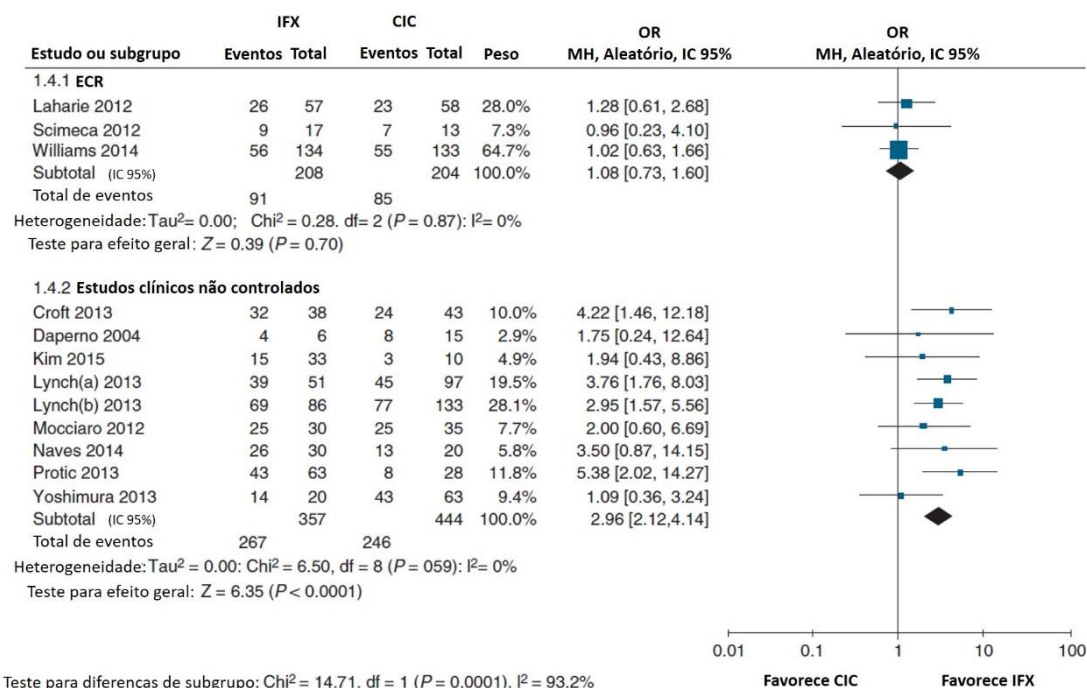
O desfecho primário foi a resposta sintomática de curto prazo à terapia. Os desfechos secundários incluíram as taxas de colectomia em três e 12 meses, eventos adversos (EAs), complicações pós-operatórias nos pacientes que receberam terapia de resgate e que necessitaram de colectomia, e mortalidade.

No total, 16 estudos com 1.473 participantes foram incluídos na revisão sistemática, entre os quais cinco apresentavam um desenho prospectivo (três ECR) e os demais estudos de coorte retrospectivos.

Para o desfecho de resposta sintomática foram avaliados 11 estudos envolvendo 565 e 648 pacientes tratados com infliximabe e ciclosporina, respectivamente. O OR agrupado para resposta terapêutica entre os três ECR foi de 1,08 (IC 95% 0,73 a 1,60;  $\chi^2 = 0,28$ ;  $I^2 = 0\%$ ) e a taxa de resposta agrupada entre estes estudos foi de 43,8% e 41,7% para os pacientes tratados com infliximabe e ciclosporina, respectivamente. Entre os estudos não randomizados, foi observada uma resposta terapêutica significativamente maior com o tratamento com infliximabe, com um OR agrupado de 2,96 (IC 95% 2,12 a 4,14;  $\chi^2 = 6,50$ ;  $I^2 = 0\%$ ; Figura 22). A taxa de resposta agrupada dos estudos não randomizados foi de 74,8% e 55,4% nos grupos infliximabe e ciclosporina, respectivamente, para uma redução do risco absoluto de 19,4% e um número necessário para tratar (NNT) de 5 para infliximabe em comparação com ciclosporina. O tempo mediano de avaliação da resposta terapêutica foi de três meses.



**Figura 22. Forest plot de todos os estudos que reportaram resposta de tratamento em curto prazo.**



CIC: ciclosporina; ECR: estudo clínico randomizado; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IFX: infliximabe; OR: *odds ratio*.

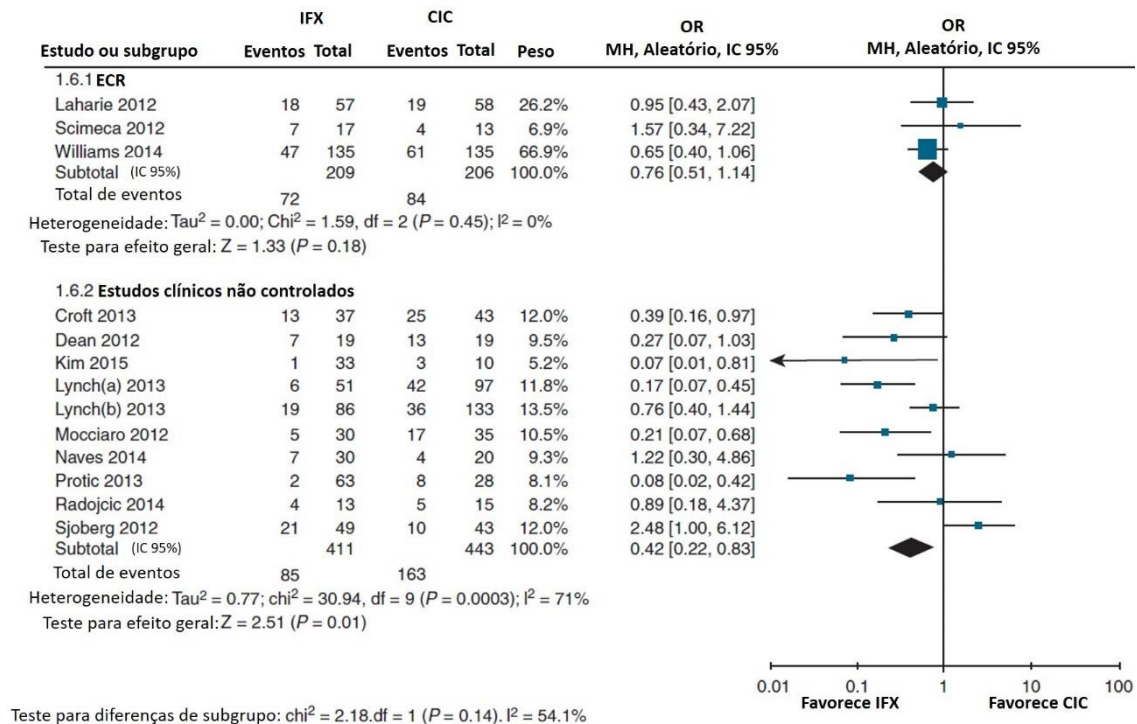
Fonte: Narula, 2016 (76).

Para o desfecho de colectomia em três meses, 10 estudos foram avaliados, incluindo 416 e 447 pacientes tratados com infliximabe e ciclosporina, respectivamente. Dois ECR reportaram este desfecho e não apresentaram diferença significativa entre os dois grupos (OR 1,00; IC 95% 0,64 a 1,59;  $\chi^2 = 0,34$ ;  $I^2 = 0\%$ ). A taxa agrupada entre os ECR foi de 26,6% e 26,4% nos pacientes tratados com infliximabe e ciclosporina, respectivamente. Entre os estudos não randomizados, o OR agrupado foi de 0,53 (IC 95% 0,22 a 1,28;  $\chi^2 = 22,73$ ;  $I^2 = 69\%$ ), sem diferença significativa entre os dois grupos. A taxa agrupada de colectomia em três meses entre os estudos não randomizados foi de 24,1% e 42,5% entre os pacientes que receberam infliximabe e ciclosporina, respectivamente.

Em relação à colectomia em 12 meses, foram avaliados 12 estudos incluindo 620 pacientes tratados com infliximabe e 649 tratados com ciclosporina. Três ECR relataram este desfecho e não apresentaram diferença significativa entre os dois grupos (OR 0,76; IC 95% 0,51 a 1,14;  $\chi^2 = 1,59$ ;  $I^2 = 0\%$ ). Entre os estudos não randomizados, a taxa de colectomia em 12 meses foi significativamente menor para os pacientes tratados com infliximabe, com um OR agrupado de 0,42 (IC 95%, 0,22 a 0,83,  $\chi^2 = 30,94$ ,

$I^2 = 71\%$ ; Figura 23). A taxa agrupada nestes estudos foi de 20,7% e 36,8% nos grupos infliximabe e ciclosporina, respectivamente, para uma redução do risco absoluto de 16,1% e um NNT de 6 para infliximabe em comparação com ciclosporina.

**Figura 23. Forest plot de todos os estudos que reportaram taxa de colectomia em 12 meses.**



CIC: ciclosporina; ECR: estudo clínico randomizado; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; IFX: infliximabe; OR: odds ratio.

Fonte: Narula, 2016 (76).

Em relação aos EAs relacionados ao tratamento, foram incluídos 11 estudos, envolvendo 434 e 454 pacientes nos grupos infliximabe e ciclosporina, respectivamente. Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos. O OR agrupado entre os ECR foi de 1,78 (IC 95% 0,97 a 3,27;  $\chi^2 = 0,33$ ;  $I^2 = 0\%$ ) e entre os estudos não randomizados foi de 0,69 (IC 95% 0,35 a 1,33;  $\chi^2 = 7,87$ ;  $I^2 = 11\%$ ). A taxa agrupada de EAs foi de 14,1% e 12,8% no grupo infliximabe e ciclosporina, respectivamente.

Para as taxas de complicações pós-operatórias e mortalidade, os dados dos ECR e dos estudos não randomizados foram agrupados porque foi observada uma incidência muito baixa destes eventos nos estudos. Apenas três estudos relataram complicações pós-operatórias entre os pacientes que receberam terapia de resgate, mas falharam e necessitaram de colectomia. Não houve diferença significativa entre os dois grupos, com um OR agrupado de 1,05 (IC 95% 0,40 a 2,77;  $\chi^2 = 0,80$ ;  $I^2 = 0\%$ ). A taxa de complicações pós-operatórias foi de 15,9% no grupo infliximabe e 11,0% no

grupo ciclosporina. Nove estudos relataram mortalidade e, novamente, não houve diferença significativa entre os dois grupos com OR agrupado de 1,37 (IC 95% 0,31 a 6,10;  $\chi^2 = 2,85$ ;  $I^2 = 0\%$ ). A taxa de mortalidade foi de 1,0% nos pacientes que receberam terapia de resgate com infliximabe em comparação com 0,9% entre os pacientes que receberam ciclosporina.

Os autores concluíram que no tratamento de pacientes com RCU aguda grave refratária aos esteroides, os estudos não randomizados sugerem que o infliximabe está associado a uma melhor resposta ao tratamento e a um menor risco de colectomia em 12 meses.

#### **Zhou 2015 (75)**

Zhou e cols. 2015 (75), realizaram uma revisão sistemática com metanálise com o objetivo de avaliar a eficácia de infliximabe e adalimumabe em comparação com a terapia convencional na RCU.

Foram considerados elegíveis ECR com cegamento investigando a eficácia de infliximabe e adalimumabe na RCU. Foram excluídos estudos pré-clínicos, de segurança, relatos de caso e série de casos, estudos de fase I, revisões, estudos com tratamentos não especificados, estudos não controlados ou com tratamento com infliximabe e adalimumabe apenas ou com dados insuficientes. Os desfechos avaliados incluíram taxas de resposta clínica, de remissão clínica e de colectomia.

No total, 11 estudos foram selecionados. Os resultados mostraram que infliximabe apresentou um efeito estatisticamente significativo na indução da resposta clínica (risco relativo [RR] 1,67; IC 95% 1,12 a 2,50) em comparação com a terapia convencional, e não apresentou efeitos estatisticamente significativos na remissão clínica (RR 1,63; IC 95% 0,84 a 3,18) e redução da taxa de colectomia (RR 0,54; IC 95% 0,26 a 1,12). Adalimumabe apresentou um efeito estatisticamente significativo na indução de remissão clínica (RR 1,82; IC 95% 1,24 a 2,67) e resposta clínica (RR 1,36; IC 95% 1,13 a 1,64) em comparação com a terapia convencional.

Os autores concluíram que infliximabe apresentou um efeito estatisticamente significativo na indução de resposta clínica em comparação com a terapia convencional e adalimumabe apresentou efeitos estatisticamente significativos na indução de remissão clínica e resposta clínica na RCU em comparação com a terapia convencional.

### 5.1.3.3 Avaliação da qualidade da evidência

A pontuação de cada revisão sistemática obtida com o escore AMSTAR é apresentada na Tabela 11.

**Tabela 11. Escore AMSTAR das revisões sistemáticas incluídas.**

Revisões sistemáticas	Item do AMSTAR											Nº de sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
<b>Trigo-Vicente 2018 (77)</b>	S	S	S	S	N	S	S	N	S	N	S	8
<b>Pachos 2018 (78)</b>	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	10
<b>Mao 2017 (79)</b>	S	S	N	N	N	S	S	S	S	S	S	8
<b>Cholapranee 2017 (74)</b>	S	S	S	N	N	S	S	N	S	S	S	8
<b>Narula 2016 (76)</b>	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	10
<b>Zhou 2015 (75)</b>	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	N	9

N: não; S: sim; NR: não reportado. O formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas com cada item do AMSTAR é apresentado no ANEXO 3.

## 5.2 Evidências Adicionais

Os estudos descritos nesta seção são considerados como outras fontes de informação e servem como comparação com outros resultados.

### **Thorne 2016 (86)**

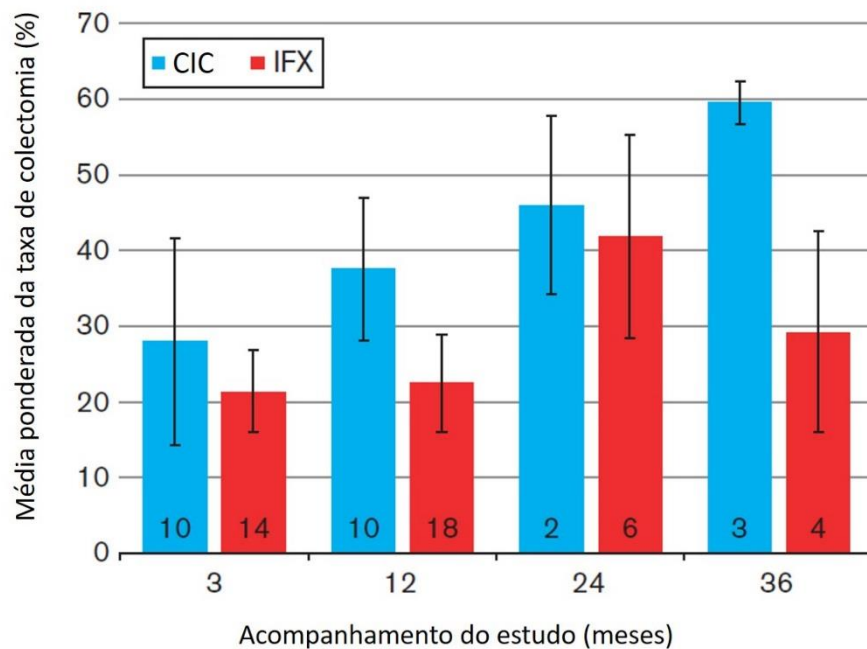
Thorne e cols. 2016 (86), realizaram uma revisão com o objetivo de compilar todos os dados publicados disponíveis sobre as taxas de colectomia após o tratamento com infliximabe ou ciclosporina em pacientes com RCU para agrupar e analisar as taxas de colectomia, as diferenças de tempo até a colectomia e mortalidade após a colectomia.

Foram considerados elegíveis ECR com pacientes com RCU tratados com infliximabe ou ciclosporina que reportassem o número ou as taxas de colectomia em qualquer momento durante o acompanhamento. Também foram considerados estudos com pacientes que falharam anteriormente à ciclosporina e estavam passando por uma segunda tentativa de resgate com infliximabe e vice-versa. Foram incluídos estudos relatando a mortalidade após a colectomia após tratamento com infliximabe ou ciclosporina. Foram excluídos estudos com pacientes pediátricos, pacientes com colite indeterminada ou DC e cirurgia intestinal não relacionada à retocolite ulcerativa.

Entre os 78 estudos elegíveis identificados, 13 estudos compararam infliximabe e ciclosporina diretamente, 17 estudos apenas com ciclosporina e 48 estudos apenas com infliximabe.

A Figura 24 apresenta a média ponderada das taxas de colectomia para todos os estudos que reportaram este dado após o tratamento com infliximabe ou ciclosporina em 3, 12, 24 e 36 meses. As taxas de colectomia foram menores em todos os quatro períodos para pacientes tratados com infliximabe em comparação com pacientes tratados com ciclosporina, com diferença estatisticamente significativa apenas aos 36 meses (conforme indicado pelos ICs de 95% não-sobrepostos). As diferenças nas taxas médias de colectomia foram de 7,0% em três meses, 15,2% em 12 meses, 4,1% em 24 meses e 31,2% em 36 meses.

**Figura 24. Média ponderada das taxas de colectomia (% de pacientes) para RCU ao longo do tempo (todos os estudos).**



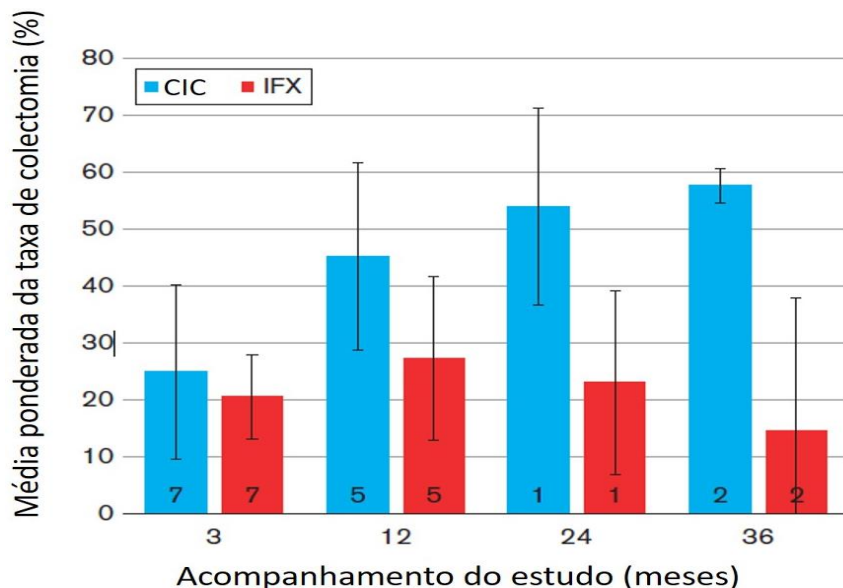
CIC: ciclosporina; IFX: infliximabe.

Nota: O gráfico foi baseado em 15 estudos com ciclosporina e 27 com infliximabe. Nem todos os estudos contribuíram com dados para todos os pontos do tempo. O número de estudos incluídos no gráfico é indicado em cada barra. As barras de erro mostram o intervalo de confiança de 95%.

Fonte: Thorne, 2016 (86).

A Figura 25 apresenta a média ponderada das taxas de colectomia para os sete estudos que compararam diretamente as taxas de colectomia de pacientes tratados com infliximabe ou ciclosporina em quatro períodos de tempo. As taxas de colectomia com ciclosporina foram maiores do que com infliximabe, significativamente aos 36 meses, embora apenas dois estudos tenham contribuído com dados para esse período.

**Figura 25. Média ponderada das taxas de colectomia (% de pacientes) para RCU ao longo do tempo para sete estudos que comparam tratamento com infliximabe ou ciclosporina.**



CIC: ciclosporina; IFX: infliximabe.

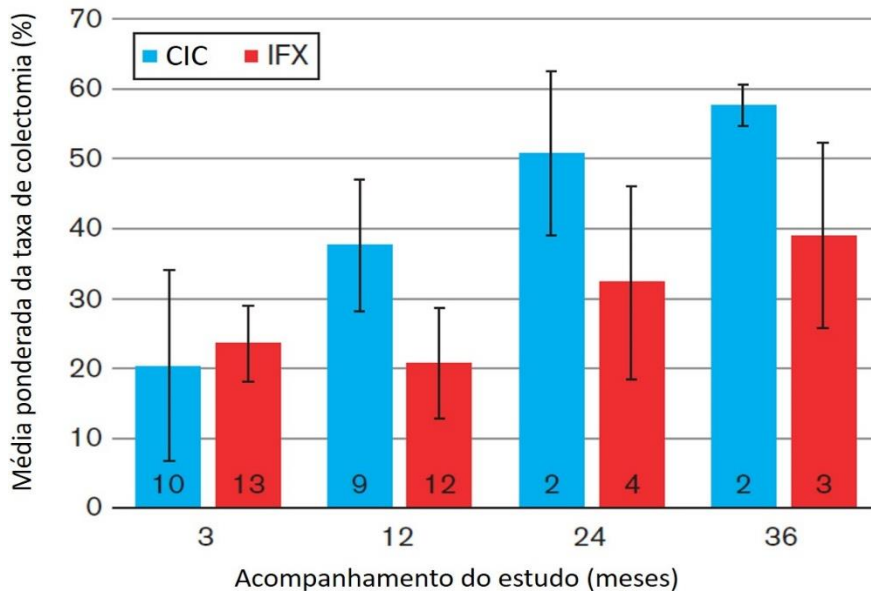
Nota: Nem todos os estudos contribuíram com dados para todos os pontos do tempo. O número de estudos incluídos no gráfico é indicado em cada barra. As barras de erro mostram o intervalo de confiança de 95%.

Fonte: Thorne, 2016 (86).

A Figura 26 apresenta a média ponderada das taxas de colectomia para pacientes com RCU grave ou moderada a grave que relatam estes dados em quatro períodos. Observou-se que as taxas de colectomia com ciclosporina foram superiores em comparação com infliximabe, significativamente aos 36 meses.



**Figura 26. Média ponderada das taxas de colectomia (% de pacientes) ao longo do tempo para estudos com pacientes com RCU grave ou moderada a grave que relatam estes dados em quatro períodos.**



CIC: ciclosporina; IFX: infliximabe.

Nota: Nem todos os estudos contribuíram com dados para todos os pontos do tempo. O número de estudos incluídos no gráfico é indicado em cada barra. As barras de erro mostram o intervalo de confiança de 95%.

Fonte: Thorne, 2016 (86).

O estudo sugeriu que as taxas de colectomia em longo prazo após o uso de infliximabe podem ser significativamente menores em comparação com ciclosporina.

### 5.3 Discussão das Evidências Clínicas

Para determinar o padrão de tratamento mais apropriado para a RCU é necessário avaliar a eficácia e a segurança comparativa entre as terapias disponíveis. Existem poucos estudos de comparação direta (*head-to-head*) entre as terapias convencionais com biológicos e diversos ECRs têm comparado a eficácia de diferentes tratamentos biológicos com placebo. Neste contexto, as metanálises pareadas e metanálises em rede permitem o melhor uso das informações diretas e indiretas disponíveis para determinar a eficácia relativa dos tratamentos.

Assim, foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar as revisões sistemáticas com metanálise que avaliassem a eficácia e segurança dos biológicos em comparação com medicamentos convencionais para o tratamento de RCU moderada a grave.

Estudos que estabeleceram comparações com placebo também foram considerados, visto que uma parte considerável dos pacientes desse braço estavam sob



terapia convencional concomitante Tabela 16 - ANEXO 4. Nestes estudos, todos os medicamentos biológicos (infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe) foram superiores ao placebo para indução de uma resposta clínica, remissão, manutenção da remissão e cicatrização da mucosa (77). Adicionalmente, os biológicos anti-TNF foram associados com uma redução estatisticamente significativa em relação aos desfechos de hospitalização e cirurgia em pacientes com RCU moderada a grave (79). Também foi observado que o tratamento de indução e manutenção com biológicos proporcionou melhora a QVRS de pacientes com RCU moderada a grave em comparação com o placebo (78).

Para o desfecho de indução da cicatrização da mucosa, tanto os anti-TNFs quanto as anti-integrinas alcançaram efeitos estatisticamente significativos como classe terapêutica. No estudo com comparador ativo (85), foi demonstrado que a cicatrização da mucosa ocorreu em taxas similares entre os grupos infliximabe (55%) e infliximabe + azatioprina (63%), ambos estatisticamente superiores à monoterapia com azatioprina (37%). Os resultados da metanálise em rede para indução da cicatrização da mucosa revelaram que todos os medicamentos biológicos (infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe) foram superiores ao placebo, diferentemente da terapia convencional com azatioprina que não apresentou significância estatística nessa comparação (74). Na metanálise de Zhou *et al.* 2015 (75), infliximabe apresentou um efeito estatisticamente significativo na indução de resposta clínica em comparação com a terapia convencional e adalimumabe apresentou efeitos estatisticamente significativos na indução de remissão clínica e resposta clínica na RCU em comparação com a terapia convencional.

Para pacientes com RCU aguda grave refratária aos esteroides, os estudos não randomizados sugerem que o infliximabe está associado a uma melhor resposta ao tratamento e a um menor risco de colectomia em 12 meses em comparação com a ciclosporina. Em relação aos EAs relacionados ao tratamento, não foi observada diferença significativa entre os dois grupos (76).

Dessa forma, conclui-se que o tratamento com biológicos pode ser considerado uma alternativa mais eficaz em comparação com a terapia convencional, com um perfil de segurança tolerável para pacientes com RCU moderada a grave.

## 6 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

Os medicamentos biológicos são recomendados pelas principais agências de ATS para o tratamento de RCU moderada a grave. As recomendações emitidas pelo *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* estão descritas na Tabela 12.

**Tabela 12. Recomendações das agências de ATS sobre a incorporação de medicamentos biológicos no tratamento da RCU**

Agência	Medicamento	Decisão	Recomendação
<b>NICE</b>	Infliximabe	Recomendado	Tratamento de RCU ativa, moderada a grave, em adultos cuja doença tenha respondido inadequadamente à terapia convencional incluindo corticosteróides e mercaptopurina ou azatioprina, ou que não tolerem ou tenham contraindicações médicas para tais terapias (87)
<b>NICE</b>	Adalimumabe	Recomendado	Idem ao infliximabe (87)
<b>NICE</b>	Golimumabe	Recomendado	Idem ao infliximabe (87)
<b>NICE</b>	Vedolizumabe	Recomendado	Tratamento de RCU ativa, moderada a grave, em adultos cuja doença tenha respondido inadequadamente à terapia convencional ou à anti-TNF, ou que não tolerem ou tenham contraindicações médicas para tais terapias (88)
<b>CADTH</b>	Infliximabe	Recomendado	Tratamento de pacientes adultos com RCU moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou foram

Agência	Medicamento	Decisão	Recomendação
			intolerantes a terapia convencional ou às terapias anti-TNF (89)
<b>CADTH</b>	Adalimumabe	Não recomendado	Custo-efetividade desfavorável (90)
<b>CADTH</b>	Golimumabe	Não recomendado	Custo-efetividade desfavorável (91)
<b>CADTH</b>	Vedolizumabe	Recomendado	Tratamento de pacientes adultos com RCU moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou foram intolerantes a terapia convencional ou às terapias anti-TNF (92)
<b>PBAC</b>	Infliximabe	Recomendado	Tratamento de RCU ativa, moderada a grave, em adultos ou crianças que apresentem resposta inadequada ou contraindicação às terapias convencionais (93)
<b>PBAC</b>	Adalimumabe	Recomendado	Idem ao infliximabe (94)
<b>PBAC</b>	Golimumabe	Recomendado	Idem ao infliximabe (95)
<b>PBAC</b>	Vedolizumabe	Recomendado	Tratamento de RCU ativa, moderada a grave, em adultos ou crianças que apresentem resposta inadequada ou contraindicação às terapias convencionais ou a anti-TNF (96)

NICE: National Institute for Health and Care Excellence; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC); RCU: retocolite ulcerativa

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme apresentado neste dossiê, a RCU é uma doença que acomete predominantemente o trato gastrointestinal e faz parte do grupo de doenças imunomediadas. Desta forma, assim como outras enfermidades de mesma natureza, esta possui sérias repercussões sistêmicas. Este caráter sistêmico associado aos próprios sintomas intestinais da RCU, que são incômodos e constrangedores, impõem uma carga humanística considerável aos pacientes, com grande sofrimento físico e psicossocial, comprometendo sua qualidade de vida e produtividade (12,32,35).

Além disso, as evidências também mostraram que a RCU é uma doença de alta carga econômica (37–41,43,44,48,49) e apesar do incremento de custos associados à incorporação das terapias biológicas,, essas são as únicas que podem ser efetivas em induzir e manter a remissão dos sintomas associados a doença, contribuindo para a redução de utilização dos demais recursos em saúde, como hospitalizações recorrentes e cirurgias (50), que são importantes preditores do alto custo da doença (39–44).

Atualmente os pacientes com RCU moderada a grave atendidos no setor de saúde suplementar não recebem tratamento adequado, com opções terapêuticas que possuem limitações de eficácia e eventos adversos importantes. Este cenário vai de encontro às recomendações das principais diretrizes internacionais em DII (52,53) e às próprias recomendações do GEDIIB, que reúne os maiores especialistas em DII no país (4).

As evidências apresentadas na revisão sistemática demonstram o benefício clínico proporcionado pelos biológicos no tratamento da RCU moderada a grave comparados às terapias convencionais com imunossuppressores e corticosteróides. Além de proporcionarem melhoria nos principais desfechos clínicos como remissão sustentada em curto e longo prazos e cicatrização da mucosa intestinal, os medicamentos biológicos também são eficazes em promover redução da taxa de cirurgias (colectomia) e melhorar a qualidade de vida dos pacientes; além disso, os medicamentos biológicos possuem um perfil de segurança satisfatório, diferentemente dos medicamentos convencionais, que apresentam importantes problemas de toxicidade, que limitam seu uso em longo prazo.

Os medicamentos biológicos receberam recomendação positiva pelas principais agências de ATS internacionais. Desta forma, a incorporação dos medicamentos biológicos para o tratamento da RCU moderada a grave representa um avanço relevante não só para a conduta clínica dos pacientes como também para a sustentabilidade do sistema de saúde.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institute For Health and Care Excellence. Guidelines. Ulcerative Colitis Management. 2018.
2. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet* (London, England). England; 2017 Apr;389(10080):1756–70.
3. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2011 Nov 2;365(18):1713–25. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1102942>
4. GEDIIB. Consenso sobre Tratamento da Doença Inflamatória Intestinal. 2010.
5. Parente JML. Características demográficas e fenótipos clínicos das doenças inflamatórias intestinais no Nordeste do Brasil. Tese de Doutorado. Campinas; 2014.
6. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* (London, England). England; 2018 Dec;390(10114):2769–78.
7. Santos RM dos, Silva K dos S, Sandinha MR, Sá SPC, Santos AH dos, Carvalho ATP. Inflammatory Bowel Disease: Outpatient Treatment Profile. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(2):96–100.
8. Gasparini RG. Incidência e prevalência de doenças inflamatórias intestinais no estado de São Paulo - Brasil. Tese de Doutorado. Botucatu; 2018.
9. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. England; 2015 Apr;12(4):205–17.
10. Edward FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut*. England; 1963 Dec;4:299–315.
11. Costa LA, Mendes R, Campelo V, Miguel J, Parente L. Estudo Clínico-Epidemiológico Das Doenças Inflamatórias Intestinais No Estado Do Piauí. 2011;05:0–3.
12. Souza MM de, Belasco AGS, Aguilar-Nascimento JE de. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal do estado de Mato

- Grosso. Rev Bras Coloproctol. 2008;28(3):324–8.
13. Persborn M. Studies of barrier function in patients with ulcerative colitis and pouchitis [Internet]. Clinical and Experimental Medicine. 2011. Available from: <http://liu.diva-portal.org/smash/get/diva2:441953/FULLTEXT01>
  14. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. Lancet [Internet]. 2012;380(9853):1606–19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612601500>
  15. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. Nat Genet. United States; 2015 Sep;47(9):979–86.
  16. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature [Internet]. Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers Limited. All Rights Reserved.; 2012 Oct 31;491:119. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature11582>
  17. Iskandar HN, Dhare T, Farraye FA. Ulcerative Colitis: Update on Medical Management. Curr Gastroenterol Rep. United States; 2015 Nov;17(11):44.
  18. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. Mayo Clin Proc. England; 2006 Nov;81(11):1462–71.
  19. Teixeira FV, Hosne RS, Sobrado CW. Management of ulcerative colitis: A clinical update. J Coloproctology. Sociedade Brasileira de Coloproctologia; 2015;35(4):230–7.
  20. Mendes RP. Avaliação do perfil evolutivo da retocolite ulcerativa em ambulatório de referência brasileiro para doenças intestinais no período de 20 anos. 2016.
  21. Domènech E, Mañosa M, Cabré E. An overview of the natural history of inflammatory bowel diseases. Dig Dis. 2014;32(4):320–7.
  22. Andreia Filipa Quina R. Doença Inflamatória Intestinal. 2008.
  23. Monstad I, Hovde Ø, Camilla I, Moum BA. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis : results from population-based and observational studies.

- 2014;95–104.
24. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2002 Nov 1;61(suppl 3):iii8 LP-iii18. Available from: [http://ard.bmj.com/content/61/suppl\\_3/iii8.abstract](http://ard.bmj.com/content/61/suppl_3/iii8.abstract)
  25. Weimers P, Munkholm P. The Natural History of IBD: Lessons Learned. *Curr Treat Options Gastroenterol. Current Treatment Options in Gastroenterology*; 2018;16(1):101–11.
  26. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Population-Based Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 Jun;10(6):639–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356512001097>
  27. Jewel Samadder N, Valentine JF, Guthery S, Singh H, Bernstein CN, Wan Y, et al. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Diseases: A Population-Based Study in Utah. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2017 Aug 3;62(8):2126–32. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-016-4435-4>
  28. Zhiqin W, Palaniappan S, Raja Ali RA. Inflammatory Bowel Disease-related Colorectal Cancer in the Asia-Pacific Region: Past, Present, and Future. *Intest Res* [Internet]. 2014;12(3):194. Available from: <http://irjournal.org/journal/view.php?doi=10.5217/ir.2014.12.3.194>
  29. Söderlund S, Granath F, Broström O, Karlén P, Löfberg R, Ekblom A, et al. Inflammatory Bowel Disease Confers a Lower Risk of Colorectal Cancer to Females Than to Males. *Gastroenterology* [Internet]. 2010 May;138(5):1697–1703.e2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508510001794>
  30. Lopez-Sanroman A, Carpio D, Calvet X, Romero C, Cea-Calvo L, Julia B, et al. Perceived Emotional and Psychological Impact of Ulcerative Colitis on Outpatients in Spain: UC-LIFE Survey. *Dig Dis Sci. United States*; 2017 Jan;62(1):207–16.
  31. Davis S, Robison B, Vess J, Lebel J. Primary Care Management of Ulcerative Colitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(3):11–9.
  32. Falcão L, Martinelli V. Associação de doença inflamatória intestinal com ansiedade e depressão: avaliação dos fatores de risco. *GED gastroenterol*



endosc dig. 2016;35(2):52–8.

33. Flores C, Calixto R, Francesconi CF. Inflammatory Bowel Disease: Low Impact on Scores of Quality of Life, Depression and Anxiety in Patients Attending a Tertiary Care Center in Brazil. *Gastroenterology*. 2015;144(5):S-653-S-654.
34. Dallaqua R. Qualidade de vida e capacidade funcional em pacientes com doenças inflamatórias intestinais. 2015.
35. Yarlas A, Rubin DT, Panés J, Lindsay JO, Vermeire S, Bayliss M, et al. Burden of ulcerative colitis on functioning and well-being: A systematic literature review of the SF-36® Health Survey. *J Crohn's Colitis*. 2018;12(5):600–9.
36. Van Assche G, Peyrin-Biroulet L, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR, Bokemeyer B, et al. Burden of disease and patient-reported outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis in the last 12 months - Multicenter European cohort study. *Dig Liver Dis*. Netherlands; 2016 Jun;48(6):592–600.
37. Mehta F. Report: economic implications of inflammatory bowel disease and its management. *Am J Manag Care*. United States; 2016 Mar;22(3 Suppl):s51-60.
38. Cohen R, Skup M, Ozbay AB, Rizzo J, Yang M, Diener M, et al. Direct and indirect healthcare resource utilization and costs associated with ulcerative colitis in a privately-insured employed population in the US. *J Med Econ*. England; 2015 Jun;18(6):447–56.
39. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2013;7(4):322–37. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873994613000305>
40. Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, Xie J, Mulani PM, Chao J. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther*. England; 2010 Apr;31(7):693–707.
41. Murthy SK, James PD, Antonova L, Chalifoux M, Tanuseputro P. High end of life health care costs and hospitalization burden in inflammatory bowel disease patients: A population-based study. *PLoS One* [Internet]. Public Library of Science; 2017 May 12;12(5):e0177211–e0177211. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28498877>
42. Sonnenberg A. Age distribution of IBD hospitalization. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2010;16(3):452–7. Available from:



- <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-77149177418&doi=10.1002%2Fibd.21058&partnerID=40&md5=48878556a6d00517ab73dc518d06f64f>
43. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. Clin Gastroenterol Hepatol. United States; 2018 Mar;16(3):343–356.e3.
  44. Golovics PA, Lakatos L, Mandel MD, Lovasz BD, Vegh Z, Kurti Z, et al. Does Hospitalization Predict the Disease Course in Ulcerative Colitis? Prevalence and Predictors of Hospitalization and Re-Hospitalization in Ulcerative Colitis in a Population-based Inception Cohort (2000-2012). J Gastrointestin Liver Dis. Romania; 2015 Sep;24(3):287–92.
  45. Oussalah A, Evesque L, Laharie D, Roblin X, Boschetti G, Nancey S, et al. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. Am J Gastroenterol. United States; 2010 Dec;105(12):2617–25.
  46. Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, Heap G, Cummings F, Warren BF, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. J Crohn's Colitis [Internet]. 2010;4(4):431–7. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-77957302417&doi=10.1016%2Fj.crohns.2010.02.001&partnerID=40&md5=89c69a384d8f6f5011f7dfcbc8de615c>
  47. Bassi A, Dodd S, Williamson P, Bodger K. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: a single centre retrospective study. Gut. England; 2004 Oct;53(10):1471–8.
  48. Cohen RD, Rizzo J, Soliman AM, Skup M, Yang M, Chao J, et al. Economic Burden of Common Comorbidities Associated With Ulcerative Colitis. Gastroenterology [Internet]. Elsevier; 2013 May 1;144(5):S-149. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(13\)60535-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(13)60535-1)
  49. de S. B. Fróes R, Carvalho ATP, Antonio AJ, de Barros Moreira AMH, Moreira JPL, Luiz RR, et al. The socio-economic impact of work disability due to inflammatory bowel disease in Brazil. Eur J Heal Econ. 2018;19(3):463–70.

50. Dan A, Boutros M, Nedjar H, Kopylov U, Afif W, Khalil MA, et al. Cost of Ulcerative Colitis in Quebec, Canada: A Retrospective Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. England; 2017 Aug;23(8):1262–71.
51. Langan RC, Gotsch PB, Krafczyk MA, Skilling DD. Ulcerative Colitis: Diagnosis and Treatment. *Am Acad Fam Physicians*. 2007;76(9):1323–30.
52. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2017 Jul 1;11(7):769–84. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/7/769/2962457>
53. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2019 Mar;114(3):384–413. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00000434-201903000-00010>
54. Waljee AK, Wiitala WL, Govani S, Stidham R, Saini S, Hou J, et al. Corticosteroid Use and Complications in a US Inflammatory Bowel Disease Cohort. *PLoS One*. United States; 2016;11(6):e0158017.
55. Gisbert JP, Gomollon F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol*. United States; 2008 Jul;103(7):1783–800.
56. Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR, Bokemeyer B, et al. Treatment satisfaction, preferences and perception gaps between patients and physicians in the ulcerative colitis CARES study: A real world-based study. *Dig Liver Dis*. Netherlands; 2016 Jun;48(6):601–7.
57. Loftus E V, Davis KL, Wang C-C, Dastani H, Luo A. Treatment patterns, complications, and disease relapse in a real-world population of patients with moderate-to-severe ulcerative colitis initiating immunomodulator therapy. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2014;20(8):1361–7. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84905496700&doi=10.1097%2FMIB.000000000000089&partnerID=40&md5=34e68a2bf96353004d2001cd43286c86>
58. Molnár T, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szűcs M, Nyári T, et al. Long-term outcome of cyclosporin rescue therapy in acute, steroid-refractory severe

- ulcerative colitis. United Eur Gastroenterol J [Internet]. 2014/01/23. SAGE Publications; 2014 Apr;2(2):108–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24918015>
59. La Nauze RJ, Sparrow MP. Thiopurine immunomodulators in ulcerative colitis: moving forward with current evidence. Curr Drug Targets. United Arab Emirates; 2011 Sep;12(10):1406–12.
60. Gearry RB, Barclay ML, Burt MJ, Collett JA, Chapman BA. Thiopurine drug adverse effects in a population of New Zealand patients with inflammatory bowel disease. Pharmacoepidemiol Drug Saf. England; 2004 Aug;13(8):563–7.
61. Brasil. Anvisa. Consulta a produtos [Internet]. 2019 [cited 2019 Feb 6]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/consultas>
62. Remicade. Bula de produto. Farm. Resp.: Marcos R. Pereira CRF-SP 12.304. São Paulo; 2018.
63. Simponi. Bula de produto. Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304. 2013;
64. HUMIRA. Bula de produto. Farm. Resp.: Carlos E. A. Thomazini CRF-SP 24762. São Paulo; 2015.
65. Entyvio. Bula de produto. Farm. Resp.: Carla A. Inpossinato CRF-SP nº 38.535. 2009.
66. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. United States; 2005 Dec;353(23):2462–76.
67. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D’Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. Gut. England; 2011 Jun;60(6):780–7.
68. Adalimumab in the Treatment of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: ULTRA 2 Trial Results. Gastroenterol Hepatol (N Y) [Internet]. Millennium Medical Publishing; 2013 May;9(5):317–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23943669>
69. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al.

- Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2014;146(1):96–109.e1. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001650851300886X>
70. Reinisch W, Feagan B, Marano C, Strauss R. Clinical outcomes in continuous clinical responders with moderately to severely active ulcerative colitis: sub-analyses from the pursuit-sc maintenance study. *United Eur Gastroenterol J*. 2014;2(Supplement 1).
  71. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Aug 22;369(8):699–710. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1215734>
  72. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells G a, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
  73. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. 2014.
  74. Cholepranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(10):1291–302.
  75. Zhou Z, Dai C, Liu W-X. Anti-TNF- $\alpha$  therapy about infliximab and adalimumab for the effectiveness in ulcerative colitis compared with conventional therapy: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology*. Greece; 2015;62(138):309–18.
  76. Narula N, Marshall JK, Colombel JF, Leontiadis GI, Williams JG, Muqtadir Z, et al. Systematic review and meta-analysis: Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in patients with severe ulcerative colitis refractory to steroids. *Am J Gastroenterol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2016;111(4):477–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.7>
  77. Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, Garcia-Lopez S, Lopez-Del Val A. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm*. Netherlands; 2018 Dec;40(6):1411–9.

78. Paschos P, Katsoula A, Salanti G, Giouleme O, Athanasiadou E, Tsapas A. Systematic review with network meta - analysis : the impact of medical interventions for moderate - to - severe ulcerative colitis on health - related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(11–12):1174–85.
79. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* England; 2017 Jan;45(1):3–13.
80. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Pare P, McDonald JWD, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol.* United States; 2008 Dec;6(12):1370–7.
81. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel J-F, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* United States; 2012 Feb;142(2):253–7.
82. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* United States; 2013 Aug;369(8):699–710.
83. Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* Japan; 2014 Feb;49(2):283–94.
84. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanss J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* United States; 2014 Jan;146(1):96–109.e1.
85. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Marquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* United States; 2014 Feb;146(2):392–400.e3.
86. Thorne K, Alrubaiy L, Akbari A, Samuel DG, Morrison-Rees S, Roberts SE.

- Colectomy rates in patients with ulcerative colitis following treatment with infliximab or ciclosporin: A systematic literature review. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016;28(4):369–82.
87. NICE. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy. 2015.
  88. NICE. Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. 2015.
  89. CADTH. CADTH Canadian Drug Expert Review Committee Final Recommendation: Infliximab. 2016.
  90. CADTH. CADTH Canadian Drug Expert Review Committee Final Recommendation: Adalimumab. 2015.
  91. CADTH. Golimumab (Simponi) (Subcutaneous Injection): Adult Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis Who Have Had an Inadequate Response to, or Have Medical Contraindications for, Conventional Therapies. 2014.
  92. CADTH. CADTH Canadian Drug Expert Review Committee Final Recommendation: Vedolizumab. 2016.
  93. PBAC. Public Summary Document – November 2014 PBAC Meeting. 2014.
  94. PBAC. Public Summary Document – March 2016 PBAC Meeting. 2016.
  95. PBAC. Public Summary Document – November 2017 PBAC Meeting. 2017.
  96. PBAC. Public Summary Document – March 2015 PBAC Meeting. 2015.
  97. GAMEDII. Índices de Gravidade [Internet]. 2019. Available from: <http://www.gamedii.com.br/docs/area-do-profissional/escores.pdf>
  98. Bonovas S, Peyrin-biroulet TLGNL, Danese S. Systematic review with network meta-analysis : comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2018;47(4):454–65.
  99. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease : A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol.

Elsevier, Inc; 2016;14(10):1385–97.

100. Singh S, Fumery M, Murad WJSMH. Systematic review with network meta-analysis : first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(2):162–75.
101. Lasa J, Rausch A, Zubiaurre I. Efficacy and safety of anti-integrin antibodies in inflammatory bowel disease: systematic review and. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2018;48(2):106–16.
102. Kokkinidis DG, Bosdelekidou EE, Iliopoulou SM, Tassos AG, Texakalidis PT, Economopoulos KP, et al. Emerging treatments for ulcerative colitis : a systematic review. *Scand J Gastroenterol ISSN.* 2017;52(9):923–931.
103. Shah ED, Farida JP, Siegel CA, Chong K, Melmed GY. Risk for Overall Infection with Anti-TNF and Anti-integrin Agents Used in IBD : A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(4):570–577.
104. Komaki Y, Komaki F, Micic D, Yamada A, Suzuki Y, Sakuraba A. Pharmacologic therapies for severe steroid refractory hospitalized ulcerative colitis: A network meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(6):1143–51.
105. Vickers AD. Systematic Review with Network Meta-Analysis : Comparative E cacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. 2019;1–13.
106. Feuerstein JD, Akbari M, Tapper EB, Cheifetz AS. Systematic review and meta-analysis of third-line salvage therapy with in fl iximab or cyclosporine in severe ulcerative colitis. 2016;341–7.
107. Mocko P, Kawalec P, Pilc A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Therapy of Ulcerative Colitis : A Systematic Review and Network. *Pharmacother Publ.* 2016;36(8):870–9.
108. Thorne K, Alrubaiy L, Akbari A, Samuel DG, Morrison-rees S. Colectomy rates in patients with ulcerative colitis following treatment with in fl iximab or ciclosporin : a systematic literature review. 2016;
109. Archer R, Tappenden P, Ren S, James MM, Harvey R, Basarir H, et al. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262): clinical effectiveness systematic review and economic



- model. Natl Inst Heal Res. 2016;20(39):1–326.
110. Galván-Banqueri M, Vega-Coca, Castillo-Muñoz, Calvo B, López M. Indirect comparison for Anti-TNF drugs in moderate to severe ulcerative colitis. *Farm Hosp.* 2015;39(2):80–91.
  111. Williams CJM, Peyrin-Biroulet, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor-a therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:447–58.
  112. Leblanc K, Mh M, Ce P, Jk M. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life ( Review ). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9).
  113. Thorlund K, Druyts E, Toor K, Mills EJ. Comparative efficacy of golimumab , infliximab , and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis : a network meta-analysis accounting for differences in trial designs. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;1–8.
  114. Song Y, Zheng P. Efficacy and safety of tumor necrosis factor- a blockers for ulcerative colitis : A systematic review and meta-analysis of published randomized. *J Food Drug Anal [Internet]. Elsevier Ltd;* 2014;23(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfda.2014.06.003>
  115. Lopez A, Ford AC, Colombel J, Reinisch W, Sandborn WJ, Peyrin-biroulet L. Efficacy of tumour necrosis factor antagonists on remission , colectomy and hospitalisations in ulcerative colitis : Meta-analysis of placebo-controlled trials. *Dig Liver Dis [Internet]. Editrice Gastroenterologica Italiana;* 2015;47(5):356–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2015.01.148>
  116. Luthra P, Peyrin-Biroulet L. Systematic review and meta-analysis : opportunistic infections and malignancies during treatment with anti-integrin antibodies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:1227–1236.
  117. Kawalec P, Pilc A. An indirect comparison of infliximab versus adalimumab or golimumab for active ulcerative colitis. *Arch Med Sci.* 2016;12(5):1097–1109.
  118. Kawalec P, Mikrut A, Łopuch S. Systematic review of the effectiveness of biological therapy for active moderate to severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1159–70.
  119. Danese S, Fiorino G, Peyrin-biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G. Biological



Agents for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *Ann Intern Med*. 2014;160:704–11.

120. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis : the ef fi cacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:660–71.
121. Lv R, Qiao W, Wu Z, Wang Y, Dai S, Liu Q, et al. Tumor Necrosis Factor Alpha Blocking Agents as Treatment for Ulcerative Colitis Intolerant or Refractory to Conventional Medical Therapy : A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):1–9.
122. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB. Efficacy of Biological Therapies in Infl ammatory Bowel Disease : Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:644–59.
123. Ehteshami-afshar S, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. A systematic review and meta-analysis of the effects of infliximab on the rate of colectomy and post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Arch Med Sci* 2011; 2011;7(6):1000–12.
124. Lawson M, Thomas A, Akobeng A. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for treatment of active ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2006;(3):33. Available from: <http://summaries.cochrane.org/CD005112/tumour-necrosis-factor-alpha-blocking-agents-for-treatment-of-active-ulcerative-colitis>

## ANEXO 1

**Tabela 13. Índice de atividade inflamatória de RCU de acordo com os critérios de Truelove e Witts**

Características	Leve	Moderada	Grave
Número de evacuações	4	4 a 6	➤ 6
Sangue uso nas fezes	±	+	++
Temperatura	Normal	Valores intermediários	Temperatura média noturna > 37,5 °C em dois dias dentro de quatro dias
Pulso	Normal	Intermediário	> 90 bpm
Hemoglobina (g/dL)	> 10,5	Intermediário	< 10,5
VHS (mm/1ª hora)	< 30	Intermediário	> 30 mm, 1ª hora

RCU: retocolite ulcerativa; VHS: velocidade de hemossedimentação

Fonte: adaptado de GAMEDII , 2019 (97)

**Tabela 14. Índice de gravidade da RCU de acordo com o escore da clínica Mayo**

Escore	N de evacuações	Sangramento retal	Achados endoscópicos	Avaliação global
<b>0</b>	Número habitual	Ausência	Ausência de doença ou doença inativa (cicatriz)	Normal
<b>1</b>	1 a 2 vezes além do habitual	Laivos de sangue em menos da metade das evacuações	Doença leve (eritema, perda do padrão vascular leve friabilidade)	Leve
<b>2</b>	3 a 4 vezes além do habitual	Sangue vivo na maioria das evacuações	Doença moderada (eritema evidente, perda do padrão vascular, erosões)	Moderada
<b>3</b>	5 ou mais vezes além do habitual	Evacuações apenas com sangue	Doença grave (sangramento espontâneo, ulcerações)	Grave

Fonte: adaptado de GAMEDII , 2019 (97)

## ANEXO 2

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados na Tabela 15.

**Tabela 15. Estudos excluídos após análise completa do texto e motivo da exclusão.**

Primeiro autor	Motivo da exclusão
1. Bonovas 2018 (98)	Estudos incluídos no estudo de Trigo-Vicente 2018 (77)
2. Bonovas 2016 (99)	Estudos incluídos no estudo de Trigo-Vicente 2018 (77)
3. Singh 2018 (100)	Estudos incluídos no estudo de Trigo-Vicente 2018 (77)
4. Lasa 2018 (101)	Estudos incluídos no estudo de Trigo-Vicente 2018 (77)
5. Kokkinidis 2017(102)	População não está de acordo com a pergunta PICO
6. Shah 2017 (103)	Comparador não está de acordo com a pergunta PICO
7. Komaki <i>et al.</i> 2017 (104)	Estudos incluídos no estudo de Trigo-Vicente 2018 (77)
8. Shah 2017 (103)	População não está de acordo com a pergunta PICO
9. Vickers 2016 (105)	Estudos incluídos no estudo de Trigo-Vicente 2018 (77)
10. Feuerstein 2016 (106)	População não está de acordo com a pergunta PICO
11. Močko 2016 (107)	Estudos incluídos no estudo de Trigo-Vicente 2018 (77)
12. Thorne 2016 (108)	Desenho de estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
13. Archer 2016 (109)	Estudos incluídos no estudo de Trigo-Vicente 2018 (77)
14. Galván-Banqueri 2015 (110)	Estudos incluídos no estudo de Trigo-Vicente 2018 (77)
15. Williams 2014 (111)	População não está de acordo com a pergunta PICO
16. LeBlanc 2015 (112)	População não está de acordo com a pergunta PICO

Primeiro autor	Motivo da exclusão
<b>17. Thorlund 2015</b> (113)	Estudos incluídos no estudo de Trigo-Vicente 2018 (77)
<b>18. Song 2015</b> (114)	Estudos incluídos no estudo de Trigo-Vicente 2018 (77)
<b>19. Lopez 2015</b> (115)	Estudos incluídos no estudo de Trigo-Vicente 2018 (77)
<b>20. Luthra 2015</b> (116)	População não está de acordo com a pergunta PICO
<b>21. Kawalec 2016</b> (117)	Estudos incluídos no estudo de Trigo-Vicente 2018 (77)
<b>22. Kawalec 2014</b> (118)	Estudos incluídos no estudo de Trigo-Vicente 2018 (77)
<b>23. Danese 2014</b> (119)	Estudos incluídos no estudo de Trigo-Vicente 2018 (77)
<b>24. Stidham 2014</b> (120)	Estudos incluídos no estudo de Trigo-Vicente 2018 (77)
<b>25. Lv 2014</b> (121)	População não está de acordo com a pergunta PICO
<b>26. Ford 2011</b> (122)	População não está de acordo com a pergunta PICO
<b>27. Ehteshami-Afshar 2011</b> (123)	Estudos incluídos no estudo de Trigo-Vicente 2018 (77)
<b>28. Lawson 2006</b> (124)	População não está de acordo com a pergunta PICO

## ANEXO 3

**Formulário AMSTAR de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas.**

### **1. Um desenho foi definido a priori?**

**A questão de pesquisa e os critérios de inclusão foram estabelecidos antes da realização do estudo.**

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Sem resposta
- ☐ Não aplicável

### **2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?**

**Havia pelo menos dois avaliadores independentes e foi estabelecido um consenso para as eventuais divergências encontradas.**

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Sem resposta
- ☐ Não aplicável

### **3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na literatura?**

**Pelo menos duas fontes eletrônicas foram pesquisadas. O relatório inclui a data e os bancos de dados utilizados (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE), as palavras chave e/ou termos MeSH e, sempre que possível, fornecer a estratégia de busca.**

**A pesquisa foi complementada por literatura cinzenta e busca manual por: resenhas, livros-texto, registros especializados, consulta a especialistas, outros conteúdos atuais e revisão das referências dos estudos encontrados.**

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Sem resposta
- ☐ Não aplicável

---

**4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?**

Os autores declararam que procuraram por relatórios, independentemente do seu tipo de publicação. Os autores indicaram se foram ou não excluídos quaisquer relatórios (desde revisão sistemática), com base no estado de publicação, idioma, e etc.

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Sem resposta
- ☐ Não aplicável

---

**5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?**

A lista de estudos incluídos e excluídos foi apresentada.

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Sem resposta
- ☐ Não aplicável

---

**6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?**

De uma forma agregada, como uma tabela, foram fornecidos os dados dos estudos originais, tais como: participantes, intervenções e resultados. A gama de características em todos os estudos analisados como, por exemplo, idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estado da doença, duração, gravidade ou outras doenças foram apresentadas.

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Sem resposta
- ☐ Não aplicável

---

**7. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?**

“A priori, foram fornecidos métodos de avaliação (por exemplo, para os estudos de eficácia ou efetividade, caso o autor tenha optado por incluir apenas os estudos controlados randomizados, duplo-cegos, com placebo e que abordem sigilo da

**alocação, como critérios de inclusão), para outros tipos de estudos relevantes.**

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Sem resposta
- ☐ Não aplicável

**8. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?**

**Os resultados de qualidade do rigor metodológico e científico foram considerados na análise e nas conclusões da revisão e, explicitamente, na formulação das recomendações.**

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Sem resposta
- ☐ Não aplicável

**9. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?**

**Para os resultados agrupados, foi feito um teste para garantir que os estudos podiam ser associados e que avaliasse a homogeneidade (ou seja, teste de qui-quadrado de homogeneidade, I<sup>2</sup>). Se heterogêneos, um modelo de efeitos aleatórios foi usado e/ou foi levado em consideração à adequação clínica da combinação (ou seja, foi adequado combinar?).**

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Sem resposta
- ☐ Não aplicável

**10. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?**

**Na avaliação de viés de publicação incluiu uma combinação gráfica auxiliar (por exemplo, gráfico de funil, ou outros testes disponíveis) ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão de Egger).**

- ☐ Sim

- ☐ Não
- ☐ Sem resposta
- ☐ Não aplicável
- 

**11. Foram declarados os conflitos de interesses?**

**As potenciais fontes de financiamento do estudo foram claramente expostas tanto na revisão sistemática como nos estudos incluídos.**

- ☐ Sim
- ☐ Não
- ☐ Sem resposta
- ☐ Não aplicável
-



## ANEXO 4

**Tabela 16. Terapias concomitantes.**

Estudo	Medicamento	% de pacientes em terapia convencional concomitante	
		Braço placebo	Braço biológico
<b>ACT 1 – Rutgeerts 2005</b>	Infliximabe	Cort. 65,3% 5ASA 70,2% AZA 29,8% 6MP 14,0%	Cort. 57,9% - 59,8% 5ASA 67,8% - 70,5% AZA 37,2% - 36,1% 6MP 17,4% - 12,3%
<b>ACT 2 – Rutgeerts 2005</b>	Infliximabe	Cort. 48,8% 5ASA 72,4% AZA 28,5% 6MP 15,4%	Cort. 49,6% - 55,0% 5ASA 76,6% - 75,8% AZA 33,9% - 30,8% 6MP 9,1% - 10,8%
<b>Jiang et al 2015</b>	Infliximabe	Cort. 51,2% 5 ASA 85,4% AZA 31,7%	Cort. 53,7% 5 ASA 82,9% AZA 29,3%
<b>Xian-Janssen 2015</b>	Infliximabe	NE	NE
<b>ULTRA 2 Sandborn 2012</b>	Adalimumabe	Cort. 56,9% AZA 32,5% Aminoss. 63,0% 6MP e/ou ester. 71,1% 6MP + Ester. 18%	Cort. 60,5% AZA 37,5% Aminoss. 58,9% 6MP e/ou ester. 77,8% 6MP + ester. 20,2%
<b>Suzuki et al 2014</b>	Adalimumabe	5-ASA 92,7% AZA e 6MP 54,2% Cortic 60,4%	5-ASA 96,6% - 92,2% AZA e 6MP 45,6% Cortic 63,3% - 72,4%
<b>PURSUIT Sandborn 2014</b>	Adalimumabe	Cort. 40,5% Bud 2,4% 6MP/AZA 30,8% 5-ASA 83,4%	Cort. 42,9 - 49,6% Bud 1,8% - 2,8% 6MP/AZA 30,2% - 37,5% 5-ASA 81,2% - 83,4%
<b>PURSUIT-M Sandborn 2014</b>	Golimumabe	Cort. 53,2% Bud 3,2% 6MP/AZA 32,7% 5-ASA 80,1%	Cort. 40,0% - 51,5% Bud 2,6% - 3,9% 6MP/AZA 31,2% - 30,5% 5-ASA 77,3% - 80,1%
<b>PURSUIT-J Hibi 2017</b>	Golimumabe	Cort. 29% Bud 0%	Cort. 28%-29% Bud 0%

		6MP/AZA 42% 5-ASA 87%	6MP/AZA 44% - 50% 5-ASA 89% - 91%
<b>GEMINI 1</b> <b>Feagan 2013</b>	Vedolizumabe	Cort 38,9% Imuno 12,1% Cort + Imuno 17,4%	Cort 35,1% - 37,4% Imuno 12,4% - 21,7% Cort + Imuno 14,6% - 20,9%

Cort.: corticoides; 5-ASA: ácido 5 aminossalicílico; AZA: azatioprina; Amisoss.: aminossalicilatos; 6MP: 6-mercaptopurina;  
 ester: esteroides; Bud: budesonida; imuno: imunossupressores