

Terapia biológica endovenosa ou subcutânea para o
tratamento de pacientes adultos com RCU
moderada a grave: Infliximabe, Adalimumabe,
Golimumabe e Vedolizumabe

26 de abril de 2019

SUMÁRIO

| | |
|---|-----|
| • Sumário de tabelas | 6 |
| • Sumário de figuras | 7 |
| • Lista de abreviações | 9 |
| 1. INTRODUÇÃO | 10 |
| 1.1. DEFINIÇÃO DA DOENÇA | 10 |
| 1.2. DIAGNÓSTICO E CLASIFICAÇÃO | 11 |
| 1.3. EPIDEMIOLOGIA | 14 |
| 1.4. IMPACTO ECONÔMICO DA DOENÇA (CUSTOS DIRETOS E INDIRETOS) | 16 |
| 1.5. NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS | 19 |
| 1.6. TRATAMENTO | 21 |
| 1.7. DIRETRIZES NACIONAIS E INTERNACIONAIS | 26 |
| 1.8. DESCRIÇÃO DE TECNOLOGIA | 29 |
| 1.9. PROPOSTA DE DUT | 30 |
| 2.1. OBJETIVO | 31 |
| 2.2. MÉTODOS | 31 |
| 2.3. RESULTADOS | 34 |
| 2. DISCUSSÃO | 113 |
| 3. CONCLUSÕES | 116 |
| 4. REFERÊNCIAS | 117 |

RESUMO EXECUTIVO

DEFINIÇÃO DA DOENÇA:

A Retocolite Ulcerativa (RCU) em conjunto com a Doença de Crohn são denominadas de Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs). São doenças imunomediadas, de caráter crônico, progressivo e recidivante, altamente debilitantes e sem cura definitiva. A RCU apresenta sintomas como diarreia crônica com frequente eliminação de sangue nas fezes, tenesmo, dor abdominal, perda de peso e fadiga, com agravamento do quadro em formas mais graves da doença, podendo ocasionar cirurgias de emergência para tratar as complicações. A RCU possui períodos de agudização da doença, em que ela se encontra “ativa” e períodos de remissão. Além disso, por possuir caráter sistêmico, a RCU apresenta manifestações extra-intestinais e está associada ainda ao aumento de risco de câncer colorretal.

DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO:

O diagnóstico da doença é através da história clínica e exame físico, suportados por colonoscopia com biópsia seriada da mucosa intestinal, exames laboratoriais e de imagem. A RCU é classificada conforme a localização e extensão da doença e pela atividade, segundo a classificação de Montreal, que divide em leve, moderada, grave ou em remissão. Exames como a proteína C reativa (PCR), a calprotectina fecal, tomografia computadorizada e a ressonância magnética do abdômen auxiliam esse diagnóstico. Entretanto, como o diagnóstico depende do acesso a estes múltiplos fatores associados, ainda pode haver demora no estabelecimento do diagnóstico assertivo da doença, o que impacta no tratamento efetivo do paciente.

EPIDEMIOLOGIA:

Sociedades industrializadas e urbanizadas demonstram ser mais afetadas e com incidência crescente de RCU. No Brasil, observou-se um crescimento de 14,9% na incidência da doença entre 1988 e 2012. Dados de 2012 a 2015 revelam prevalência de 28,3 por 100 mil habitantes e incidência de 7,16 casos novos por 100.000 habitantes-ano. A RCU acomete indivíduos de todas as faixas etárias, possuindo pico de incidência entre a terceira e quarta década de vida, acometendo jovens em franca idade produtiva.

IMPACTO DA DOENÇA:

DIIs estão associadas a perda de qualidade de vida, perda de produtividade no trabalho, aumento de afastamentos temporários e aposentadorias por invalidez e desemprego. Os custos

associados com o manejo da doença são muito altos e envolvem monitoramento rigoroso, internações repetidas, uso contínuo de terapia farmacológica e, frequentemente, tratamento cirúrgico. Hospitalizações representam um impacto significativo para o sistema de saúde. Os custos do manejo da doença demonstram ser progressivos com o aumento da gravidade, além da recidiva ocasionar um aumento significativo de despesas.

NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS:

O tratamento com medicamentos biológicos auxiliam na minimização das necessidades médicas não atendidas. A resposta clínica com remissão sustentada mitiga complicações decorrentes da atividade inflamatória, proporcionando um controle efetivo da RCU, reduzindo as manifestações extra-intestinais, as taxas de atendimentos de urgência, de internação hospitalar, de colectomia e suas complicações. Assim, há melhora da qualidade de vida dos pacientes e redução de custos diretos e indiretos.

TRATAMENTO E DIRETRIZES NACIONAIS E INTERNACIONAIS:

O tratamento da RCU tem como objetivo principal o controle precoce dos sintomas na fase aguda e a remissão da doença em longo prazo.

Os algoritmos de tratamento sugerem terapia inicial com medicamentos sistêmicos convencionais (corticóides, aminossalicilatos e imunomoduladores), progredindo para a terapia biológica, especialmente quando a doença permanece nas formas moderada à grave. Os medicamentos sistêmicos convencionais apresentam limitações no tratamento de manutenção, uma vez que nem sempre alcançam o controle adequado da atividade da doença e por vezes apresentam efeitos adversos que impedem seu uso continuado. A terapia biológica promove rapidez na indução de resposta clínica e manutenção da remissão sustentada da doença. No caso de apresentações graves, o uso de corticosteróides associado a imunomoduladores e medicamento biológico pode evitar o desfecho cirúrgico. Entretanto, no caso de complicações crônicas, a cirurgia pode ter indicação. O tratamento cirúrgico possui papel limitado, não sendo uma opção curativa para a RCU tendo em vista a possibilidade de manifestações extra intestinais, além de estar associado a maior risco de complicações e no caso de ostomias definitivas, a piora da qualidade de vida dos pacientes.

Os medicamentos biológicos para o tratamento de indução e manutenção de RCU são recomendados pelas diretrizes da Sociedade Brasileira de Coloproctologia, Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil, *British Society of Gastroenterology* atualizada pelo NICE,

American College of Gastroenterology, European Crohn's and Colitis Organisation e World Gastroenterology Organisation.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA:

Terapia biológica endovenosa ou subcutânea para o tratamento de pacientes adultos com RCU moderada a grave. Os medicamentos atualmente aprovados no Brasil são infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe.

REVISÃO SISTEMÁTICA:

Foram identificados 10 ECRs e 7 meta-análises que evidenciam que infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe são mais eficazes que placebo ou terapia convencional na indução e manutenção de remissão clínica de curto e longo prazo em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave, com perfil de segurança adequado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

A RCU é uma doença crônica, debilitante e com episódios frequentes de recaída. Nesse contexto, apresenta impactos negativos para o paciente e para o sistema de saúde. Os medicamentos biológicos proporcionam rapidez na indução de resposta clínica e manutenção da remissão sustentada da doença, podendo melhorar a qualidade de vida dos pacientes e com isso reduzir o impacto social e econômico gerados pela doença. Além disso, há ampla recomendação em diretrizes nacionais e internacionais de seu uso em pacientes com RCU moderada a grave refratários, dependentes ou intolerantes a terapia sistêmica convencional.

- **SUMÁRIO DE TABELAS**

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Classificação da RCU conforme área de acometimento (adaptado de Silverberg et al.(17))..... | 12 |
| Tabela 2. Classificação de Montreal para a classificação da atividade da doença na RCU [adaptado de Silverberg et al. e Satsangi et al.] (17)..... | 12 |
| Tabela 3. Diferenciação entre RCU e DC. | 13 |
| Tabela 4. Estratégia PICOS | 31 |
| Tabela 5. Principais resultados dos estudos selecionados na revisão sistemática (44) (45) (82) 84) (83) (50) (84) (47) (49) (48) (98) 99) (40) (42) (43) (85) (41)..... | 37 |

• SUMÁRIO DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 Incidência (por 100.000 habitantes) de RCU em todo mundo (adaptada de dois outros estudos (4, 21)). | 15 |
| Figura 2. Algoritmo de tratamento para as DII, incluindo RCU e DC. Toronto Consensus (57). | 22 |
| Figura 3. Diagrama de fluxo de identificação dos artigos (PRISMA) | 36 |
| Figura 4. Comparação da eficácia de infliximabe (5 ou 10mg/kg) vs. placebo no tratamento da RCU em relação à resposta clínica de curto prazo (44). | 51 |
| Figura 5. Comparação da eficácia de infliximabe (5 ou 10mg/kg) <i>versus</i> placebo no tratamento da RCU em relação à resposta clínica de longo prazo (44). | 52 |
| Figura 6. Comparação da eficácia de infliximabe (5 ou 10mg/kg) <i>versus</i> placebo no tratamento da RCU em relação à remissão clínica de curto prazo (44). | 53 |
| Figura 7. Comparação da eficácia de infliximabe (5 ou 10mg/kg) <i>versus</i> placebo no tratamento da RCU em relação à remissão clínica de longo prazo (44). | 53 |
| Figura 8. Comparação dos efeitos adversos de infliximabe <i>versus</i> placebo no tratamento da RCU (44) | 54 |
| Figura 9. Gráfico em floresta referente à resposta clínica de curto prazo em decorrência do tratamento da retocolite ulcerativa com agentes anti-TNF- α (45). | 56 |
| Figura 10. Gráfico em floresta referente ao alívio de curto prazo em decorrência do tratamento da retocolite ulcerativa com agentes anti-TNF- α (45). | 56 |
| Figura 11. Gráfico em floresta referente à resposta clínica de longo prazo em decorrência do tratamento da retocolite ulcerativa com agentes anti-TNF- α (45). | 57 |
| Figura 12. Gráfico em floresta da meta-análise da taxa de resposta clínica de todos os grupos intervenção agrupados (82). | 59 |
| Figura 13. Gráfico em floresta da meta-análise da taxa de resposta clínica de todos os grupos intervenção com a dose de vedolizumabe igual a 2mg/kg (82). | 59 |
| Figura 14. Gráfico em floresta da meta-análise da taxa de resposta clínica de todos os grupos intervenção com a dose de vedolizumabe igual a 6mg/kg (82). | 59 |
| Figura 15. Indução de remissão clínica na retocolite ulcerativa: análise combinada de adalimumabe, infliximabe e golimumabe (46). | 62 |
| Figura 16. Manutenção da remissão clínica na retocolite ulcerativa: análise combinada de adalimumabe e Infliximabe (46). | 63 |
| Figura 17. Vedolizumab <i>versus</i> placebo: falha na indução da remissão clínica (83). | 66 |
| Figura 18. Vedolizumab <i>versus</i> placebo: falha na indução da resposta clínica (83). | 66 |
| Figura 19. Características demográficas e do baseline dos pacientes incluídos nos estudos ACT-1 e ACT-2 (50). | 69 |
| Figura 20. Sumário dos resultados primários e secundários de eficácia dos estudos ACT 1 e ACT 2 (50). | 70 |
| Figura 21. Proporção de pacientes com resposta clínica sustentada (painel A) e remissão clínica sustentada (painel B), nos estudos ACT 1 e ACT 2 (50). | 72 |
| Figura 22. Características demográficas e do baseline dos pacientes incluídos no estudo (84). | 76 |
| Figura 23. Pacientes avaliados na semana 2 que apresentaram falha terapêutica (84). | 76 |
| Figura 24. Evolução do escore de severidade modificado de Truelove e Witts em pacientes individuais. A: placebo; B: 5 mg/kg de infliximabe; C: 10 mg/kg de infliximabe; D: 20 mg/kg de Infliximabe (84). | 77 |
| Figura 25. Número de pacientes submetidos a colectomia durante os primeiros 90 dias após tratamento com infliximabe/placebo (47). | 79 |
| Figura 26. Proporção de pacientes cirúrgicos / não cirúrgicos nos grupos infliximabe e placebo (47). | 79 |
| Figura 27. Proporção de pacientes cirúrgicos e progressão do tempo até a operação nos grupos infliximabe e placebo (47). | 80 |
| Figura 28. Risco relativo para remissão clínica no grupo adalimumabe em comparação com placebo: análise de dados agrupados dos ensaios clínicos incluídos (48). | 85 |
| Figura 29. Risco relativo para resposta clínica no grupo adalimumabe em comparação com placebo: análise de dados agrupados dos ensaios clínicos incluídos (48). | 85 |
| Figura 30. Risco relativo para qualquer evento adverso no grupo adalimumabe em comparação com placebo: análise de dados agrupados dos ensaios clínicos incluídos (48). | 86 |

| | |
|--|-----|
| Figura 31. Risco relativo para malignidade no grupo adalimumabe em comparação com placebo: análise de dados agrupados dos ensaios clínicos incluídos (48). | 86 |
| Figura 32. Risco relativo para infecção grave no grupo adalimumabe em comparação com placebo: análise de dados agrupados dos ensaios clínicos incluídos (48). | 86 |
| Figura 33. Escores de atividade clínica, em ambos os grupos (A e B), de acordo com o escore modificado de atividade de doença Truelove e Witts (86). | 88 |
| Figura 34. Características demográficas e da doença dos pacientes na semana zero (87). | 91 |
| Figura 35. Efeito do tratamento com infliximabe ou placebo (87). | 91 |
| Figura 36. Resumo dos principais desfechos secundários de eficácia na semana 6 (pacientes randomizados na fase 3) (40). | 94 |
| Figura 37. Resumo dos eventos adversos até a semana 6 (todos os pacientes tratados) (40). | 95 |
| Figura 38. Principais características demográficas e da doença dos pacientes incluídos no estudo (42). | 97 |
| Figura 39. Comparação dos grupos intervenção e placebo quanto aos principais desfechos de eficácia (42). | 98 |
| Figura 40. Resumo dos eventos adversos emergentes do tratamento (42). | 99 |
| Figura 41. Principais características demográficas e da doença dos pacientes incluídos no estudo (43). | 101 |
| Figura 42. Evolução do escore DAI (disease activity index) no seguimento dos pacientes tratados com infliximabe (grupo A) (43). | 101 |
| Figura 43. Remissão clínica na semana 8 na população ITT-A3 (85). | 104 |
| Figura 44. Remissão clínica por escore parcial de Mayo (≤ 2 sem subescore > 1) ao longo do tempo na população ITT-A3 (85). | 104 |
| Figura 45. Resumo dos desfechos secundários de eficácia (85). | 104 |
| Figura 46. Resumo dos eventos adversos emergentes do tratamento (população de segurança) (85). | 105 |
| Figura 47. Proporção de pacientes responsivos à indução com golimumabe que (A) manteve resposta clínica até a semana 54 e (B) atingiu remissão clínica nas semanas 30 e 54 (41). | 109 |
| Figura 48. Proporção de pacientes responsivos à indução com golimumabe e que manteve a remissão clínica entre aqueles que estavam em remissão clínica no início do estudo (41). | 109 |
| Figura 49. Proporção de pacientes responsivos à indução com golimumabe e que alcançou remissão clínica livre de corticosteróides, na semana 54, entre aqueles que estavam recebendo corticosteróides no início do estudo (41). | 110 |
| Figura 50. Resumo dos principais resultados de eficácia dos estudos clínicos randomizados incluídos na presente revisão sistemática. | 111 |

- LISTA DE ABREVIATÖES

Adalimumabe (ADA)

American College of Gastroenterology (ACG)

American Digestive Disease Week" (DDW)

Anticorpos antidrogas (ADAs)

Avaliação de tecnologias em saúde (ATS)

Azatioprina (AZA)

British Society of Gastroenterology (BSG)

Doença de Crohn (DC)

Doenças inflamatórias intestinais (DIIs)

Estudos Adversos (EAs)

European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

European Crohn's and Colitis Organisation - ECCO

Eventos adversos graves (SAEs)

Golimumabe subcutâneo (SC)

Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB)

GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)

Metotrexato (MTX)

Número necessário para tratar (NNT)

Percentual anual (APC)

Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA)

Proteína C reativa (PCR)

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)

Retocolite Ulcerativa (RCU)

Sociedade Brasileira de Coloproctologia (SBC)

United European Gastroenterology Week" (UEGW)

Qualidade de vida (QV)

1. INTRODUÇÃO

1.1. DEFINIÇÃO DA DOENÇA

A Retocolite Ulcerativa (RCU) (CID10 – K51) e a Doença de Crohn (DC) (CID10 – K50) são referidas em conjunto como doenças inflamatórias intestinais (DIIs) (1). Ambas fazem parte do universo das doenças imunomediadas, que incluem a psoríase, artrite psoriásica, artrite reumatóide, espondilite anquilosante, entre outras de caráter crônico, progressivo e recidivante (2) (3). Resultam de uma resposta imunológica inapropriada em indivíduos geneticamente suscetíveis, sendo altamente debilitantes e sem cura definitiva (4).

Neste sentido, os principais sintomas da RCU estão relacionados ao trato digestório, como dor abdominal, alteração do hábito intestinal com diarreia frequente e eliminação de sangue nas fezes (1). Comumente tem apresentação variável, podendo o diagnóstico ser confundido com gastroenterocolite infecciosa ou síndrome do cólon irritável nos quadros leves e insidiosos, sendo esta última a condição gastroentérica para a qual os pacientes solicitam mais frequentemente uma consulta médica (5). Quando a atividade inflamatória é de moderada a grave, os sintomas são mais evidentes e o curso altamente debilitante, comprometendo as atividades de vida diária e laborativas(6, 7). Casos graves comumente levam a internação hospitalar e cirurgias de emergência são necessárias para tratar complicações como perfuração ou necrose do intestino (1). A Retocolite Ulcerativa está também associada a um aumento do risco de câncer colorretal de cerca de 2% após 10 anos de diagnóstico, podendo evoluir para 20% depois de 30 anos de doença (8-10).

A retocolite, além do acometimento específico do trato digestório, também está associada a manifestações extra-intestinais como uveíte, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, sacroileíte, colangite esclerosante primária e psoríase, apresentando assim caráter sistêmico (1).

A doença evolui com um perfil que se alterna entre *flares* (surto), nos quais o paciente se encontra em fase de “doença ativa” com a presença de agudizações graves, e períodos de remissão, nos quais a doença está mais controlada (6).

A etiologia da RCU ainda não é totalmente conhecida, mas sabe-se que envolve uma interação entre a genética do paciente, a microbiota, fatores ambientais e respostas imunes exageradas (doença imuno-mediada) (11).

A RCU acomete predominantemente adultos jovens em sua fase produtiva da vida, apresentando um pico de incidência entre a 3ª e 4ª décadas de vida (12). As populações mais jovens em sociedades industrializadas urbanizadas são as mais afetadas (13).

1.2. DIAGNÓSTICO E CLASIFICAÇÃO

O diagnóstico da retocolite ulcerativa é realizado a partir da história clínica do doente e a anamnese é fundamental, na qual o avaliador poderá encontrar história de diarréia sanguinolenta persistente, urgência retal ou tenesmo e dor abdominal intensa (12). Essas queixas costumam ser recidivantes, com períodos de maior e menor intensidade (12).

Para comprovação diagnóstica, o exame de eleição é a colonoscopia com biópsia seriada da mucosa intestinal. O padrão observado na colonoscopia é uma inflamação contínua da mucosa intestinal à partir do reto, podendo acometer todo o intestino grosso, seguindo um padrão simétrico, contínuo e circunferencial. Úlceras, erosões e friabilidade da mucosa são típicas podendo aparecer pseudopólipos em áreas em cicatrização (14, 15). A histopatologia pode evidenciar a distorção da arquitetura, abscessos de cripta, erosões, ulcerações e infiltrado inflamatório crônico com a presença de neutrófilos e necrose (6). A análise das fezes ajuda a excluir etiologias infecciosas e parasitárias e a apontar para uma causa inflamatória, nos casos de aumento da calproteína fecal (16).

Em relação a apresentação, os pacientes podem ser classificados conforme a localização e extensão da doença ao longo do intestino grosso (Tabela 1) (17).

Tabela 1. Classificação da RCU conforme área de acometimento (adaptado de Silverberg et al.(17)).

| Classificação | Área | Descrição |
|---------------|------------------|---|
| E1 | Proctite | Envolvimento limitado ao reto [extensão proximal da inflamação é distal à junção reto-sigmóide] |
| E2 | Lateral/esquerda | Envolvimento limitado à proporção do cólon distal à flexura esplênica [análoga à colite "distal"] |
| E3 | Extensa | Envolvimento se estende proximal à flexura esplênica, incluindo pancolite |

Exames complementares são utilizados para auxiliar no diagnóstico diferencial e para avaliar a atividade inflamatória da doença, permitindo a indicação do tratamento mais adequado e o seguimento a longo prazo. A classificação de Montreal, que define a atividade da doença segundo a combinação de sinais e sintomas clínicos e exames laboratoriais, pode ser utilizada para o estadiamento do paciente. (Tabela 2) (6).

Tabela 2. Classificação de Montreal para a classificação da atividade da doença na RCU [adaptado de Silverberg et al. e Satsangi et al.] (17)

| | Leve | Moderada | Grave |
|---|--------|------------------------|---|
| 1.Número de evacuações/dia | = 4 | 5 | ≥ 6 |
| 2.Sangue vivo nas fezes | ± | + | ++ |
| 3.Temperatura | normal | valores intermediários | temperatura média noturna ≥37,5 ou ≥37,8 em 2 dias dentro de 4 dias |
| 4.Pulso | normal | intermediário | >90bpm |
| 5.Hemoglobina (g/dL) | >10,5 | intermediária | = 10,5 |
| 6.Velocidade Hemhemossedimentação (mm/1h) | = 30 | intermediária | > 30 |

ESR: taxa de sedimentação eritrocitária; CRP: proteína C-reativa; bpm: batidas por minuto.

Exames laboratoriais como a proteína C reativa (PCR) e a calprotectina fecal auxiliam a mensurar a atividade inflamatória e exames de imagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética do abdômen, suportam o diagnóstico de complicações agudas e crônicas (18).

Apesar de toda a semiologia, em aproximadamente 10% dos pacientes o diagnóstico diferencial entre RCU e DC não é possível na fase inicial da apresentação (19). Segue abaixo a Tabela 3 com alguns achados que podem ajudar na diferenciação entre RCU e DC (19):

Tabela 3. Diferenciação entre RCU e DC.

| Diagnóstico | Achados típicos de RCU | Achados típicos de DC |
|--------------------------------|--|---|
| Clinico | Diarreia com urgência | Diarreia acompanhada de dor e desnutrição |
| | Diarreia predominantemente sanguinolenta | Lesões perianais |
| | | Massa abdominal |
| Endoscopia e radiologia | Inflamação colônica difusa e superficial | Lesões assimétricas |
| | Envolvimento do reto | Envolvimento principalmente do íleo e cólon direito |
| | Erosões rasas e úlceras | Úlceras longitudinais e fissuras profundas |
| | Sangramento espontâneo | Estenoses e fístulas |
| Anatomopatológico | Inflamação difusa/contínua na mucosa e submucosa | Inflamação descontínua transmural |
| | Distorção na arquitetura da cripta | Fissuras ou úlceras aftosas e granuloma |

Em suma, a classificação da extensão e atividade inflamatória da RCU é fundamental para a indicação terapêutica mais adequada. Vale ressaltar ainda que a remissão da doença por longos períodos dificilmente é mantida sem o tratamento adequado; apenas 20% dos doentes têm os sintomas sob controle em 2 anos sem o tratamento apropriado (20).

1.3. EPIDEMIOLOGIA

A incidência das DIIs vem aumentando em todo mundo, sobretudo nos países com maior grau de desenvolvimento socioeconômico (5, 21). As causas do aumento não são claras, mas hábitos alimentares, fatores ambientais, genéticos e socioeconômicos parecem desempenhar um papel importante (22).

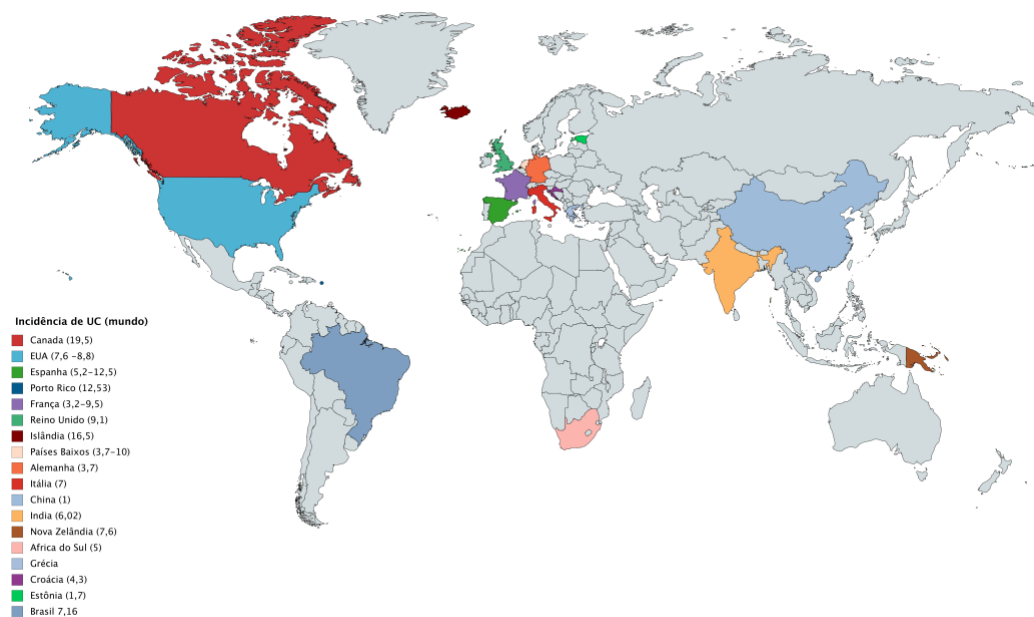
Uma revisão sistemática realizada por Kaplan e col. (23) estudou a incidência e prevalência mundiais das DIIs. Estas variaram amplamente de acordo com a região geográfica observando-se, por exemplo, uma incidência de RCU $> 7,71$ /100.000 habitantes-ano no norte europeu e América do Norte e de $0,68$ /100.000 habitantes-ano no Sudeste da Ásia. No Brasil, a incidência de RCU variou de $1,86$ a $3,09$ /100.000 habitantes-ano (12). Considerando a variação percentual anual (APC) da incidência de RCU, os autores demonstraram que em países industrializados e em desenvolvimento da Ásia e América do Sul, a incidência de RCU se revelou estável ou crescente. No Brasil, foi observada uma variação na incidência para RCU de $+14,9\%$ (IC95% $10,4$ a $19,6$) no período de 1988 a 2012, indicando um aumento significativo da sua incidência (24).

Gasparini e col. (12) realizaram um estudo observacional, descritivo e transversal com o objetivo de avaliar a incidência e prevalência das DIIs em São Paulo, Brasil. No período entre 2012 e 2015, os autores observaram uma taxa média de incidência anual das DIIs de $13,3$ casos novos por 100.000 habitantes-ano (DC = $6,14$ casos novos/ 100.000 habitantes-ano; RCU = $7,16$ casos novos/ 100.000 habitantes-ano), incidência similar à observada nos Estados Unidos. A prevalência reportada para RCU foi de $28,3$ por 100 mil habitantes.

A RCU pode acometer indivíduos de todas as faixas etárias, porém afeta principalmente pessoas jovens. A maior taxa de incidência RCU ocorre entre a terceira e quarta décadas, podendo continuar elevada até a sétima década, especialmente no sexo masculino (12, 25).

A Figura 1 é uma reprodução adaptada que ilustra a incidência de RCU no mundo (4, 21).

Figura 1 Incidência (por 100.000 habitantes) de RCU em todo mundo (adaptada de dois outros estudos (4, 21)).



Created with mapchart.net ©

1.4. IMPACTO ECONÔMICO DA DOENÇA (CUSTOS DIRETOS E INDIRETOS)

A Retocolite Ulcerativa, por ser uma doença crônica, traz consigo um incremento considerável dos custos para os sistemas de saúde. Nesse contexto, os custos associados são muito altos e envolvem monitoramento rigoroso, internações repetidas, uso contínuo de terapia farmacológica e, frequentemente, tratamento cirúrgico (26). Os custos diretos relacionados ao tratamento são significativos e progressivos à medida que a gravidade da doença aumenta (27).

Com relação aos custos diretos, em 2004 foi publicado um estudo retrospectivo do Reino Unido que incluiu 307 pacientes com RCU e 172 pacientes com DC recebendo qualquer forma de atenção secundária e foram avaliados os custos relacionados ao manejo específico das DIIs (28). Apenas 67 pacientes (14%) foram hospitalizados, mas representaram 49% do custo total da atenção secundária. Os custos com medicamentos, incluindo imunomoduladores, antibióticos, sintomáticos e analgésicos, representaram menos de um quarto dos custos totais, sendo o restante referente a assistência integrada com cuidados intensivos e cirurgia. Os custos mensais médios por paciente foram de 1.256 libras esterlinas (IC95% 988; 1.721) para retocolite e 1.652 libras esterlinas (1.221; 2.239) para a doença de Crohn. A hospitalização, o grau de gravidade da doença e a extensão da doença correlacionaram-se positivamente com o custo da doença. A recidiva da doença foi associada a um aumento de 2-3 vezes nos custos para casos não hospitalizados e a um aumento de 20 vezes nos custos para casos hospitalizados. Os dados da pesquisa sugerem que os custos médios de seis meses foram menores que 30 libras esterlinas por paciente para consultas de cuidados primários (ambas as doenças) e a perda mediana de rendimentos devido a absenteísmo foi de 239 libras esterlinas para retocolite e 299 libras esterlinas para a doença de Crohn (28). Assim, nesse estudo, a hospitalização afetou uma minoria de pacientes, mas foi responsável por metade dos custos diretos totais que caem no sistema de saúde.

Em 2008, foi realizado um estudo nos EUA também com objetivo de estimar os custos diretos da DC e RCU (29). Trata-se de um estudo transversal incluindo 9.056 pacientes com DC e 10.364 pacientes com RCU. Os custos anuais médios para DC e RCU foram de US\$ 8.265 e

US\$ 5.066, respectivamente. Para DC, 31% dos custos foram atribuíveis à hospitalização, 33% aos atendimentos ambulatoriais e 35% aos medicamentos. A distribuição correspondente para RCU foi de 38%, 35% e 27%, respectivamente (29).

Em 2014, um estudo na Bélgica avaliou o impacto da adesão versus não-adesão do tratamento com infliximabe entre 2006 e 2009 nos custos de saúde em pacientes com DII. Foram avaliados 1.646 pacientes (30). Os custos totais médios em pacientes aderentes ($n = 674$) e não aderentes ($n=972$) foram US\$ 41.713 contra US\$ 47.411 no total ($p<0,001$), sendo que US\$ 28.289 versus US\$ 14.889 para custos com o medicamento infliximabe ($p<0,001$), US\$ 2.458 versus US\$ 17.634 para hospitalizações ($p<0,001$), US\$ 7.357 versus US\$ 10.909 para consultas ambulatoriais ($p<0,001$), US\$ 236 versus US\$ 458 para atendimentos de emergência ($p<0,001$) e US\$ 3.373 versus US\$ 3.521 para custos com outros medicamentos ($p=0,460$) (30). Ou seja, a adesão associou-se a menores custos totais de saúde, apoiando o valor global da adesão ao infliximabe em pacientes com DIIs.

Gibson e cols. (31) em 2008 avaliaram o impacto em custos médicos diretos e indiretos (devido a absenteísmo ou incapacidade temporária) em pacientes com DIIs nos EUA. Os dados foram obtidos de 1999 a 2005 dos bancos de dados MarketScan, que envolve informações de prontuários, produtividade e hospitalizações. Os gastos médicos anuais foram significativamente maiores para pacientes com DC e RCU em comparação com pacientes do grupo controle (US\$ 18.963 vs US\$ 5.300 para pacientes com DC, US\$ 15.020 versus US\$ 4.982 para pacientes com RCU, respectivamente, $p<0,001$). Os custos indiretos também foram mais altos para pacientes com DIIs.

Na América Latina, um estudo avaliou a tendência de hospitalização envolvendo pacientes com DC. Os dados foram extraídos das Bases de Dados de Internação Hospitalar no Sistema Público de Saúde de cada país: DATASUS no Brasil, DEIS no Chile e SINAIS no México (32). O México teve as taxas mais baixas de internação, que permaneceram quase constantes ao longo dos anos (0,09/100.000 habitantes, $p=NS$). No Chile, a taxa tem aumentado ao longo dos anos (razão

de risco anual: 1,568 $p < 0,001$), diferente do Brasil que apresentou redução (taxa de risco anual = 0,893; $p < 0,001$). Os autores concluíram que uma possível explicação para a diminuição da taxa de internação hospitalar no Brasil poderia ser a mudança nas práticas de tratamento, a partir do início do financiamento das terapias biológicas para o tratamento da doença de Crohn no Sistema Único de Saúde em 2002 (32).

Com relação aos custos indiretos das DIIs, um estudo prospectivo publicado em 2015 reportou a produtividade no trabalho, dificuldades e ajustes no trabalho relacionados às DIIs, qualidade de vida e atividade da doença em pacientes nos EUA (33). Dos 440 pacientes incluídos com DII, 35,6% estavam desempregados. A perda de produtividade no trabalho foi detectada em 62,9% dos pacientes com DII em comparação com 27,3% dos pacientes controles ($p = 0,004$). (33).

Estudos nórdicos também demonstram um efeito prejudicial das DIIs sobre a produtividade no local de trabalho. Na Noruega, a proporção de pacientes desempregados após cinco anos de diagnóstico foi estimada em 11,7%; licença por motivo da doença foi relatada em 53% em pacientes com DC e 47% em pacientes com RCU (34). Os autores concluíram que o desemprego ou licença médica é mais comum em pacientes portadores de DII que em outras doenças crônicas. Já no Reino Unido, o afastamento do trabalho por retocolite ulcerativa chega a 34 dias por ano por paciente (35, 36).

O estudo de Kaplan (37) reportou dados de carga da doença para DII para vários países do mundo. No Canadá, por exemplo, país que possui uma alta prevalência da doença, a média de afastamento do trabalho foi 7,2 dias por ano por pessoa. Com isso, o total de gastos foi de US\$ 979 milhões com afastamentos do trabalho para DIIs em geral.

Na Holanda, outro estudo prospectivo realizado através de questionário, incluindo 2.629 pacientes com DII em idade economicamente ativa (18-64 anos), avaliou a prevalência e os fatores preditivos de incapacidade para o trabalho na DC e na RCU. Foi observado que 9,5% dos pacientes com RCU estavam totalmente incapacitados e 5,4% parcialmente incapacitados. (38). Este estudo destacou uma série de causas de incapacidade que levaram à redução da produtividade na

população com RCU em comparação com controles saudáveis, incluindo: aumento da idade, baixa escolaridade, depressão, dor lombar crônica e manifestações articulares (38).

Estudo brasileiro publicado em 2018 (24) utilizou a base de dados do INSS para avaliar a população que solicitou licença do trabalho entre os anos de 2010 e 2014. Este estudo mostrou que 15.277 de um total de 149,9 milhões de beneficiários eram portadores de DIIs e tiveram afastamento do trabalho relacionado à atividade da doença (CIDs K50 e K51). Nesse mesmo período de 5 anos, 12.007 novos benefícios foram solicitados para pacientes com DII, representando 0,05% do total de aproximadamente 25 milhões contribuintes. Esse estudo observou ainda que a RCU está mais associada a incapacidade temporária e a DC mais a incapacidade permanente. Referente aos gastos previdenciários, esses 0,01% pacientes com DIIs foram responsáveis pelo dispêndio de 1% do total de todos os gastos com auxílio doença por qualquer causa no país (mais de U\$ 98 milhões em 5 anos) e destes gastos, 49% dos mesmos foram atribuídos a RCU. Além disso, os autores concluíram que as DIIs frequentemente causam incapacidade permanente e contribuem para a aposentadoria precoce no país, onerando consideravelmente os cofres públicos e impactando significativamente nos custos indiretos do Brasil com RCU e DC.

1.5. NECESSIDADES NÃO ATENDIDAS

Pelo exposto, as necessidades médicas não atendidas no Brasil podem ser minimizadas com os medicamentos biológicos para o tratamento dos pacientes com Retocolite Ulcerativa de apresentação moderada a grave.

A eficácia do tratamento com medicamentos biológicos em promover resposta clínica e remissão sustentada é um ponto crítico para mitigar as complicações decorrentes da atividade inflamatória associada a RCU nas suas fases aguda e crônica (39). O controle efetivo da doença contribui para a redução das manifestações extra-intestinais, taxas de atendimentos de urgência, taxas de hospitalização e taxas de colectomia e suas complicações em curto e longo prazo, além de

melhorar a qualidade de vida dos pacientes e atenuar o *burden* da RCU no Brasil. Promove também a redução dos custos indiretos decorrentes da redução de produtividade de uma importante parcela da população economicamente ativa no país (40-50).

Outra necessidade não atendida diz respeito à não-distinção entre o tratamento da Doença de Crohn e da Retocolite Ulcerativa, já que o acesso público e privado aos medicamentos biológicos é garantido para o tratamento da DC, porém negado aos pacientes com RCU. Importante frisar que as duas doenças são similares em vários aspectos, ambas com algoritmos de tratamento que estabelecem o uso de terapias convencional e biológica, e apresentam manifestações intestinais e extra-intestinais de caráter crônico e recidivante, não sendo a cirurgia sinônimo de cura em nenhuma das apresentações (32). Logo, tratar uma das DIIs com todo o arsenal terapêutico disponível enquanto a outra é negligenciada parece uma inequidade.

A diminuição na frequência da cirurgia de colectomia e suas variações é outra necessidade não atendida na RCU. Além de impactar nos custos de tratamento, a cirurgia está associada a potenciais riscos de complicações (pouchite, estenoses, fístulas e abscessos) que podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes. Complicações pós-operatórias precoces após a anastomose com bolsa íleo-anal podem ocorrer em mais de 33% dos pacientes (51) e complicações tardias, como obstruções e estenoses intestinais, podem ocorrer em até 30% dos pacientes, com taxas de falha da bolsa íleo-anal de até 5% (52, 53). Outrossim, cerca de 46% dos pacientes com bolsa íleo-anal terão pelo menos um episódio de pouchite, demonstrando que a colectomia não cura a retocolite ulcerativa. Nesse sentido, alguns estudos mostram que a terapia com medicamentos biológicos pode evitar a cirurgia em até 58% dos casos (54).

Além disso, as manifestações extra-intestinais podem ocorrer em aproximadamente 40% (55) dos pacientes e podem culminar em indicação cirúrgica, particularmente as oftalmológicas e as artrites monoarticulares recorrentes. Entretanto, a intervenção cirúrgica não possui caráter curativo, especialmente em condições como a espondilite anquilosante, colangite esclerosante primária e

sacroileíte, que não respondem à colectomia e apresentam uma evolução clínica independente da doença intestinal (55, 56).

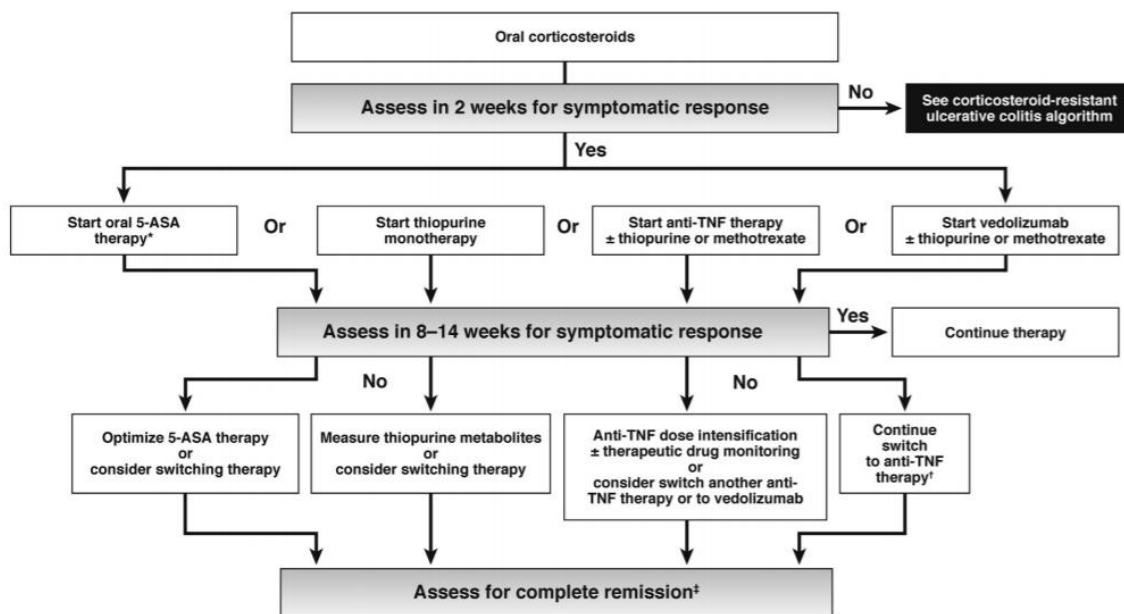
Nesse cenário, são muitas as necessidades não atendidas relacionadas à Retocolite Ulcerativa, doença que carece de acesso à terapia biológica. Assim como na Doença de Crohn, os casos moderados a graves da Retocolite Ulcerativa têm clara indicação de tratamento com medicamentos biológicos em casos de falha, dependência ou intolerância à terapia sistêmica convencional, com amplo respaldo científico dessas indicações, suportados pelas principais sociedades médicas de especialistas em DII nacionais e internacionais.

1.6. TRATAMENTO

O tratamento da Retocolite Ulcerativa tem como objetivo principal o controle precoce dos sintomas na fase aguda e a remissão da doença em longo prazo (16, 18, 57). Atualmente, os algoritmos de tratamento sugerem o início do tratamento com corticóides, aminossalicilatos e imunomoduladores, progredindo para a terapia biológica, especialmente quando a doença se apresenta nas formas moderada à grave. No cenário da doença de Crohn essa transição é garantida por acesso público e privado aos medicamentos biológicos. Para a Retocolite Ulcerativa, apesar da doença reconhecidamente cursar de forma semelhante a DC em relação a complicações e gravidade, ainda não há disponibilização da terapia biológica para os casos necessários (6, 16, 18, 22, 57).

Atualmente, o manejo da RCU é bem estabelecido em diversas diretrizes (16, 18, 57). No algoritmo da Figura 2 é possível observar a similaridade do tratamento entre as duas doenças (DC e RCU).

Figura 2. Algoritmo de tratamento para as DIIs, incluindo RCU e DC. Toronto Consensus (57).



Na RCU ativa os doentes iniciam o tratamento farmacológico convencional a base de sulfassalazina oral em doses diárias de 2-4g por dia ou 5-aminossalicilato (5-ASA) na dose de até 4,8g/dia. Esses são os medicamentos convencionais recomendados para a indução e manutenção da remissão da RCU nas formas leve e moderada (16, 18, 57). Tais regimes são capazes de induzir a remissão em 50% a 70% dos pacientes (58). Para pacientes que não respondem à terapia convencional, apresentam eventos adversos graves ou apresentam progressão da atividade inflamatória da doença, são introduzidos ou associados corticosteróides por via oral ou retal (16, 18, 57).

Uma consideração importante no tratamento com corticosteroides, especialmente quando administrados por via sistêmica (oral) é o elevado perfil de eventos adversos associados frequentemente a essa classe terapêutica, destacando-se a supressão adrenal, hiperglicemia, hiperlipidemia, retenção de sódio e líquidos, alcalose metabólica, hipocalcemia e infecções, além do aparecimentos de estrias e fácies cushingóide (59, 60).

A segunda linha da terapia convencional engloba os imunomoduladores como a 6-mercaptopurina (6-MP), a azatioprina (AZA) e o metotrexato (MTX), drogas eficazes para o resgate de pacientes com doença moderada à grave e refratários aos esteroides orais (16).

Após o controle da crise na fase aguda, geralmente é necessário um regime de manutenção, especialmente em pacientes com doença extensa ou recidivante. No cenário de manutenção a longo prazo nem sempre os aminosalicilatos (sulfassalazina e mesalazina) promovem controle adequado da inflamação sendo os corticoides contra indicados como tratamento de manutenção. A associação entre corticosteróides e imunomoduladores (AZA, 6-MP e MTX) está associada ao aumento de infecções e possivelmente de neoplasias pela redução da atividade imunológica sistêmica (16).

Para promover o controle da atividade inflamatória associada a RCU, desde 2010, o *guideline* do *American College Of Gastroenterology* (16) recomenda a terapia com anti-TNF (infliximabe, 5mg/kg intravenoso nas semanas 0, 2 e 6) para os pacientes que são refratários a esteróides ou dependentes de esteróides, apesar de doses adequadas dos imunomoduladores, ou que são intolerantes a esses medicamentos. Esta recomendação permanece, sendo corroborada por outros *guidelines*, como o da *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)* e da Sociedade Brasileira de Coloproctologia (SBC) (61).

A terapia biológica com anti-TNF apresenta, de forma resumida, duas características atrativas no manejo das DIIs: rapidez na indução da resposta clínica e eficácia na manutenção da remissão da doença. O infliximabe, primeiro medicamento biológico com indicação para o tratamento das DIIs, se mostrou eficaz em induzir resposta e remissão clínicas e melhorar a qualidade de vida em pacientes com retocolite moderada a grave (16, 62). Nos anos seguintes outros medicamentos biológicos bloqueadores da atividade do TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa) similares ao infliximabe foram adicionados ao arsenal terapêutico – adalimumabe (160 mg subcutâneo semana 0; 80 mg semana 2; de depois 40 mg a cada 14 dias) e golimumabe (para pacientes com peso corporal maior ou igual a 80 kg, 200 mg são administrados na forma de uma injeção subcutânea na

Semana 0, seguidos de 100 mg na Semana 2 e então, 100 mg a cada 4 semanas e, para pacientes $\leq 80\text{Kg}$, 200mg subcutâneo na semanas 0, seguidos de 100 mg na semana 2 e então, 50 mg a cada 4 semanas).

Mais recentemente o vedolizumabe (300 mg por intravenoso nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas), uma anti-integrina que dificulta a migração de leucócitos ao tecido intestinal, também foi aprovado para o tratamento biológico da RCU (63-66).

A remissão livre de corticoide foi o endpoint secundário de alguns estudos pivotaes em relação ao uso de Anti TNF na RCU.

Para o Infliximabe, os estudos ACT 1 e ACT 2 (67), incluíram cada um cerca de 364 pacientes com colite ativa moderada a severa confirmada endoscopicamente apesar do tratamento com corticoides e/ou tiopurinas (ACT1), ou com corticoides e/ou tiopurinas e/ou derivados 5ASA (ACT2). Esses estudos mostraram a superioridade do IFX em relação ao placebo para atingir remissão livre de corticoide na semana 30.

O estudo ULTRA 2 (68) usou o Adalimumabe para pacientes com RCUI moderada a grave. Esse estudo incluiu, também, pacientes que tiveram falha prévia a outro Anti TNF. A resposta nas semanas 16 e 52 mostrou maior benefício, remissão livre de esteroides, nos pacientes que usaram Adalimumabe em relação ao placebo.

A eficácia do golimumabe nos pacientes com RCUI ativa moderada a grave refratários a esteroides e/ou 5ASA e/ou tiopurinas foi estabelecida pelo estudo PURSUIT (40). Todos os pacientes eram anti TNF naive. Os pacientes que mostraram resposta a terapia de indução na semana 6, foram então novamente randomizados para receber a manutenção com placebo ou golimumabe. Esse estudo também mostrou a superioridade do Golimumabe em relação ao placebo na remissão livre de corticoide na semana 54.

Todos os anti TNF citados acima se mostraram mais efetivos que o placebo em obter e manter a remissão livre de corticoides. Uma consideração importante deve ser feita em relação ao uso de terapia combinada: anti TNF e imunossupressor. O estudo UC-SUCCESS (69) sugere que a

combinação IFX + azatioprina é mais efetiva que o IFX isolado. Outro ponto importante é a eficácia de um segundo anti TNF após falha terapêutica de um primeiro anti TNF. Oito estudos mostram resposta quando da troca do IFX para o Adalimumabe de cerca de 23% a 92%, enquanto que as taxas de remissão variaram de 0a 50%.

A remissão livre de corticoide também foi o endpoint secundário do estudo pivotal GEMINI-1 (70) do Vedolizumabe em pacientes com RCU ativa moderada a grave. Nem o uso de corticoides, imunossupressores ou anti TNF prévio afetaram a eficácia do Vedolizumabe nas fases de indução ou remissão, sugerindo que pacientes com doença dependente de corticoide ou falência prévia ao uso de Anti TNF têm resultados comparáveis.

Infelizmente, uma parcela significativa dos pacientes ainda evolui com complicações associadas à RCU, seja pela apresentação inicial grave da doença, seja pelo seu caráter crônico e recidivante e/ou controle inadequado da atividade inflamatória ao longo dos anos. Nos casos de apresentação fulminante com necessidade de internação hospitalar para terapia de resgate, o uso de corticosteróides associado a imunomoduladores (ciclosporina) ou o infliximabe, podem evitar o desfecho cirúrgico e a mutilação do intestino grosso (16, 71). Destaca-se no entanto que face ao difícil manejo da ciclosporina e potenciais efeitos colaterais, a possibilidade do uso de Anti-TNF nessas urgências hospitalares é de grande importância para o manejo dos casos fulminantes. Na emergência as principais indicações de cirurgia são o sangramento abundante e de difícil controle do intestino grosso devido às ulcerações e erosões da mucosa, e a retocolite grave que apresenta-se como megacólon tóxico ou perfuração intestinal e peritonite (16).

Em relação às complicações crônicas, as indicações cirúrgicas mais comuns são as decorrentes de sangramento crônico e anemia, dor abdominal crônica e de difícil controle, disfunção absorviva do cólon e infecções recorrentes, além do aumento da incidência de câncer colorretal ao longo dos anos (1) (6).

Estudos internacionais estimam que 4,1 a 14,8% (72-74) ou mais dos pacientes se submetem a tratamento cirúrgico, no entanto no Brasil esse percentual pode variar de 20 a 35%,

sendo a proctocolectomia total com bolsa íleo-anal ou colostomia definitiva as principais técnicas utilizadas (75, 76).

Ainda, os procedimentos cirúrgicos citados têm papel limitado e atualmente não são reconhecidos como terapias curativas para a doença, pois se tratam apenas de cirurgias de ressecção do intestino e não tratam ou previnem as apresentações extra-intestinais da RCU (1). Além disso, condicionam o paciente a conviver com a derivação definitiva do intestino (colostomia) ou com a reconstrução do trânsito intestinal com a confecção de uma bolsa de reservatório ileal (pouch ileal) que está associada a complicações, como pouchitis, que está presente em aproximadamente 40% dos pacientes (76).

1.7. DIRETRIZES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

Entre as Diretrizes de tratamento nacionais para a retocolite ulcerativa, tem-se a diretriz da Sociedade Brasileira de Coloproctologia (SBC), publicada em 2013, que passou a recomendar o uso de anti-TNF para pacientes com RCU resistentes aos corticosteróides e/ou imunomoduladores, com infusão realizada em regime de hospital-dia (61).

Há ainda no Brasil uma diretriz de tratamento do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB), a qual recomenda a utilização de anti-TNFs (adalimumab, golimumab ou infliximab) em pacientes com RCU moderada a grave refratários ou dependentes de corticosteroides e sua atualização de 2019 já contempla a opção do uso de anti integrina (vedolizumab) nas indicações de terapia biológica para RCU. A diretriz ainda recomenda o infliximabe como terapia de resgate na doença fulminante (1).

Além das diretrizes da SBC e do GEDIIB, existe uma versão atualizada do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para Retocolite Ulcerativa de 2012, o qual foi publicado em consulta pública na ocasião e sua publicação definitiva está pendente. No entanto, em seu conteúdo, a proposta de PCDT recomenda a utilização de anti-TNFs (Infliximabe) em pacientes com RCU grave ou fulminante refratários ou com contra-indicação à ciclosporina (77).

Já entre as diretrizes internacionais para tratamento da RCU, destaca-se a da Sociedade Britânica de Gastroenterologia (*British Society of Gastroenterology - BSG*) sobre o tratamento das DIIs (78), a qual foi atualizada pelo NICE (56). Algumas de suas recomendações encontram-se a seguir:

- Infiximabe, adalimumabe e golimumabe são opções para o tratamento da RCU ativa moderada-grave em adultos cuja doença tenha respondido inadequadamente à terapêutica convencional (corticosteróides e mercaptopurina ou azatioprina), ou que não tolerem ou tenham contraindicações médicas para tais terapias.
- A escolha do tratamento entre infliximabe, adalimumabe ou golimumabe deve ser feita individualmente após discussão entre o médico responsável e o doente sobre as vantagens e desvantagens dos tratamentos disponíveis.

Ainda em 2010, a diretriz americana da ACG (*American College of Gastroenterology – ACG*) recomendou o uso de anti-TNFs e vedolizumabe em pacientes com doença moderada-grave e refratária aos corticosteroides e/ou imunomoduladores e na tentativa de evitar a cirurgia (16). Em sua atualização em 2019, a ACG reforça sua recomendação de utilização dos biológicos em pacientes com doença ativa, moderada a grave, refratários a corticosteroides orais ou imunomoduladores. Em pacientes resistentes a anti-TNF, a ACG recomenda a utilização de vedolizumabe, como segunda linha de biológicos (79).

Em 2016, uma atualização das recomendações da World Gastroenterology Organisation (19) reafirmou que infliximabe deve ser usado em RCU grave e refratária a corticosteroides. Se os tratamentos falharem ou se os pacientes se tornarem intolerantes a um agente anti-TNF, um segundo agente anti-TNF pode ser eficaz.

A ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation - ECCO) é a Organização Européia de Crohn e Colite de grande repercussão internacional cujas diretrizes contribuem para a prática, educação, pesquisa e colaboração na área de Doença Inflamatória Intestinal. Em 2017, foi

publicado na revista: Journal of Crohn's and Colitis (Volume 11, Issue 7, July 2017, Pages 769–784), o terceiro consenso europeu de diagnóstico e manejo da RCUI, que evidencia o quanto o PCDT da RCU encontra-se desatualizado no Brasil (6).

Quanto a proctite refratária, a ECCO dispõe que a mesma poderá requerer tratamento com corticoides sistêmicos, imunossupressores e/ou biológicos. ECCO statement 11B (26) E expõe ainda a superioridade da combinação da terapia com mesalazina tópica e oral em detrimento a uma delas isoladamente. ECCO statement 11^a (6).

A ECCO dispõe a avaliação do paciente com colite grave em uso de corticoide endovenoso em até 3 dias, depois disso, o paciente deverá ser avaliado com a terapia de resgate, que inclui: Ciclosporina, Infliximabe e até mesmo cirurgia. A colectomia deverá ser considerada se não houver resposta a terapia de resgate em 4 a 7 dias. Devido aos efeitos colaterais da Ciclosporina, incluindo 3 a 4% de mortalidade, esta tem sido uma droga cuja aceitabilidade é limitada. ECCO statement 11H(6)

Como já citado, a ECCO statement 11I – pacientes que são esteroides dependentes devem ser tratados com Tiopurinas (Azatioprina ou 6 Mercaptopurina), Anti TNF (preferencialmente combinado com tiopurina), Vedolizumabe ou Metotrexate. Em caso de falha terapêutica, uma terapia medicamentosa com uma segunda linha: outro anti TNF, vedolizumabe ou colectomia deve ser considerada (6).

A ECCO também se posiciona da seguinte forma: doença moderada refratária a corticoides orais deve ser tratada com corticoides endovenosos, anti TNF preferencialmente combinados com tiopurinas, pelo menos o Infliximabe, Vedolizumabe ou Tacrolimus. Uma segunda opção terapêutica seria um outro anti TNF ou Vedolizumabe, colectomia também deve ser considerada. ECCO statement 11J (6).

ECCO statement 11K – Pacientes com colite moderada refratária a tiopurinas devem ser tratados com anti TNF preferencialmente combinados com tiopurinas, pelo menos com Infliximabe ou Vedolizumabe. No caso de falência do tratamento, um novo anti TNF ou vedolizumabe devem ser considerados e colectomia recomendada se a terapia medicamentosa não funcionar (6).

1.8 DESCRIÇÃO DE TECNOLOGIA

O presente dossiê avalia quatro medicamentos biológicos desenvolvidos para atuação em alvos específicos: infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe. Todos são indicados para pacientes com RCU, especialmente aqueles que falharam ou são intolerantes a tratamentos convencionais.

O infliximabe é um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico, constituído por 75% de proteína humana e 25% de proteína murina. Neutraliza a atividade biológica do TNF ao se ligar com alta afinidade a formas solúveis e transmembranas TNF α e inibe a ligação do TNF α a estes receptores. O infliximabe contribui com a morte de células que expressam TNF em sua superfície por um mecanismo citotóxico anticorpo e complemento dependente. A dose recomendada é 5 mg/kg administrada por infusão intravenosa (por um período mínimo de 2 horas), nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir de então, em intervalos de 8 semanas (63).

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano, que se liga especificamente ao TNF α solúvel e ao transmembrânico, inibindo suas ações biológicas. É recomendada administração por via subcutânea, na dose inicial de 80mg, via subcutânea, seguida de doses de 40 mg administradas em semanas alternadas, começando na semana seguinte à dose inicial. É possível a otimização de dose para 40 mg/semana (65).

O golimumabe se liga ao TNF humano neutralizando a expressão das moléculas de adesão de superfície celular induzidas por TNF, em especial das células endoteliais humanas, tais como: E-selectina, molécula de adesão das células vasculares (VCAM)-1 e molécula de adesão intracelular

(ICAM)-1. A secreção de interleucina (IL)-6, IL-8 e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) induzida pelo TNF a partir das células endoteliais humanas também é inibida pelo golimumabe. De forma semelhante outros anticorpos IgG1 humanos, o golimumabe é capaz de se ligar a receptores Fc e ativar o complemento. A posologia recomendada para pacientes com peso corporal maior ou igual a 80 kg, 200 mg são administrados na forma de uma injeção subcutânea na Semana 0, seguidos de 100 mg na Semana 2 e então, 100 mg a cada 4 semanas e, para pacientes ≤ 80 Kg, 200mg subcutâneo na semanas 0, seguidos de 100 mg na semana 2 e então, 50 mg a cada 4 semanas (64).

O vedolizumabe é um medicamento biológico imunossupressor seletivo para o intestino. É um anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina $\alpha 4\beta 7$, a qual é expressada, de preferência, em linfócitos T auxiliares (T helper) alojados no intestino. Ao se ligar à integrina $\alpha 4\beta 7$ em determinados linfócitos, o vedolizumabe inibe a adesão destas células à molécula-1 de adesão da célula de endotélio da mucosa (MAdCAM-1), mas não à molécula-1 de adesão da célula vascular (VCAM-1). A MAdCAM-1 é expressada principalmente nas células endoteliais do intestino e representa um papel crítico no alojamento de linfócitos T nos tecidos do trato gastrointestinal. A dose recomendada é 300 mg intravenoso nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas) (66).

1.9 PROPOSTA DE DUT

Diante de tudo exposto, sugerimos a incorporação de terapia imunobiológica subcutânea e endovenosa para RCU com diretriz de utilização (DUT) no rol da ANS. A sugestão desta sociedade para elaboração da diretriz de RCU é a seguinte: pacientes com índice de atividade da doença igual ou maior a 6 pelo escore de Mayo (com subescore de endoscopia de pelo menos 2), refratários ao uso de corticoides, ou aminossalicilatos ou drogas imunossupressoras por um período mínimo de três meses. Tal sugestão baseia-se nos critérios de elegibilidade dos principais estudos que

avaliaram a eficácia da terapia da imunobiológica para RCU encontrados na revisão sistemática deste dossiê.

REVISÃO SISTEMÁTICA

2.1. OBJETIVO

Comparar a eficácia e segurança dos medicamentos biológicos – infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe – a placebo ou a outro comparador ativo no tratamento de pacientes adultos (≥ 18 anos) com retocolite ulcerativa, através da análise e identificação de todas as evidências científicas disponíveis, provenientes de estudos clínicos randomizados de fase III e/ou revisões sistemáticas da literatura com meta-análise.

2.2. MÉTODOS

2.2.1. ESTRATÉGIA DE PESQUISA

2.2.1.1. Definição da pergunta a ser respondida

A pergunta a ser respondida na presente revisão sistemática foi definida através da estratégia PICOS (paciente, intervenção, comparador, desfecho e tipo de estudo), conforme descrito na Tabela 4.

Tabela 4. Estratégia PICOS

| | |
|-----------------------|---|
| Paciente | Pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) portadores de retocolite ulcerativa |
| Intervenção | Infliximabe e/ ou adalimumabe e/ou golimumabe e/ou vedolizumabe |
| Comparador | Placebo ou outro comparador ativo |
| Desfecho | Eficácia e segurança |
| Tipo de Estudo | Estudos clínicos randomizados de fase III e/ou revisões sistemáticas da literatura com meta-análise |

3.1.2. Bases de Dados

Os bancos de dados foram pesquisados através de uma ampla estratégia de busca para maximizar a sensibilidade. Os seguintes bancos de dados foram pesquisados:

- MEDLINE: *United States National Library of Medicine and the National Institutes of Health Medical Database*, usando a interface PubMed;
- BVS: Biblioteca Virtual em Saúde.

3.1.3. Elegibilidade

CrITÉRIOS de inclusão:

- Estudos clínicos randomizados de fase III ou revisões sistemáticas da literatura com meta-análise;
- Estudos clínicos que avaliem segurança e/ou eficácia como desfecho primário*;
- Estudos clínicos que comparem infliximabe e/ou adalimumabe e/ou golimumabe e/ou vedolizumabe a placebo ou a outro comparador ativo no tratamento de pacientes adultos (\geq 18 anos) com retocolite ulcerativa;
- Publicação em Inglês ou Português (Brasil);
- Publicações completas (excluindo *abstracts* e *posters* apresentados em congressos).

*os desfechos primários de interesse são remissão e resposta clínica

CrITÉRIOS de exclusão:

- Estudos realizados em animais ou células;
- Estudos retrospectivos;
- Estudos prospectivos observacionais;
- Estudos prospectivos intervencionistas não randomizados;
- Ensaio clínico de fase I ou II;

- Estudos que comparem os imunobiológicos entre si no tratamento de pacientes adultos (≥ 18 anos) com retocolite ulcerativa;
- Artigos de opinião ou revisões não sistemáticas da literatura (narrativas);
- Revisão sistemática da literatura sem meta-análise;
- Publicações restritas a *abstracts* ou pôsteres.

3.1.4. Termos de Pesquisa Propostos

Utilizando a estratégia PICOS demonstrada na Tabela 4, a pesquisa foi realizada nas bases de dados descritas, com corte em 05 de novembro de 2018, utilizando os seguintes termos de pesquisa e operadores booleanos:

Estratégia de Pesquisa na MEDLINE:

((((((((((Clinical Trial[Publication Type]) OR intervention study) OR systematic[sb]) OR Meta-Analysis[Publication Type]) OR meta-analysis)) AND systematic[sb]) AND systematic[sb]) AND (((((((Infliximab) OR adalimumab) OR golimumab) OR golimumab [Supplementary Concept]) OR vedolizumab) OR vedolizumab [Supplementary Concept]))) AND (((((Colitis, Ulcerative) OR Idiopathic Proctocolitis) OR Ulcerative Colitis) OR Colitis Gravis) OR inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type))

Estratégia de Pesquisa na BVS:

tw:(tw:((tw:(ulcerative colitis)) AND (tw:(infliximab)) OR (tw:(adalimumab)) OR (tw:(golimumab)) OR (tw:(vedolizumab)))) AND (instance:"regional") AND (db:("MEDLINE" OR "LILACS") AND type_of_study:("systematic_reviews" OR "clinical_trials"))) AND (instance:"regional") AND (db:("MEDLINE" OR "LILACS") AND type_of_study:("systematic_reviews" OR "clinical_trials") AND clinical_aspect:("therapy" OR "prognosis") AND limit:("humans") AND type:("article"))

3.2. IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção dos estudos será realizada por um pesquisador, da seguinte forma:

- Primeira etapa: será realizada uma triagem inicial através dos títulos e resumos dos estudos encontrados de acordo com os critérios de inclusão, a fim de identificar estudos potencialmente relevantes. Todas as referências com a menor indicação de preenchimento dos critérios de inclusão serão classificadas como potencialmente relevantes;
- Segunda etapa: todos os artigos rotulados como potencialmente relevantes serão recuperados para análise completa do texto e analisados com base nos critérios de inclusão e exclusão;
- Terceira etapa: os artigos selecionados serão submetidos ao processo de extração de dados.

Um diagrama PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*)(80) será elaborado para ilustrar a seleção e inclusão dos estudos na presente revisão sistemática (Figura 3).

3.3. RECUPERAÇÃO E EXTRAÇÃO DE DADOS

Os estudos identificados e que preencherem os critérios de inclusão previamente definidos serão recuperados eletronicamente, diretamente do site da revista ou banco de dados apropriado. Os dados destes estudos serão extraídos para um formulário e as informações apresentadas em tabelas. O sobrenome do primeiro autor e o ano de publicação serão utilizados para identificar cada estudo. Também serão extraídos dados sobre os métodos de cada estudo incluído, a população de pacientes e os principais resultados.

3.4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Todos os estudos incluídos serão submetidos a uma avaliação de qualidade através da escala GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) (81).

2.3. RESULTADOS

A estratégia de busca retornou um total de 234 títulos (com 9 duplicatas), sendo excluídos 188 estudos após a análise cuidadosa do título e resumo. O texto completo dos 37 estudos restantes foi avaliado, tendo sido identificados e incluídos 7 estudos relevantes para responder à questão proposta para esta revisão sistemática. Foram excluídos 30 estudos, sendo que 22 destes não respondiam à estratégia PICOS proposta, 02 eram relatórios de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), 01 era revisão narrativa, 02 não possuíam texto completo disponível para análise de elegibilidade, 02 eram protocolos de revisão sistemática da literatura e, finalmente, 01 artigo consistia em análise de subgrupo de estudo primário (Figura 3).

Adicionalmente, foi realizada uma busca manual na lista de referências dos artigos incluídos, tendo sido identificados e incluídos mais 10 artigos elegíveis para o presente trabalho. Portanto, 17 estudos foram incluídos na análise qualitativa (Figura 3).

O processo de seleção dos estudos está descrito conforme diagrama PRISMA (Figura 3). Os principais resultados dos estudos incluídos na análise qualitativa estão descritos no item 3.1, e a Tabela 5 apresenta as características e síntese dos resultados de cada um destes.

Figura 3. Diagrama de fluxo de identificação dos artigos (PRISMA)

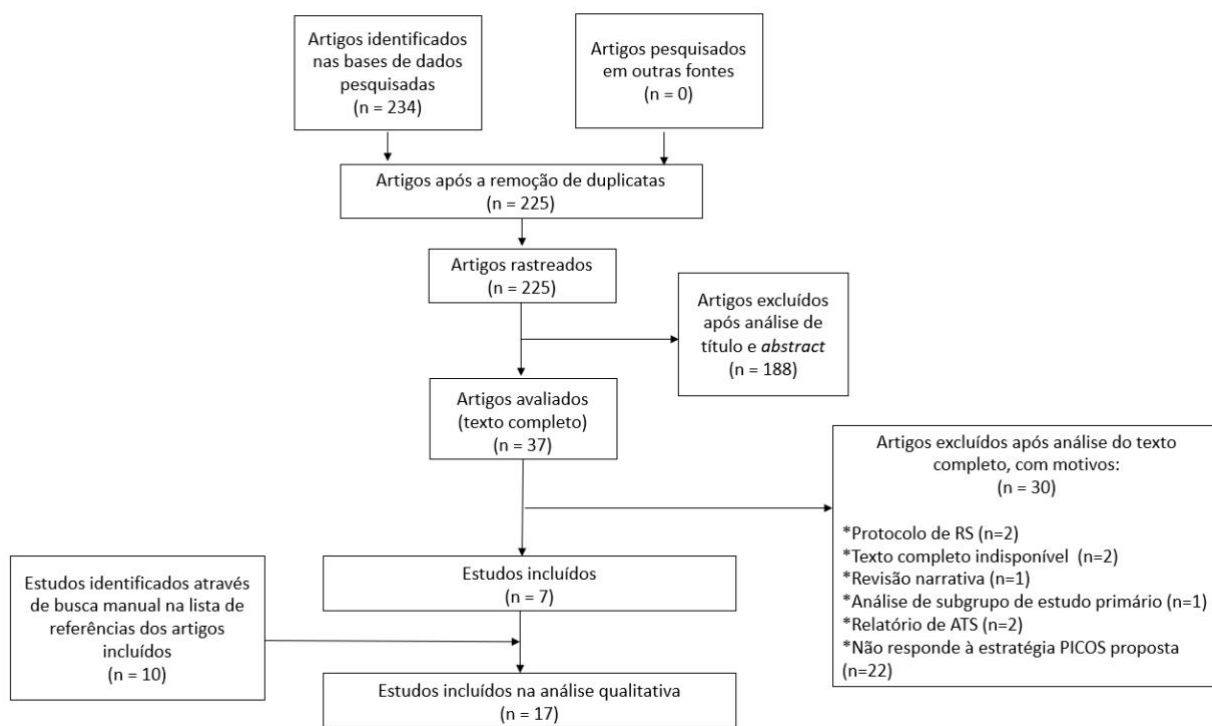


Tabela 5. Principais resultados dos estudos selecionados na revisão sistemática (44) (45) (82) (84) (83) (50) (84) (47) (49) (48) (98) 99) (40) (42) (43) (85) (41).

| Autor/ Ano | Desenho do estudo | Objetivo(s) | População estudada | Número amostral | Principais resultados |
|------------------------|---|--|---|--------------------|--|
| Gisbert et al. 2007 | Foi realizada uma pesquisa sistemática nas bases de dados eletrônicas Biblioteca Cochrane (Edição 4 - 2005), MEDLINE, EMBASE, CINAHL e ISI Web of Knowledge, de estudos publicados até janeiro de 2006, sem restrição de idioma, através de uma estratégia de busca utilizando os seguintes termos: (infiximab OR 'anti-tumor necrosis factor' OR 'tumor necrosis factor' OR 'tumor necrosis factor alpha antibody' OR 'tumor necrosis factor antibody') AND 'ulcerative colitis'. Para a revisão sistemática, foram incluídos estudos que avaliaram a eficácia infiximabe no tratamento da UC. Para a meta-análise, foram incluídos ECR que compararam a eficácia de infiximabe a placebo ou corticosteróides em pacientes com UC. O principal desfecho da revisão foi o percentual de resposta (definida pelos autores de cada estudo como parcial ou completa) e remissão (definida pelos autores como resposta completa), tanto em curto, como em longo prazo. Para a meta-análise, a homogeneidade dos efeitos no decorrer dos estudos foi avaliada usando um teste de homogeneidade baseado no teste qui-quadrado | Realizar uma revisão sistemática e meta-análise sobre a eficácia e tolerância do infiximabe na colite ulcerativa | Pacientes com colite ulcerativa tratados com infiximabe concomitantemente e a placebo ou corticosteróides | Não se aplica | <p>Eficácia de infiximabe no tratamento da UC (média ponderada)</p> <ul style="list-style-type: none"> •resposta clínica curto prazo: 68% (IC 95% 65–71%) •remissão clínica curto prazo: 40% (IC 95% 36–44%) •resposta clínica longo prazo: 53% (IC 95% 49–56%) •remissão clínica longo prazo: 39% (IC 95% 35–42%) <p>Eficácia de infiximabe vs. placebo no tratamento da UC</p> <p>Resposta clínica curto prazo</p> <ul style="list-style-type: none"> •infiximabe 65% (IC 95% 61-69%) vs. placebo 33% (IC 95% 27–38%) OR = 3.6 (IC 95% 2.67-4.95; P <0,001) teste heterogeneidade: P = 0.3; I²-teste = 18% ; NNT = 3 (IC 95% 3-4%). <p>Resposta clínica longo prazo</p> <ul style="list-style-type: none"> •infiximabe 53% (IC 95% 49–58%) vs. placebo 24% (IC95% 19–29%) OR = 3.4 (IC 95% 2.52-4.59; P <0.001) teste heterogeneidade: P = 0.76; I²-teste = 0% ; NNT = 3 (IC 95% 3-4%). <p>Remissão clínica curto prazo</p> <ul style="list-style-type: none"> •infiximabe 33% (IC 95% 29–37%) vs. placebo 10% (IC95% 6.4–14%) OR = 4.56 (IC 95% 1.98-10.52; P <0.001) teste heterogeneidade: P = 0.09; I²-teste = 66% ; NNT = 4 (IC 95% 3-6%). <p>Remissão clínica longo prazo</p> <ul style="list-style-type: none"> •infiximabe 33% (IC 95% 29–37%) vs. placebo 14% (IC95% 9–18%) OR = 2.72 (IC 95% 1.92-3.86; P <0.001) teste heterogeneidade: P = 0.59; I²-teste = 0% ; NNT = 5 (IC 95% 4-7%). <p>Eventos adversos (AEs) infiximabe vs. placebo no tratamento da UC</p> <ul style="list-style-type: none"> •infiximabe 83% (IC95% 80-86%) vs. placebo 75% (IC95% 70-81%) OR = 1.52 (IC 95% 1.03-2.24; P = 0.04) teste heterogeneidade: P = 0.12; I² = 48% |
| Huang et al. 2011 | Foi realizada uma pesquisa sistemática nas bases de dados eletrônicas Cochrane Library (Issue 3, 2010), PubMed (janeiro de 1992 a março de 2010), OVID Evidence-Based Medicine Database (janeiro de 1994 a março de 2010), EMBASE, banco de dados de periódicos chineses (janeiro de 1994 a março de 2010), VIP database (janeiro de 1994 a março de 2010) e Wanfang database (janeiro de 1994 a março de | Avaliar a segurança e os efeitos terapêuticos dos anti-TNF-α na colite ulcerativa (UC) | Pacientes com UC moderada a grave em uso de anti-TNF-α concomitantemente e a placebo ou glicocorticóides ou outro grupo de drogas | não se aplica | <p>Grupo anti-TNF-α (experimental) vs. grupo controle:</p> <ul style="list-style-type: none"> •resposta de curto prazo: 467/758 grupo exp; 203/514 controle [OR=2.36; 95% CI 1.34-4.15] heterogeneidade: Tau² = 0.30; Chi² = 20.41, df = 5 (P = 0.001); I² = 76% •alívio de curto prazo: 214/777 grupo exp; 65/534 controle [OR=2.42; 95% CI 1.22-4.81] heterogeneidade: Tau² = 0.43; Chi² = 14.39, df = 4 (P = 0.006); I² = 72% |

| | | | | | |
|-------------------|---|---|--|---------------|--|
| | <p>2010), com os termos em inglês tumor necrosis factor, anti-TNF, TNF, infliximab, adalimumab, CDP571, certolizumab pegol, thalidomide, CNI-1493, etanercept, onercept, ulcerative colitis, randomized, random, randomly, controlled trial e os termos em chinês para anti-TNF, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, colite ulcerativa e estudo clínico randomizado.</p> <p>Dois autores selecionaram, de forma independente, o artigos incluídos na revisão, obedecendo os seguintes critérios de inclusão: (1) ECRs, (2) pacientes com UC moderada a grave, (3) estudos que compararam anti-TNF-α a placebo ou glicocorticóides ou outro grupo de drogas, (4) estudos que avaliaram efeitos terapêuticos como: resposta a curto ou longo prazo, alívio a curto ou longo prazo, cicatrização da mucosa, taxa de colectomia, qualidade de vida ou reações adversas. Os critérios de exclusão foram: (1) dados incompletos, (2) artigos duplicados, (3) uso combinado de anti-TNF-α no grupo controle, (4) ausência de critério diagnóstico para UC e (5) dados de baseline diferentes daqueles encontrados em outros estudos.</p> | | | | <p>•resposta a longo prazo: 243/490 grupo exp; 62/251 controle [OR=3.22; 95% CI 2.28-4.55) heterogeneidade: $\chi^2 = 0.78$, df = 2 (P = 0.68); $I^2 = 0\%$</p> <p>•alívio a longo prazo: 176/515 grupo exp; 48/267 controle [OR=2.82; 95% CI 1.91-4.16) heterogeneidade: $\chi^2 = 4.17$, df = 4 (P = 0.38); $I^2 = 4\%$</p> <p>•colectomia: 45/516 grupo exp; 63/268 controle [OR=0.31; 95% CI 0.20-0.48) heterogeneidade: $\chi^2 = 1.67$, df = 2 (P = 0.43); $I^2 = 0\%$</p> <p>•Eventos adversos (AEs): grupo anti-TNF-α (experimental) vs. grupo controle: 601/776 grupo exp; 402/528 controle [OR=1.07; 95% CI 0.55-2.09) heterogeneidade: $\tau^2 = 0.47$; $\chi^2 = 23.53$, df = 5 (P = 0.0003); $I^2 = 79\%$</p> <p>•Eventos adversos graves: grupo anti-TNF-α (experimental) vs. grupo controle: 106/799 grupo exp; 93/548 controle [OR=0.65; 95% CI 0.48-0.89) heterogeneidade: $\chi^2 = 5.35$, df = 5 (P = 0.38); $I^2 = 6\%$</p> |
| Jin et al. 2015 | <p>Foi realizada uma pesquisa sistemática nas bases de dados MEDLINE, Cochrane, EMBASE e Google Scholar em 31/07/2013, utilizando a combinação dos seguintes termos: vedolizumab/MLN0002/MLN-02, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis.</p> <p>Os critérios de inclusão foram (1) ECRs; (2) pacientes tratados para UC (se o estudo incluiu pacientes com DII, apenas aqueles com UC foram avaliados); (3) trabalhos que utilizaram vedolizumabe como intervenção. Foram excluídas publicações que não estavam escritas em inglês. Dois revisores independentes selecionaram os estudos, sendo que no caso de incerteza quanto à elegibilidade, um terceiro revisor foi consultado.</p> <p>Os seguintes dados/informações foram extraídos dos estudos selecionados: nome do primeiro autor, ano de publicação, desenho do estudo, informações demográficas do paciente, taxa de resposta, taxa de remissão e eventos adversos (AEs).</p> | Realizar uma meta-análise para avaliar a eficácia e segurança do vedolizumabe no tratamento da colite ulcerativa (UC) | Pacientes com UC em uso de vedolizumabe | não se aplica | <p>Taxa de resposta clínica:</p> <p>•grupos intervenção (todos) vs grupos controle: OR=2.69 (1.94-3.74); p=0.000 teste heterogeneidade: $Q = 0.113$, df = 2, P = 0.945, $I^2 = 0\%$</p> <p>•grupos intervenção (dose 2mg/kg) vs grupos controle: OR=2.25 (1.14-4.42); p=0.019 teste heterogeneidade: $Q = 0.018$, df = 1, P = 0.892, $I^2 = 0\%$</p> <p>•grupos intervenção (dose 6mg/kg) vs grupos controle: OR=2.64 (1.79-3.88); p=0.000 teste heterogeneidade: $Q = 0.095$, df = 1, P = 0.758, $I^2 = 0\%$</p> <p>Taxa de remissão clínica:</p> <p>•grupos intervenção (todos) vs grupos controle: OR=2.72 (1.76-4.19); p=0.000 teste heterogeneidade: $Q = 2.337$, df = 2, P = 0.311, $I^2 = 14.43\%$</p> <p>Taxa de AEs graves:</p> <p>•grupos intervenção (todos) vs grupos controle: OR=0.75 (0.20-2.87); p=0.675 teste heterogeneidade: $Q = 9.07$, df = 2, P = 0.011, $I^2 = 77.94\%$</p> |
| Lopez et al. 2015 | Foi realizada uma pesquisa sistemática de publicações em língua inglesa nas bases de dados MEDLINE (fonte, PUBMED janeiro de 1990 a fevereiro de 2013), Cochrane | Realizar uma meta-análise para avaliar a eficácia clínica de infliximabe, adalimumabe e | Pacientes adultos com colite ulcerativa ativa moderada a grave | não se aplica | <p>Indução de remissão clínica (adalimumabe, infliximabe, golimumabe combinados):</p> <p>•1398/1776 intervenção; 1964/2138 controle [RR=0.85; 95% CI 0.81-0.90) teste heterogeneidade: $\tau^2 = 0.01$;</p> |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | <p>Central Register de of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library 2013, Issue 2) e EMBASE (janeiro de 1990 até fevereiro de 2013), utilizando os MeSH "Tumor Necrosis Factor-alpha/antagonists and inhibitors", bem como os termos de texto livre anti-TNF, infliximab, adalimumab, golimumab. Estes foram combinados com o operador booleano AND e com o termo MeSH "ulcerative colitis". Também foram realizadas pesquisas manuais nas listas de referências de artigos potencialmente relevantes, assim como em abstracts das reuniões anuais da Digestive Disease Week, American College of Gastroenterology, European Crohn's and Colitis Organisation e United European Gastroenterology Week (período entre 2008 e 2012).</p> <p>Os critérios de inclusão foram: (1) ensaios placebo-controlados; (2) pacientes adultos tratados para UC com algum biológico. Dois revisores diferentes (A.L e L.P.B.) analisaram os artigos potencialmente elegíveis, de maneira cega. Os desfechos analisados foram: resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa nas semanas 6-8 e 52-54, bem como taxas de colectomia e hospitalizações relacionadas à UC durante o seguimento dos pacientes.</p> | <p>golimumabe no tratamento de pacientes adultos com colite ulcerativa ativa moderada a grave, bem como a necessidade de colectomia e hospitalizações relacionadas a UC</p> <p>Avaliar a segurança de infliximabe, adalimumabe e golimumabe no tratamento de pacientes adultos com colite ulcerativa ativa moderada a grave.</p> | | <p>Chi² = 37.36, df = 9 (P < 0.0001); I² = 76% teste efeito global: Z = 5.43 (p < 0.00001) Indução de remissão clínica (adalimumabe 160/80): •395/471 intervenção; 429/468 controle [RR=0.91; 95% CI 0.87-0.96] teste heterogeneidade: Tau² = 0.00; Chi² = 0.07, df = 1 (P = 0.78); I² = 0% teste efeito global: Z = 3.65 (p = 0.0003) Indução de remissão clínica (adalimumabe 80/40): •117/130 intervenção; 206/222 controle [RR=0.97; 95% CI 0.91-1.04] teste heterogeneidade: não aplicável; teste efeito global: Z = 0.88 (p = 0.38) Indução de remissão clínica (golimumabe 400/200): •261/325 intervenção; 297/320 controle [RR=0.87; 95% CI 0.81-0.92] teste heterogeneidade: não aplicável teste efeito global: Z = 4.58 (p < 0.00001) Indução de remissão clínica (golimumabe 200/100): •267/325 intervenção; 297/320 controle [RR=0.89; 95% CI 0.83-0.94] teste heterogeneidade: não aplicável; teste efeito global: Z = 4.04 (p < 0.0001) Indução de remissão clínica (golimumabe 100/50): •34/41 intervenção; 297/320 controle [RR=0.89; 95% CI 0.78-1.03] teste heterogeneidade: não aplicável; teste efeito global: Z = 1.55 (p = 0.12) Indução de remissão clínica (infliximabe 5mg/kg): •154/242 intervenção; 219/244 controle [RR=0.71; 95% CI 0.64-0.79] teste heterogeneidade: Tau² = 0.00; Chi² = 0.05, df = 1 (P = 0.82); I² = 0% teste efeito global: Z = 6.56 (p < 0.00001) Indução de remissão clínica (infliximabe 10mg/kg): •170/242 intervenção; 219/244 controle [RR=0.78; 95% CI 0.71-0.86] teste heterogeneidade: Tau² = 0.00; Chi² = 0.17, df = 1 (P = 0.68); I² = 0% teste efeito global: Z = 5.32 (p < 0.00001) Taxas de colectomia (adalimumabe e infliximabe combinados): •61/964 intervenção; 47/727 controle [RR=0.87; 95% CI 0.42-1.81] teste heterogeneidade: Tau² = 0.19; Chi² = 2.92, df = 1 (P = 0.09); I² = 66% teste efeito global: Z = 0.36 (p = 0.72) Manutenção da remissão clínica (adalimumabe e infliximabe combinados): •364/491 intervenção; 326/367 controle [RR=0.85; 95% CI 0.74-0.98] teste heterogeneidade: Tau² = 0.01; Chi² = 4.31, df = 1 (P = 0.04); I² = 77% teste efeito global: Z = 2.24 (p = 0.02) Manutenção da remissão clínica (adalimumabe): •205/248 intervenção; 225/246 controle [RR=0.90; 95% CI 0.84-0.97] teste heterogeneidade: não aplicável; teste efeito global: Z = 2.89 (p = 0.004) Manutenção da remissão clínica (infliximabe): •159/243 intervenção; 101/121</p> |
|--|--|--|--|--|

| | | | | | |
|-----------------------|--|--|---|---|--|
| | | | | | controle [RR=0.78; 95% CI 0.69-0.88] teste heterogeneidade: não aplicável; teste efeito global: Z = 3.94 (p < 0.0001) |
| Mosli et al. 2015 | <p>Foi realizada uma pesquisa sistemática nas bases de dados eletrônicas PubMed, MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (Cochrane Library) e Cochrane IBD / FBD com ponto de corte em 15/06/2014*. Artigos de revisão e anais de congressos também foram pesquisados para identificar estudos adicionais.</p> <p>Os critérios de inclusão consistiram em ECRs que compararam MLN02 ou vedolizumabe a placebo ou a medicamento controle no tratamento de pacientes adultos (> 18 anos de idade) portadores de UC ativa ou quiescente, conforme definida por critérios clínicos, histológicos ou endoscópicos convencionais.</p> <p>Os desfechos primários avaliados foram: (1) a proporção de pacientes que não alcançaram remissão clínica na semana 6; (2) a proporção de pacientes que responderam à terapia na semana 6 e que atingiram a remissão clínica na semana 52. Os desfechos secundários foram a proporção de pacientes que não obtiveram resposta clínica na 6ª semana, falha na remissão endoscópica na 6ª semana, falha na resposta endoscópica na 6ª semana, falha na obtenção da remissão endoscópica na semana 52, qualidade de vida doença-específica, desenvolvimento de anticorpos antidrogas (ADAs), eventos adversos (AEs), interrupção do tratamento devido a AEs e AEs graves.</p> | Realizar uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a eficácia e segurança do vedolizumabe na indução e manutenção da remissão clínica na colite ulcerativa (UC) | Pacientes adultos (> 18 anos de idade) portadores de UC ativa ou quiescente | não se aplica | <p>Vedolizumabe vs. placebo: falha na indução da remissão clínica</p> <p>•293/382 (77%) grupos intervenção; 205/224 (92%) grupos controle [RR=0.86; 95% CI 0.80-0.91] heterogeneidade: $\chi^2 = 2.01$, df = 3 (P = 0.57); $I^2 = 0\%$ teste de efeito global: Z = 4.61 (p < 0.00001)</p> <p>Vedolizumab vs. placebo: falha na indução da resposta clínica</p> <p>•183/380 (48%) grupos intervenção; 159/221 (72%) grupos controle [RR=0.68; 95% CI 0.59-0.78] heterogeneidade: $\chi^2 = 0.90$, df = 2 (P = 0.64); $I^2 = 0\%$ teste de efeito global: Z = 5.71 (p < 0.00001)</p> <p>Eventos adversos (AEs)</p> <p>•79% (521/657) dos pacientes dos grupos vedolizumabe e 80% (227/284) dos grupos placebo apresentaram pelo menos 1 AE (RR = 1.00; 95% IC, 0.93-1.07)</p> <p>•probabilidade de AEs graves: 12% (97/775) vedolizumabe; 12% (43/347) placebo; (RR = 1.02; 95% CI, 0.73–1.42)</p> |
| Rutgeerts et al. 2005 | <p>ECRs duplo-cegos, placebo-controlados e multicêntricos (ACT 1 e ACT 2), entre março de 2002 e março de 2005 (364 pacientes em 62 locais no estudo ACT 1 e 364 pacientes em 55 locais no estudo ACT 2).</p> <p>Todos os pacientes elegíveis possuíam um diagnóstico estabelecido de colite ulcerativa ativa (através de retossigmoidoscopia com biópsia ou colonoscopia realizada previamente por indicação clínica). Além disso, os pacientes elegíveis tinham um escore de Mayo de 6 a 12 pontos e atividade de doença moderada a severa na retossigmoidoscopia (subescore endoscópico de Mayo de no mínimo 2), apesar do tratamento concomitante com corticosteróides isolados ou em combinação com azatioprina ou mercaptopurina no estudo ACT 1 ou tratamento simultâneo com corticosteróides isoladamente ou em combinação azatioprina ou mercaptopurina associados a</p> | Avaliar a eficácia do infliximabe na terapia de indução e manutenção da colite ulcerativa em adultos, através de dois ensaios clínicos randomizados (Active Ulcerative Colitis Trials 1 e 2 - ACT 1 e ACT 2) | Pacientes com colite ulcerativa (UC) ativa moderada a grave | <p>ACT 1 (n = 364) (121 infliximabe 5mg; 122 infliximabe 10mg; 121 placebo)</p> <p>ACT 2 (n = 364) (121 infliximabe 5mg; 120 infliximabe 10mg; 123 placebo)</p> | <p>Resposta clínica (semana 8):</p> <p>ACT-1</p> <p>•infliximabe 5mg (69.4%) vs. placebo (37.2%); p<0.001</p> <p>•infliximabe 10mg (61.5%) vs .placebo (37.2%); p<0.001</p> <p>ACT-2</p> <p>•infliximabe 5mg (64.5%) vs. placebo (29.3%); p<0.001</p> <p>•infliximabe 10mg (69.2%) vs .placebo (29.3%); p<0.001</p> <p>Remissão clínica (semana 8):</p> <p>ACT-1</p> <p>•infliximabe 5mg (38.8%) vs. placebo (14.9%); p<0.001</p> <p>•infliximabe 10mg (32.0%) vs .placebo (14.9%); p=0.002</p> <p>ACT-2</p> <p>•infliximabe 5mg (33.9%) vs. placebo (5.7%); p<0.001</p> <p>•infliximabe 10mg (27.5%) vs .placebo (5.7%); p<0.001</p> <p>Resposta clínica sustentada (semanas 8 e 30):</p> <p>ACT-1</p> <p>•infliximabe 5mg (48.8%) vs. placebo (23.1%); p<0.001</p> <p>•infliximabe 10mg (45.9%)</p> |

| | | | | | |
|-------------------|--|--|---|---|---|
| | <p>medicamentos contendo 5-aminosalicilatos em ACT 2.</p> <p>Foram excluídos os pacientes com teste cutâneo tuberculínico positivo, com diagnóstico de colite indeterminada, doença de Crohn ou achados clínicos sugestivos de doença de Crohn (como fístula ou granulomas na biópsia). Pacientes previamente expostos ao infliximabe ou a qualquer outro agente anti-TNF também foram excluídos.</p> | | | | <p>vs .placebo (23.1%); p<0.001</p> <p>ACT-2</p> <ul style="list-style-type: none"> •infliximabe 5mg (41.3%) vs. placebo (15.4%); p<0.001 •infliximabe 10mg (53.3%) vs .placebo (15.4%); p<0.001 <p>Resposta clínica sustentada (semanas 8, 30 e 54):</p> <p>ACT-1</p> <ul style="list-style-type: none"> •infliximabe 5mg (38.8%) vs. placebo (14.0%); p<0.001 •infliximabe 10mg (36.9%) vs .placebo (14.0%); p<0.001 <p>Remissão clínica sustentada (semanas 8 e 30):</p> <p>ACT-1</p> <ul style="list-style-type: none"> •infliximabe 5mg (23.1%) vs. placebo (8.3%); p=0.001 •infliximabe 10mg (26.2%) vs .placebo (8.3%); p<0.001 <p>ACT-2</p> <ul style="list-style-type: none"> •infliximabe 5mg (14.9%) vs. placebo (2.4%); p<0.001 •infliximabe 10mg (22.5%) vs .placebo (2.4%); p<0.001 <p>Remissão clínica sustentada (semanas 8, 30 e 54):</p> <p>ACT-1</p> <ul style="list-style-type: none"> •infliximabe 5mg (19.8%) vs. placebo (6.6%); p=0.002 •infliximabe 10mg (20.5%) vs .placebo (6.6%); p=0.002 <p>Eventos adversos (AEs) graves</p> <p>ACT 1 (até semana 54):</p> <p>21.5% infliximabe 5mg; 23.8% infliximabe 10mg; 25.6% placebo;p=0.60</p> <p>ACT-2 (até semana 30):</p> <p>10.7% infliximabe 5mg; 9.2% infliximabe 10mg; 19.5% placebo;p=0.01</p> |
| Sands et al. 2001 | <p>Estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, placebo-controlado, composto por três fases: período de pré-inscrição e triagem, período de tratamento de 2 semanas e um de acompanhamento por 10 semanas. Todos os participantes do ensaio clínico foram hospitalizados para gerenciamento médico da UC. Os critérios de inclusão foram: idade entre 18 e 65 anos, UC ativa ao menos por duas semanas e diagnosticada por métodos clínicos, endoscópicos e histológicos padrões e uso de corticosteróides por, no mínimo, 7 dias (incluindo administração venosa por ao menos 5 dias).</p> <p>Os critérios de exclusão consistiram em contraindicação da endoscopia digestiva devido à gravidade da UC, megacólon tóxico ou doença com extensão além do reto.</p> <p>Os pacientes elegíveis foram randomizados para receberem infusão única intravenosa de placebo ou infliximabe 5, 10 ou 20mg/Kg.</p> <p>O desfecho primário utilizado foi falha do tratamento 2 semanas</p> | <p>Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do infliximabe no tratamento de pacientes com colite ulcerativa (UC) grave</p> | <p>Pacientes entre 18 e 65 anos de idade portadores de UC ativa, há pelo menos 2 semanas, diagnosticada por métodos clínicos, endoscópicos e histológicos</p> | <p>n= 11* (3 infliximabe 5mg/kg; 3 inflix 10mg/kg; 2 inflix 20mg/kg; 3 placebo)</p> <p>*estudo projetado para uma amostra de 60 indivíduos, tendo sido encerrado prematuramente devido à lentidão nas inscrições.</p> | <p>Falha no tratamento (semana 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> •infliximabe 5mg/kg: 33.3% •infliximabe 10mg/kg: 66.7% •infliximabe 20mg/kg: 50% •placebo: 100% <p>Durante o seguimento, 2 pacientes do grupo infliximabe 5mg/kg e um do grupo infliximabe 10mg/kg foram submetidos a colectomia</p> <ul style="list-style-type: none"> •Todos os pacientes apresentaram ao menos um evento adverso (AE) •A maioria dos AEs foi de intensidade leve a moderada <p>AEs graves (4/11; 36%):</p> <ul style="list-style-type: none"> •2 grupo placebo; 1 grupo infliximabe 10mg/kg; 1 grupo infliximabe 20mg/kg |

| | | | | | |
|----------------------|--|---|--|---|---|
| | <p>após a infusão do medicamento experimental. Colectomia eletiva também foi considerada falha no tratamento.</p> <p>Os desfechos secundários, também mensurados na semana 2, incluíram: comparação de componentes individuais de falha do tratamento e mudança no escore modificado de Truelove e Witts em relação a baseline, além de avaliação da resposta global do médico e paciente, VHS, níveis de PCR, avaliações sigmoidoscópicas e escore de atividade histológica da doença.</p> | | | | |
| Jarnerot et al. 2005 | <p>Estudo clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado que comparou infliximabe a placebo, como terapia de resgate, em pacientes com colite ulcerativa (UC) severa ou moderadamente severa refratários ao tratamento convencional. Foram incluídos pacientes com idade entre 18-75 anos; diagnóstico de definido ou provável de UC verificado por uma história clínica típica, aspecto endoscópico e exclusão de causa infecciosa; crise grave ou moderadamente grave de UC na hospitalização de acordo com o índice Seo.</p> <p>Para a elegibilidade de tratamento com infliximabe ou placebo, os pacientes deveriam apresentar índice de colite fulminante ≥ 8.0 no 3º dia após a instituição de terapia com corticosteróides intravenosos ou um índice Seo no 5º, 6º ou 7º dia compatível com uma crise grave ou moderadamente grave de UC, sem resposta a corticoterapia. Os critérios de exclusão foram idade menor que 18 ou maior que 75 anos, gestação atual ou planejada para os 12 meses seguintes, amamentação (exceto se fosse interrompida), doença de Cronh conhecida ou provável, colite infecciosa, infecção em curso (a exemplo de abscesso), tuberculose ativa ou exposição à tuberculose. Esclerose múltipla, neoplasia maligna, insuficiência cardíaca, tratamento anterior com infliximabe ou outro anticorpo, doença psiquiátrica e alcoolismo também foram critérios de exclusão.</p> <p>Todas as análises foram realizadas com base na intenção de tratar (ITT). O desfecho primário foi colectomia ou morte dentro de 90 dias após a infusão. Desfechos secundários foram remissão clínica de acordo com o índice Seo e remissão endoscópica 1 e 3 meses após a infusão de infliximabe/placebo.</p> | Comparar a eficácia de infliximabe a placebo como terapia de resgate alternativa à ciclosporina em pacientes com colite ulcerativa (UC) severa ou moderadamente severa refratários ao tratamento convencional | Pacientes com idade entre 18-75 anos e portadores de crise grave ou moderadamente grave de UC na hospitalização, de acordo com o índice Seo. | n = 45 (24 infliximabe; 21 placebo) | <p>Taxa de colectomia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infliximabe (29%; 7/24) vs. placebo (67% 14/21) p < 0.017; OR = 4.9 (95%IC, 1.4 -17) <p>Proporção cumulativa de pacientes não operados (após 90 dias):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 71% grupo infliximabe vs. 33% no grupo placebo (P = 0.0038; teste log-rank) <p>Nenhum paciente foi a óbito</p> |
| Song et al. 2015 | Foi realizada uma pesquisa sistemática de ensaios clínicos, | Realizar uma revisão | Pacientes com colite ulcerativa | não se aplica | Resposta clínica de curto prazo (global): |

| | | | | | |
|------------------|--|---|---|---------------|--|
| | <p>escritos em língua inglesa, nas bases de dados eletrônicas PubMed, Web of Science, Embase e Cochrane Clinical Trials, de 1990 a maio de 2013, usando as seguintes palavras-chave: tumor necrosis factor, anti-TNF, TNF, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, UC, randomized, random, randomly, controlled trial. As listas de referências dos estudos elegíveis e artigos de revisão também foram verificadas manualmente para identificar outras publicações relevantes.</p> <p>Os critérios de inclusão foram: (1) ECRs; (2) estudos que compararam um grupo anti-TNF a placebo, glicocorticóide ou outro grupo de medicamento controle e (3) publicações que avaliaram os efeitos terapêuticos, incluindo um ou mais parâmetros, como resposta ou remissão de curto prazo, alívio em longo prazo, cicatrização da mucosa, taxa de colectomia e reações adversas graves.</p> <p>Estudos em que os dados completos estavam inacessíveis, revisões narrativas, relatos de casos, cartas e editoriais foram excluídos, assim como publicações que estudaram crianças ou gestantes.</p> | sistemática com meta-análise para avaliar a eficácia e segurança dos anti-TNF no tratamento da colite ulcerativa (UC) | (UC) tratados com anti-TNF- α | | <p>•grupos intervenção (867/1521) vs grupos controle (364/1016) OR=2.34 (1.66-3.29) heterogeneidade: $\tau^2 = 0.14$; $\chi^2 = 22.39$, $df = 7$ ($P = 0.002$); $I^2 = 69\%$ teste de efeito global: $Z = 4.86$ ($P < 0.00001$)</p> <p>Resposta clínica de curto prazo (infliximabe): •grupos intervenção (329/498) vs grupos controle (87/254) OR=3.87 (2.80-5.34) heterogeneidade: $\chi^2 = 2.71$, $df = 3$ ($P = 0.44$); $I^2 = 0\%$ teste de efeito global: $Z = 8.24$ ($P < 0.00001$)</p> <p>Resposta clínica de curto prazo (adalimumabe): •grupos intervenção (263/508) vs grupos controle (201/506) OR=1.63 (1.27-2.09) heterogeneidade: $\chi^2 = 1.65$, $df = 2$ ($P = 0.44$); $I^2 = 0\%$ teste de efeito global: $Z = 3.85$ ($P = 0.0001$)</p> <p>Resposta clínica de curto prazo (golimumabe): •grupos intervenção (275/515) vs grupos controle (76/256) OR=2.71 (1.97-3.73) heterogeneidade: não aplicável teste de efeito global: $Z = 6.13$ ($P < 0.00001$)</p> <p>Remissão clínica de curto prazo (global): •grupos intervenção (349/1540) vs grupos controle (104/1036) OR=2.49 (1.60-3.89) heterogeneidade: $\tau^2 = 0.22$; $\chi^2 = 16.38$, $df = 6$ ($P = 0.01$); $I^2 = 63\%$ teste de efeito global: $Z = 4.03$ ($P < 0.0001$)</p> <p>Remissão clínica de longo prazo (global): •grupos intervenção (221/763) vs grupos controle (68/513) OR=2.71 (1.97-3.73) heterogeneidade: $\chi^2 = 4.71$, $df = 5$ ($P = 0.45$); $I^2 = 0\%$ teste de efeito global: $Z = 6.11$ ($P < 0.00001$)</p> <p>AEs graves (global): •grupos intervenção (153/1550) vs grupos controle (141/1040) OR=0.69 (0.53-0.88) heterogeneidade: $\chi^2 = 9.43$, $df = 7$ ($P = 0.22$); $I^2 = 26\%$ teste de efeito global: $Z = 2.93$ ($P = 0.003$)</p> <p>Taxa de colectomia (global): •grupos intervenção (24/570) vs grupos controle (35/300) OR=0.32 (0.18-0.58) heterogeneidade: $\chi^2 = 2.15$, $df = 3$ ($P = 0.54$); $I^2 = 0\%$ teste de efeito global: $Z = 3.80$ ($P = 0.0001$)</p> |
| Yang et al. 2015 | Foi realizada uma pesquisa sistemática de ECRs nas bases eletrônicas de dados MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, OVID, BIOSIS com as palavras-chave: 'ulcerative colitis'. | Avaliar o efeito e os eventos adversos do adalimumabe (ADA) em comparação com placebo na | Pacientes com colite ulcerativa (UC) tratados com adalimumabe | não se aplica | <p>Adalimumabe vs. placebo:</p> <p>Resposta clínica: •grupos intervenção (196/378) vs grupos controle (139/376) RR=1.40 (1.19-1.65) heterogeneidade: $\chi^2 = 0.37$, $df = 1$</p> |

| | | | | | |
|------------------------|---|---|---|---|---|
| | <p>'adalimumab', 'ulcerative colitis', 'Humira'. Foram considerados elegíveis para inclusão os estudos que comparassem a eficácia de adalimumabe isolado (ou associado ao mesmo controle) a placebo ou a um grupo controle composto por placebo com 5-ASA, corticosteróides e/ou azatioprina, na manutenção da remissão da UC.</p> <p>O desfecho primário analisado foi remissão clínica, definida como escore de Mayo < 2 pontos na semana 8.</p> <p>Os desfechos secundários foram: resposta clínica e cicatrização da mucosa. A ocorrência de eventos adversos, incluindo malignidade e infecções graves., também foi analisada</p> | <p>indução da remissão clínica da colite ulcerativa (UC)</p> | | | <p>(P = 0.54); I² = 0% teste de efeito global: Z = 4.05 (P < 0.0001)</p> <p>AEs (global): •grupos intervenção (325/480) vs grupos controle (326/483) RR=1.00 (0.93-1.09) heterogeneidade: Chi² = 0.28, df = 1 (P = 0.60); I² = 0% teste de efeito global: Z = 0.11 (P = 0.91)</p> <p>AEs (malignidade): •grupos intervenção (2/480) vs grupos controle (2/483) RR=1.01 (0.20-4.95) heterogeneidade: Chi² = 2.18, df = 1 (P = 0.14); I² = 54% teste de efeito global: Z = 0.01 (P = 0.99)</p> <p>AEs (infecção grave): •grupos intervenção (4/480) vs grupos controle (8/483) RR=0.53 (0.17-1.66) heterogeneidade: Chi² = 1.15, df = 1 (P = 0.28); I² = 13% teste de efeito global: Z = 1.08 (P = 0.28)</p> <p>AEs (infecções oportunistas, excluindo TB): •grupos intervenção (6/480) vs grupos controle (3/483) RR=1.87 (0.52-6.82) heterogeneidade: Chi² = 0.10, df = 1 (P = 0.75); I² = 0% teste de efeito global: Z = 0.95 (P = 0.34)</p> |
| Ochsenkuhn et al. 2004 | <p>Ensaio clínico aberto, randomizado, controlado, com duração de 3 meses (estudo piloto)</p> <p>Foram incluídos pacientes hospitalizados para terapia medicamentosa de UC aguda grave, com idade entre 18 e 80 anos e com um escore modificado de atividade de doença de Truelove e Witts maior que 10. Além disso, os pacientes deveriam apresentar crise há pelo menos duas semanas e ausência de tratamento com imunossuppressores, imunomoduladores ou mais que 10mg/dia de prednisolona. Todos os pacientes deveriam ser refratários a doses otimizadas de terapia oral ou tópica de 5-aminosalicilatos.</p> <p>Pacientes com contra-indicação de endoscopia devido à gravidade da UC, diagnóstico de megacólon tóxico, perfuração de cólon ou doença inflamatória limitada ao reto foram excluídos.</p> <p>Os pacientes elegíveis foram randomizados para tratamento com infliximabe na dose de 5mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 (grupo A) ou prednisolona (grupo B) 1,5mg/kg diariamente, por duas semanas, seguido por um esquema de redução da dose (5mg/semana). A resposta</p> | <p>Comparar a eficácia de infliximabe a altas doses de corticosteróides em pacientes com colite ulcerativa (UC) aguda moderada ou grave e não refratários a corticosteróides.</p> | <p>pacientes com colite ulcerativa (UC) aguda moderada ou grave e não refratários a corticosteróides.</p> | <p>n = 13 (6 infliximabe; 7 prednisolona)</p> | <p>Resposta clínica (semanas 3 e 13): •infliximabe (83%; 5/6) vs prednisolona (86%; 6/7)</p> <p>Remissão clínica (semana 13): •infliximabe (50%; 3/6) vs prednisolona (71%; 5/7)</p> |

| | | | | | |
|----------------------|--|---|---|--|--|
| | clínica foi avaliada antes da infusão da medicação do estudo, e nas semanas 1, 3, 5, 7, 9 e 13 após a primeira infusão ou até a falha do tratamento. | | | | |
| Probert et al. 2003 | <p>Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, placebo-controlado que avaliou o papel do infliximabe no tratamento de pacientes com UC refratária a corticosteróides. Foram incluídos pacientes com idade maior que 18 anos, que possuíam diagnóstico definido de UC não responsiva à terapia convencional com glicocorticóides e sem indicação de colectomia de urgência. Os pacientes tinham de ter recebido tratamento com pelo menos 30mg de prednisolona (ou equivalente), por no mínimo uma semana, devido à recaída, e ainda apresentarem atividade da doença que permitisse a inclusão no estudo.</p> <p>Todos os pacientes deveriam apresentar, no momento da triagem, pontuação ≥ 6 no escore UCSS (ulcerative colitis symptom score) e um escore de sigmoidoscopia de no mínimo 2 na escala de Baron.</p> <p>Adicionalmente, todos os pacientes realizaram uma biópsia para confirmação do diagnóstico de UC aguda.</p> <p>Foram excluídos do estudo: pacientes com colite fulminante que provavelmente necessitariam de colectomia ou com doença grave; gestantes ou mulheres que estavam planejando engravidar durante ou seis meses antes do estudo; portadores de doença de Crohn, displasia colorretal pregressa ou atual ou neoplasia maligna; pacientes previamente tratados com ciclosporina, anti-TNF ou qualquer medicamento experimental no período de 3 meses após a inclusão, bem como os que haviam iniciado tratamento recentemente (nos últimos 3 meses) com 6-mercaptopurina ou azatioprina.</p> <p>Os pacientes foram randomizados para receber infliximabe 5mg/kg ou placebo nas semanas 0 e 2. Na semana 6, todos os pacientes foram reavaliados e aqueles que continuaram com atividade da doença foram tratados com 10mg/kg de infliximabe. A atividade da doença foi avaliada no recrutamento e seis semanas após a primeira infusão usando o UCSS.</p> | Investigar a eficácia de infliximabe no tratamento da colite ulcerativa (UC) refratária a corticosteróides. | pacientes com idade > 18 anos portadores de UC não responsiva à terapia convencional com glicocorticóides e sem indicação de colectomia de urgência | n = 43 (23 infliximabe; 20 placebo) | <p>Taxa de remissão clínica (UCSS < 2) na semana 6: •infliximabe (39%) vs. placebo (30%) (IC 95% para a diferença: -19 a 34%); $\chi^2 = 0.09$; $p = 0.76$</p> <p>Melhora média UCSS*: •infliximabe = 4 (SD 3) vs. placebo = 4 (SD 3)</p> <p>Melhora mediana UCSS: •infliximabe = 3 vs. placebo = 2.5 (MW, $p = 0.82$)</p> <p>*UCSS (ulcerative colitis symptom score)</p> |
| Sandborn et al. 2014 | Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado realizado entre julho de 2007 e novembro de 2010, com duas etapas: fase 2 que avaliou a relação dose-resposta, selecionando esquemas de indução de | Avaliar a terapia de indução com golimumabe, por via subcutânea, em pacientes com colite ulcerativa (UC) moderada | Pacientes portadores de UC com atividade de doença moderada a grave, definida por um escore de Mayo de 6-12, com um subescore | n = 761 (251 placebo; 253 golimumabe 200/100mg; 257 golimumabe 400/200mg) | <p>Resposta clínica (semana 6): •golimumabe 200/100mg (51.0%) vs placebo (30.3%); $p < 0.0001$ •golimumabe 400/200mg (54.9%) vs placebo (30.3%); $p < 0.0001$</p> <p>Remissão clínica (semana 6): •golimumabe 200/100mg (17.8%) vs</p> |

| | | | | | |
|----------------------|--|---|---|--|--|
| | <p>golimumabe subcutâneo (SC) para desenvolvimento contínuo e fase 3 que avaliou a segurança e eficácia de regimes de indução selecionados de golimumabe SC. Os pacientes elegíveis também deveriam apresentar uma resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais das seguintes terapias convencionais: 5-aminossalicilatos orais, corticosteróides orais, azatioprina (AZA) e / ou 6-mercaptopurina; ou deveriam ser dependentes de corticosteróides (impossibilidade de redução da dose de corticosteróides sem a recorrência dos sintomas de UC).</p> <p>Foram inelegíveis pacientes com histórico ou em risco iminente de colectomia; que necessitaram de cirurgia gastrointestinal até 2 meses antes da triagem; que tinham colite limitada a 20 cm do cólon ou história de displasia colônica ou pólipos colônicos adenomatosos não ressecados. Também foram excluídos os pacientes que utilizaram: ciclosporina, tacrolimus, natalizumabe, rituximabe, alemtuzumabe ou visilizumabe dentro dos 12 meses que antecederam a administração do medicamento do estudo, bem como prednisona oral ou o seu equivalente em uma dose > 40mg/dia.</p> <p>Na fase 3, os pacientes foram randomizados em uma proporção de 1: 1: 1 para receber injeções SC de placebo, golimumabe 200/100mg ou 400/200 mg nas semanas 0 e 2. O desfecho primário foi a resposta clínica na sexta semana. Os principais desfechos secundários foram remissão clínica, cicatrização da mucosa e variação do IBDQ desde o início, todos avaliados na semana 6.</p> | a grave refratários à terapêutica medicamentosa convencional e sem tratamento prévio com anti-TNF. | endoscópico ≥ 2 . | | <p>placebo (6.4%); $p < 0.0001$ •golimumabe 400/200mg (17.9%) vs placebo (6.4%); $p < 0.0001$</p> <p>Variação média do escore Mayo em relação ao baseline (semana 6) •golimumabe 200/100mg (-3.1 ± 2.90) vs placebo (-1.6 ± 2.53); $p < 0.0001$ •golimumabe 400/200mg (-3.1 ± 2.95) vs placebo (-1.6 ± 2.53); $p < 0.0001$</p> <p>Pacientes com ≥ 1 evento adverso (semana 6) •golimumabe 200/100mg (37.5%; 124) •golimumabe 400/200mg (38.9%; 129) •placebo (38.2%; 126)</p> <p>Pacientes com ≥ 1 evento adverso grave (semana 6) •golimumabe 200/100mg (2.7%; 9) •golimumabe 400/200mg (3.3%; 11) •placebo (6.1%; 20)</p> |
| Sandborn et al. 2012 | <p>Ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, realizado em 103 centros na América do Norte, Europa, Austrália, Nova Zelândia e Israel, entre novembro de 2006 e março de 2010.</p> <p>Os critérios de elegibilidade foram: pacientes adultos com UC ativa moderada a severa por pelo menos 3 meses, com escore de Mayo de 6 a 12 pontos (subescore de endoscopia de pelo menos 2), a despeito da terapia concomitante com corticosteroides e/ou azatioprina ou 6-mercaptopurina. O diagnóstico de UC foi confirmado por biópsia obtida na colonoscopia de rastreamento ou sigmoidoscopia flexível.</p> | Avaliar a eficácia do adalimumabe na indução e manutenção da remissão clínica de pacientes com colite ulcerativa (UC) moderada a grave tratados concomitantemente com corticosteroides orais ou imunossuppressores. | Pacientes adultos com UC ativa moderada a severa por pelo menos 3 meses, com escore de Mayo de 6 a 12 pontos (subescore de endoscopia de pelo menos 2), a despeito da terapia concomitante com corticosteroides e/ou azatioprina ou 6-mercaptopurina. | n = 494 (246 placebo; 248 adalimumabe) | <p>Eficácia:</p> <p>Resposta clínica: •Semana 8: adalimumabe (50.4%) vs placebo (34.6%); $p = 0.002$ •Semana 52: adalimumabe (30.2%) vs placebo (18.3%); $p < 0.05$</p> <p>Remissão clínica: •Semana 8: adalimumabe (16.5%) vs placebo (9.3%); ($P = 0.019$; diferença absoluta = 7.2; 95% CI: 1.2 -12.9) •Semana 52: adalimumabe (17.3%) vs placebo (8.5%); $p < 0.005$ ($P = 0.004$; diferença absoluta = 8.8; 95% CI: 2.8-14.5)</p> <p>Segurança:</p> <p>Qualquer evento adverso (AEs): •adalimumabe: 82.9% (213/257) •placebo: 83.8% (218/260)</p> <p>Evento adverso (AEs) severo:</p> |

| | | | | | |
|---------------------|---|---|---|---------------------------------|---|
| | <p>Foram excluídos pacientes que apresentassem: história de colectomia subtotal com ileorectostomia ou colectomia com bolsa ileoanal; bolsa de Koch; ileostomia para UC ou cirurgia intestinal planejada; tratamento prévio com adalimumabe; terapia intravenosa com corticosteroides 2 semanas antes da triagem para o estudo; tratamento com ciclosporina, tacrolimus ou micofenolato de mofetil dentro de 1 mês após o início do estudo; administração de qualquer agente investigacional 30 dias ou 5 meias-vidas antes da linha de base. Além disso, foram excluídos pacientes com: diagnóstico atual de colite fulminante ou megacólon tóxico, doença limitada ao reto (proctite ulcerativa), colite indeterminada, diagnóstico atual ou história de doença de Crohn; nutrição parenteral total atual; teste fecal positivo para <i>Clostridium difficile</i>; uso prévio de infliximabe e ausência de resposta clínica em qualquer momento do tratamento ("não respondedor primário").</p> <p>Os pacientes foram randomizados na proporção de 1: 1 para receber adalimumabe 160mg subcutâneo na semana 0, 80mg na semana 2 e 40 mg a cada duas semanas, a partir da semana 4, ou placebo correspondente. O período de seguimento foi de 52 semanas. Os pacientes foram avaliados nas semanas 0, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26, 32, 38, 44 e 52 / término antecipado. O escore de Mayo foi determinado nas semanas 0, 8, 32 e 52 / término antecipado. Um escore parcial de Mayo (escore de Mayo sem endoscopia) foi determinado em todas as visitas.</p> | | | | <p>•adalimumabe: 16.0% (41/257) •placebo: 14.2% (37/260)</p> <p>Qualquer AEs que provocou descontinuidade no tto: •adalimumabe: 8.9% (23/257) •placebo: 13.1% (34/260)</p> <p>Infecção grave: •adalimumabe: 1.6% (4/257) •placebo: 1.9% (5/260)</p> <p>Malignidade: •adalimumabe: 0.8% (2/257) •placebo: zero</p> |
| Armuzzi et al. 2004 | <p>Estudo clínico randomizado, aberto, controlado por metilprednisolona que avaliou o papel do infliximabe no tratamento de pacientes com UC grave dependente de glicocorticoide.</p> <p>Os pacientes foram incluídos de acordo com os seguintes critérios de inclusão: (1) diagnóstico estabelecido de UC (endoscopia mais confirmação histológica); (2) doença moderada a grave mensurada por um escore DAI (disease activity index) superior a 6; (3) UC continua dependente de esteroides por no mínimo 1 ano; (4) microscopia e cultura de fezes negativas; (5) biópsias intestinais com imunohistoquímica negativa para CMV; (6) ausência de infecção grave conhecida nos últimos três meses; (7) ausência de indicação de colectomia de</p> | Avaliar a eficácia do infliximabe no manejo da colite ulcerativa (UC) dependente de glicocorticoides. | Pacientes com UC grave dependente de glicocorticoide. | n = 20 (10 grupo A; 10 grupo B) | <p>Todos os pacientes do grupo A (DAI: 8.9 ± 1.4) atingiram remissão clínica após a primeira infusão de infliximabe (DAI: 1.6 ± 0.7; $p = 0.005$) e os corticosteroides foram progressivamente descontinuados. Igualmente, todos os pacientes do grupo B (DAI: 8.7 ± 1.4) também alcançaram remissão clínica (DAI: 1.9 ± 0.3; $p = 0.005$), sendo que 8 deles mantiveram doses mínimas de corticosteroides, sem qualquer recidiva em 9,7 ($\pm 1,0$) meses de seguimento.</p> <p>A terapia com infliximabe não produziu eventos adversos (AEs) significativos.</p> |

| | | | | | |
|----------------------|---|---|---|---|---|
| | <p>urgência.</p> <p>Os pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 1:1 para receber infusão de infliximabe (5 mg/Kg) nas semanas 0, 2 e 6 semanas e, posteriormente, a cada 8 semanas (Grupo A) ou metilprednisolona (0,7-1 mg/kg) diariamente durante uma semana, seguido por um regime de redução gradual da dose, até atingir uma condição clínica assintomática. A atividade da doença foi avaliada no recrutamento, duas semanas após a primeira infusão de infliximabe e, posteriormente, a cada 8 semanas. Remissão clínica foi definida como um escore DAI menor que 3.</p> | | | | |
| Reinisch et al. 2011 | <p>Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico, fase 3, conduzido na América do Norte e Europa, de agosto de 2017 a fevereiro de 2010. Os critérios de elegibilidade consistiram em pacientes ambulatoriais adultos com UC ativa moderada a grave, definida por um escore de Mayo completo (incluindo avaliação endoscópica) de 6-12 com um subescore de endoscopia de 2-3, a despeito do tratamento simultâneo e estável com corticosteróides orais e/ou imunomoduladores. O diagnóstico de UC foi confirmado através de colonoscopia com biópsia ou sigmoidoscopia flexível com biópsia durante a triagem.</p> <p>Os principais critérios de exclusão foram: proctite ulcerativa, tratamento prévio com qualquer agente anti-TNF ou qualquer agente biológico, incluindo adalimumabe, bem como terapia com corticosteróides intravenosos dentro de 14 dias antes da triagem e durante a triagem. Além disso, foram excluídos pacientes tratados com ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil ou metotrexato nos 60 dias prévios ao estudo ou que receberam ciclosporina, tacrolimus ou micofenolato mofetil 30 dias antes da linha de base.</p> <p>No início do estudo (semana 0), os pacientes elegíveis foram randomizados para receber indução de adalimumabe (ADA 160/80) ou placebo (proporção de 1:1) ou uma de duas doses de indução de adalimumabe (ADA 160/80 ou ADA 80/40) ou placebo (proporção de 1:1:1). O desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes que atingiram remissão clínica na semana 8 (escore de Mayo \leq 2 sem subescore individual $>$ 1). Desfechos secundários também foram mensurados na semana 8,</p> | <p>Avaliar a eficácia e segurança do adalimumabe (ADA) na indução da remissão clínica de pacientes com colite ulcerativa (UC) ativa moderada a grave e sem tratamento prévio com anti-TNFα.</p> | <p>Pacientes ambulatoriais adultos com UC ativa moderada a grave, definida por um escore de Mayo completo (incluindo avaliação endoscópica) de 6-12 com um subescore endoscópico de 2-3, a despeito do tratamento simultâneo e estável com corticosteróides orais e/ou imunomoduladores</p> | <p>n = 390 (130 placebo; 130 ADA 80/40; 130 ADA 160/80)</p> | <p>Remissão clínica (semana 8)*: •ADA 80/40 (10.0%) vs placebo (9.2%); p = 0.833 •ADA 160/80 (18.5%) vs placebo (9.2%); p = 0.031 *n=130 em cada grupo</p> <p>Resposta clínica (semana 8)*: •ADA 80/40 (51.5%) vs placebo (44.6%)** •ADA 160/80 (54.6%) vs placebo (44.6%)** *n=130 em cada grupo **segundo descrito no artigo, estas diferenças não foram estatisticamente significantes. Os valores de p não foram informados. Nota: foi observada diferença estatisticamente significativa apenas para o subescore de sangramento retal (p = 0.038) e subescore physician's global assessment (PGA) (p = 0.035).</p> <p>Eventos adversos (AEs)*: •ADA 80/40 (53.8%; 70/130) vs placebo (48.4%; 108/223) •ADA 160/80 (50.2%; 112/223) vs placebo (48.4%; 108/223) *avaliados na denominada população de segurança (todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo ou placebo)</p> <p>Eventos adversos (AEs) graves*: •ADA 80/40 (3.8%; 5/130) vs placebo (7.6%; 17/223) •ADA 160/80 (4.0%; 9/223) vs placebo (7.6%; 17/223) *avaliados na denominada população de segurança</p> <p>Descontinuação do tratamento devido a AEs*: •ADA 80/40 (6.2%; 8/130) vs placebo (5.4%; 12/223) •ADA 160/80 (5.4%; 12/223) vs placebo (5.4%; 12/223) *avaliados na denominada população de segurança</p> |

| | | | | | |
|--------------------|---|---|---|---|--|
| | <p>incluindo a proporção de pacientes com resposta clínica pelo escore de Mayo (diminuição no escore de Mayo ≥ 3 pontos e $\geq 30\%$ do valor basal mais uma diminuição no subescore de sangramento retal ≥ 1 ou um subescore de sangramento retal absoluto de 0 ou 1).</p> | | | | |
| Feagan et al. 2014 | <p>Ensaio clínico randomizado (procedimento de randomização adaptativa), fase 3, duplo-cego, que objetivou avaliar a eficácia de golimumabe como terapia de manutenção de resposta clínica em pacientes adultos portadores de colite ulcerativa (UC) ativa moderada a grave e refratária à terapia convencional, que completaram a indução com adalimumabe no estudo Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment (PURSUIT-M).</p> <p>Um total de 464 pacientes (população da análise primária) previamente responsivos à terapia de indução com adalimumabe foram randomizados na proporção de 1:1:1 para receber placebo, golimumabe 50mg ou golimumabe 100mg a cada 4 semanas até a 52ª de tratamento. A alocação de tratamento usou um procedimento de randomização adaptativa.</p> <p>Os pacientes que responderam à indução com placebo ou os não responsivos à terapia de indução com placebo ou golimumabe, também foram elegíveis, mas não randomizados. Aqueles que responderam à indução com placebo (n=129) receberam placebo a cada 4 semanas até a semana 52. Os não responsivos à indução com golimumabe (n=405) ou placebo (n=230) foram tratados com golimumabe 100mg a cada 4 semanas até a semana 12, tendo sido avaliados na semana 16 e descontinuados se a atividade da doença não melhorasse. Os pacientes que responderam à terapia de indução e que posteriormente perderam a resposta clínica, poderiam ter o seu tratamento modificado.</p> <p>O desfecho primário foi a manutenção da resposta clínica até a semana 54 entre os pacientes que responderam à indução com golimumabe.</p> <p>Os principais desfechos secundários foram: (1) remissão clínica nas semanas 30 e 54; (2) cicatrização da mucosa nas semanas 30 e 54; (3) remissão clínica nas semanas 30 e 54 entre os pacientes que alcançaram remissão clínica na</p> | <p>Avaliar a eficácia e segurança de golimumabe como terapia de manutenção em pacientes adultos portadores de colite ulcerativa (UC) ativa moderada a grave refratária à terapia convencional</p> | <p>Pacientes adultos portadores de colite ulcerativa (UC) ativa moderada a grave refratária à terapia convencional e que completaram a indução com golimumabe no estudo PURSUIT-M</p> | <p>Randomizados (n=464) (156 placebo; 154 golimumabe 50mg; 154 golimumabe 100mg)</p> <p>Não-randomizados (n=764) (129 placebo; 230 não responsivos à indução com placebo; 405 não responsivos à indução com golimumabe)</p> | <p>População da análise primária (randomizados; n=464)</p> <p>Eficácia</p> <p>Manutenção da resposta clínica até a semana 54:</p> <ul style="list-style-type: none"> •golimumabe 50mg (47.1%) vs placebo (31.4%); p = 0.010 •golimumabe 100mg (50.6%) vs placebo (31.4%); p < 0.001 <p>Remissão clínica nas semanas 30 e 54:</p> <ul style="list-style-type: none"> •golimumabe 50mg (23.5%) vs placebo (15.4%); p = 0.091 •golimumabe 100mg (28.6%) vs placebo (15.4%); p = 0.003 <p>Manutenção da remissão clínica*:</p> <ul style="list-style-type: none"> •golimumabe 50mg (36.5%) vs placebo (24.1%); p = 0.365 •golimumabe 100mg (40.4%) vs placebo (24.1%); p = 0.073 <p>*entre aqueles que estavam em remissão clínica na baseline</p> <p>Remissão clínica livre de corticosteróides na semana 54*:</p> <ul style="list-style-type: none"> •golimumabe 50mg (27.8%) vs placebo (18.4%); p = 0.299 •golimumabe 100mg (22.9%) vs placebo (18.4%); p = 0.464 <p>*entre aqueles que estavam recebendo corticosteróides na baseline</p> <p>Segurança</p> <p>Infecções graves até a semana 54:</p> <ul style="list-style-type: none"> •golimumabe 50mg (3.2%); golimumabe 100mg (3.2%); placebo (1.9%) <p>Eventos adversos (AEs) graves até a semana 54:</p> <ul style="list-style-type: none"> •golimumabe 50mg (8.4%); golimumabe 100mg (14.3%); placebo (7.7%) |

| | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|
| | baseline do PURSUIT-M; e (4) remissão clínica livre de corticosteroides na semana 54 entre os pacientes que receberam corticosteroides concomitantes na baseline do PURSUIT-M. Estes desfechos se aplicaram à população responsiva à terapia de indução com golimumabe. | | | | |
|--|---|--|--|--|--|

2.3.1. RESUMO DAS EVIDÊNCIAS

Gisbert et al. 2007 (44)

Objetivos

Realizar uma revisão sistemática e meta-análise sobre a eficácia e tolerância do infliximabe na retocolite ulcerativa.

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática nas bases de dados eletrônicas *Cochrane*, *MEDLINE*, *EMBASE*, *CINAHL* e *ISI Web of Knowledge*, por estudos publicados até janeiro de 2006. Para a revisão sistemática, foram incluídos estudos que avaliaram a eficácia de infliximabe no tratamento da RCU. Para a meta-análise, foram incluídos ECR que compararam a eficácia de infliximabe a placebo ou corticosteróides em pacientes com RCU. Também realizou-se uma busca manual em *abstracts* publicados (período de 2000 a 2005) nos congressos da "*American Digestive Disease Week*" (DDW), e da "*United European Gastroenterology Week*" (UEGW). O principal desfecho da revisão foi o percentual de resposta (definida pelos autores de cada estudo como parcial ou completa) e remissão (definida pelos autores como resposta completa), tanto em curto, como em longo prazo. Na metanálise, foram realizadas subanálises de eficácia da terapia com infliximabe (5 ou 10 mg/kg) comparada a um grupo controle (placebo ou esteróides).

Principais Resultados

Um total de 34 estudos (896 pacientes) foram incluídos na revisão sistemática. A gravidade da RCU foi claramente descrita em 322 pacientes: 207 (64,2%; IC95% 59-70%) tinham doença grave, 110 (34,2%, IC95% 29-39%) doença moderada, cinco (1,6%; IC95% 0,7-3,6%) doença leve. De 877 pacientes, 52% (IC95% 49–55%) foram classificados como refratários à corticosteróides. Em relação aos 694 pacientes com informações sobre terapia imunossupressora anterior ao tratamento com infliximabe, 318 (46%; IC95% 42-50%) estavam em uso destes fármacos (azatioprina ou 6-mercaptopurina na maioria dos casos). A prescrição de imunossupressores após início da terapia com infliximabe foi de 46% (IC95% 36-56%), considerando um grupo de 98 pacientes que tinha esta informação disponível.

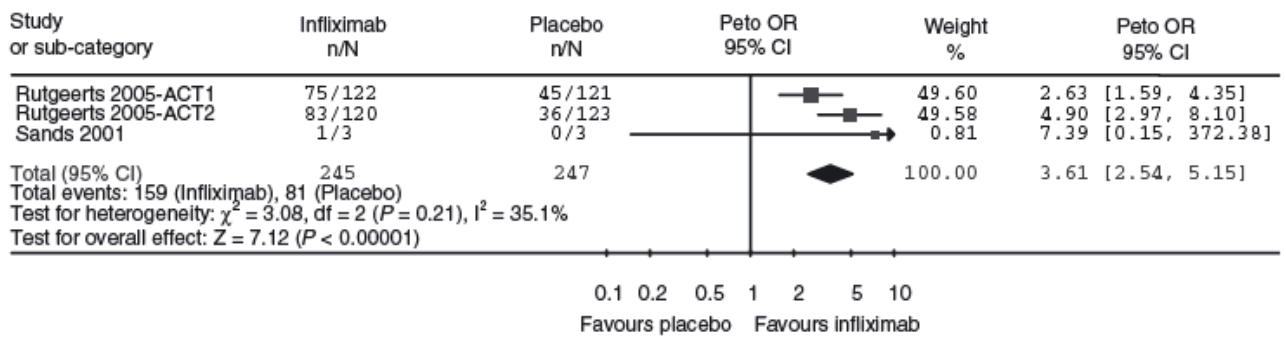
Eficácia de infliximabe no tratamento da RCU

A média ponderada de resposta em curto prazo e remissão proveniente da terapia com infliximabe foi de 68% (IC 95% 65–71%) e 40% (IC 95% 36–44%), respectivamente. O percentual de resposta e remissão média, em longo prazo, foi de 53% (IC 95% 49–56%) e 39% (IC 95% 35–42%), respectivamente.

Eficácia de infliximabe versus placebo no tratamento da RCU

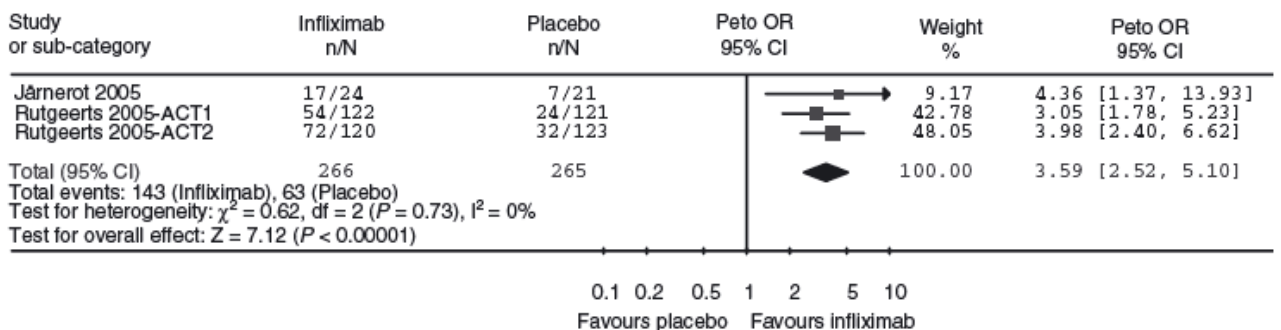
Cinco estudos randomizados e duplo-cegos compararam infliximabe a placebo no tratamento da RCU. Infliximabe demonstrou melhor resposta do que placebo em curto prazo [infliximabe 65% (IC95% 61-69%) *versus* placebo 33% (IC 95% 27–38%), com uma OR = 3.6 (IC95% 2,67-4,95; P <0.001)]. Não houve heterogeneidade estatisticamente significativa (P = 0,3; I²-teste = 18%). O número necessário para tratar (NNT) para atingir uma resposta de curto prazo com infliximabe foi igual a 3 (IC95% 3-4).

Figura 4. Comparação da eficácia de infliximabe (5 ou 10mg/kg) vs. placebo no tratamento da RCU em relação à resposta clínica de curto prazo (44).



Em longo prazo, infliximabe também demonstrou uma melhor taxa de resposta em relação a placebo [infiximabe 53% (IC95% 49–58%) vs. placebo 24% (IC95% 19–29%), com uma OR = 3,4 (IC95% 2,52-4,59; $P < 0,001$)]. Não houve heterogeneidade estatisticamente significativa ($P = 0.76$; I^2 -teste = 0%). O NNT para atingir uma resposta de longo prazo com infliximabe foi igual a 3 (IC95% 3-4).

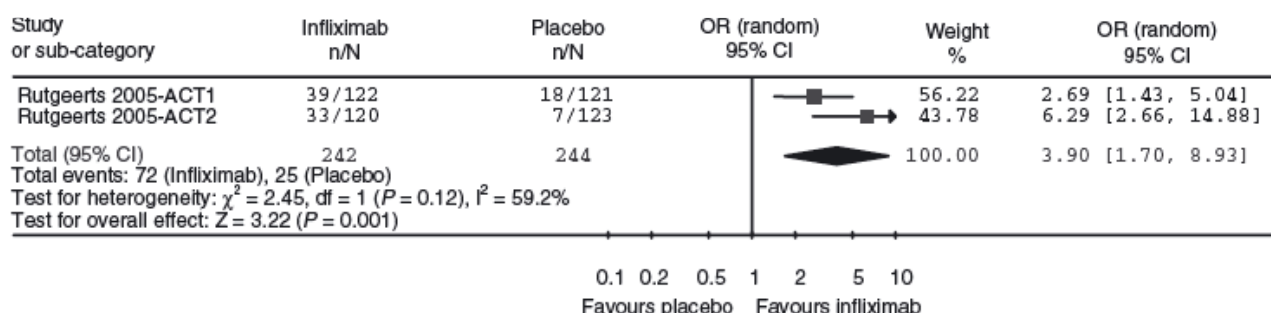
Figura 5. Comparação da eficácia de infliximabe (5 ou 10mg/kg) versus placebo no tratamento da RCU em relação à resposta clínica de longo prazo (44).



Infiximabe também foi superior a placebo em termos de remissão, tanto em curto, como em longo prazo. Em curto prazo, 33% dos pacientes alcançaram remissão com infliximabe (IC95% 29–37%) contra 10% dos que receberam placebo (IC95% 6,4–14%), com uma OR = 4,56 (IC95% 1,98–

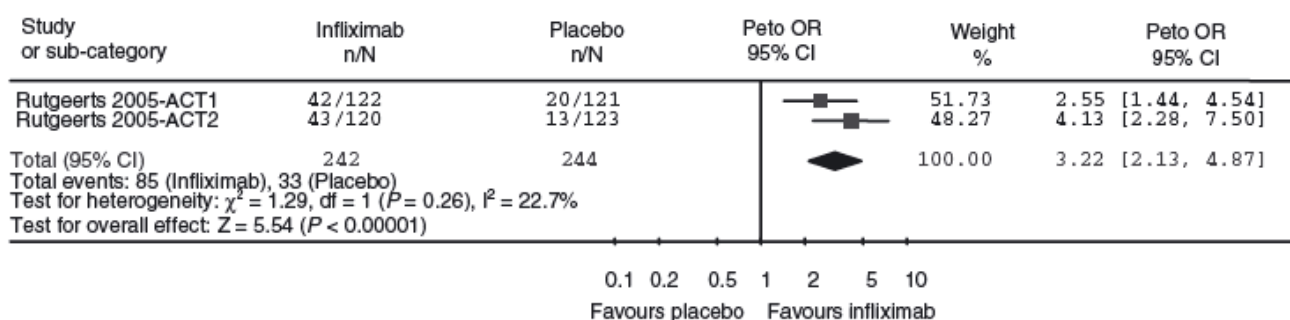
10,52; $P < 0,001$), sendo os resultados estatisticamente heterogêneos ($P = 0,09$; I^2 -teste = 66%). O NNT para atingir remissão em curto prazo com infliximabe foi igual a 4 (IC95% 3-6).

Figura 6. Comparação da eficácia de infliximabe (5 ou 10mg/kg) versus placebo no tratamento da RCU em relação à remissão clínica de curto prazo (44).



Finalmente, 33% dos pacientes atingiram remissão em longo prazo com infliximabe (IC95% 29–37%) contra 14% dos que receberam placebo (IC95% 9–18%), com uma OR = 2,72 (IC 95% 1,92-3,86; $P < 0,001$), sendo que não foi observada heterogeneidade estatisticamente significativa ($P = 0,59$; I^2 -teste = 0%). O NNT para atingir remissão em longo prazo com infliximabe foi igual a 5 (IC95% 4-7).

Figura 7. Comparação da eficácia de infliximabe (5 ou 10mg/kg) versus placebo no tratamento da RCU em relação à remissão clínica de longo prazo (44).



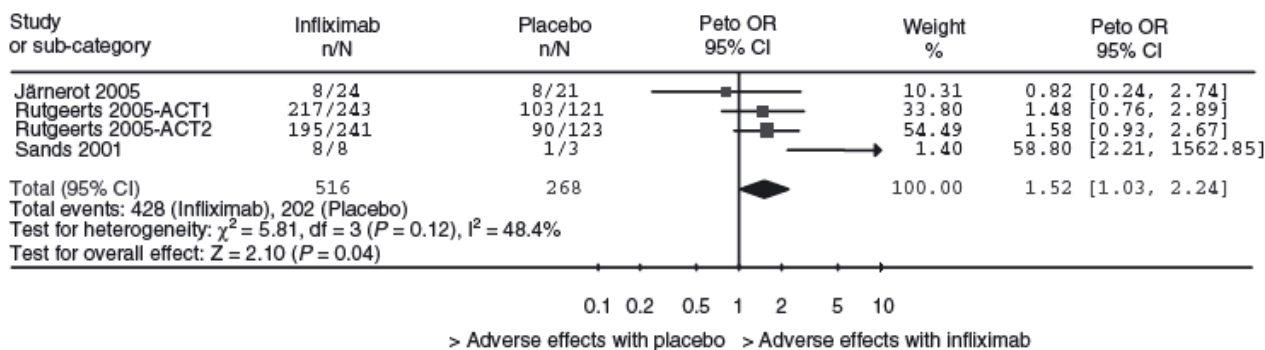
Eficácia de infliximabe versus corticosteróides no tratamento da RCU

Não foi possível realizar uma meta-análise dos resultados, pois somente dois estudos (ambos abertos) compararam infliximabe a corticosteróides.

Eventos adversos (EAs) de infliximabe versus placebo no tratamento da RCU

EAs foram relatados em 83% (IC95% 80-86%) dos pacientes tratados com infliximabe e em 75% (IC95% 70-81%) dos que receberam placebo [OR = 1,52 (IC95% 1,03-2,24; P=0,04; heterogeneidade limítrofe: P=0,12; I² = 48%)].

Figura 8. Comparação dos efeitos adversos de infliximabe versus placebo no tratamento da RCU ((44)



Huang et al. 2011 (45)

Objetivos

Avaliar a segurança e os efeitos terapêuticos dos anti-TNF- α na retocolite ulcerativa (RCU).

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática nas bases de dados eletrônicas *Cochrane*, *PubMed*, *OVID Evidence-Based Medicine Database*, *EMBASE*, banco de dados de periódicos chineses, *VIP database* e *Wanfang database*. Também foram recuperados artigos da *U.S. Digestive Disease Week* e *European colitis conferences*, bem como da lista de referências dos artigos selecionados. A

qualidade dos estudos foi analisada de acordo com os critérios de avaliação de qualidade da *Cochrane*.

Principais Resultados

Um total de 9 estudos foram selecionados (1.226 pacientes, sendo que 806 receberam anti-TNF- α e 420 placebo ou outras drogas como controle). Em 8 artigos os pacientes receberam infliximabe como intervenção e em apenas um receberam adalimumabe. Placebo foi usado como controle em 7 artigos e corticosteroides em dois.

Resposta e Alívio Clínicos

Quatro artigos relataram resposta clínica de curto prazo e apresentaram demarcada heterogeneidade ($\chi^2=20,41$; $P=0,001$). Igualmente, 4 estudos avaliaram alívio de curto prazo, também apontando heterogeneidade ($\chi^2=14,39$ ($p=0,006$)). Dois trabalhos analisaram resposta a longo prazo com o teste de heterogeneidade indicando homogeneidade [$\chi^2=0,78$ ($p=0,68$)]. O mesmo ocorreu com o efeito clínico alívio a longo prazo, que foi relatado por 4 estudos, também apresentando homogeneidade [$\chi^2=4,17$; $P=0,38$]. O grupo anti-TNF- α foi melhor que o grupo controle para resposta em curto prazo, alívio em curto prazo, resposta em longo prazo e alívio em longo prazo.

Colectomia

Foi relatada em três ensaios clínicos randomizados, com um teste de heterogeneidade apontando $\chi^2=1,67$ e $P=0,43$, demonstrando homogeneidade. Portanto, adotou-se um modelo de efeitos fixos e o valor da OR foi de 0,31 (IC95% 0,20-0,48, $P<0,0001$).

Qualidade de Vida

Avaliada em dois ECRs, sendo que em um deles foi utilizado o *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)* (WMD 24.00; IC95% -0.95 to 48.95; P=0.06). anti-TNF- α não demonstraram efeitos na melhoria da qualidade de vida de pacientes com RCU.

Figura 9. Gráfico em floresta referente à resposta clínica de curto prazo em decorrência do tratamento da retocolite ulcerativa com agentes anti-TNF- α (45).

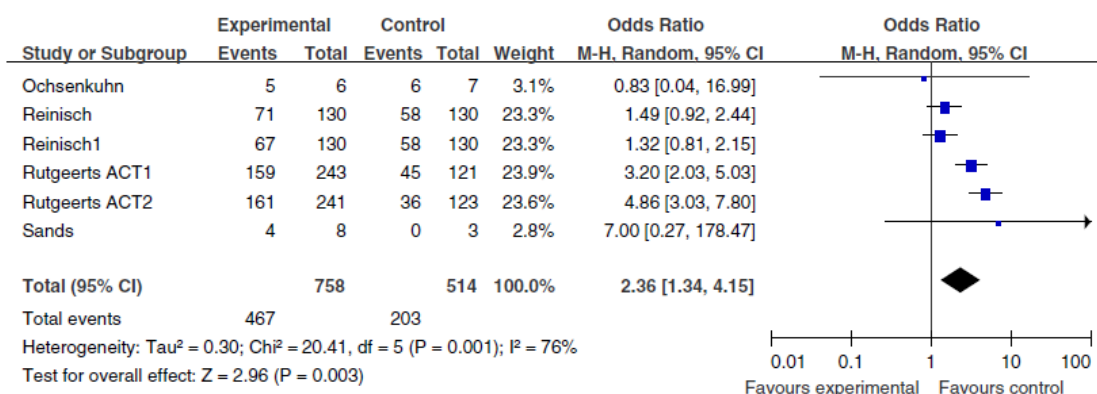


Figura 10. Gráfico em floresta referente ao alívio de curto prazo em decorrência do tratamento da retocolite ulcerativa com agentes anti-TNF- α (45).

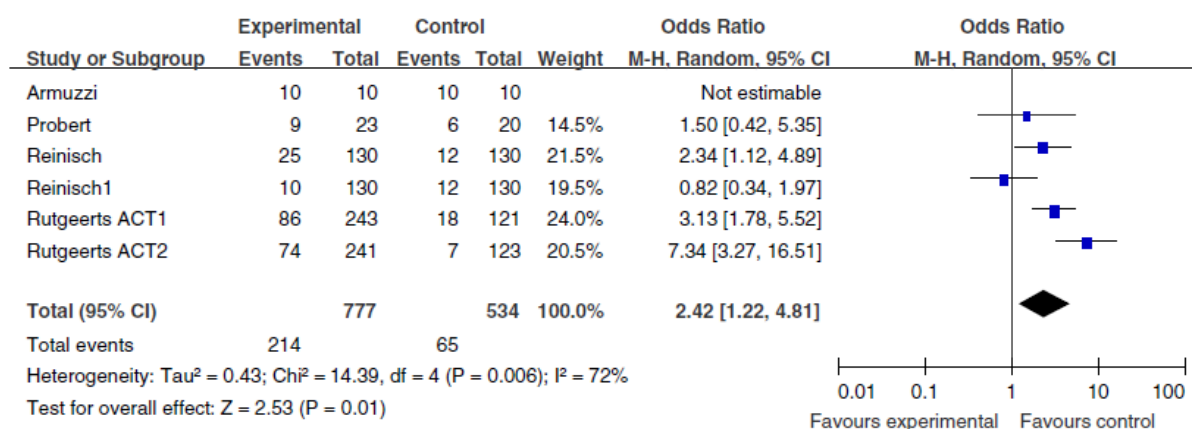
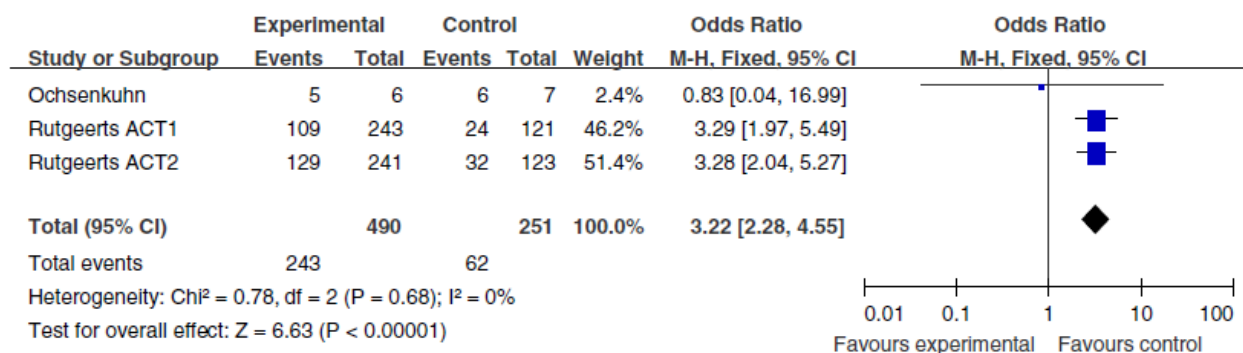


Figura 11. Gráfico em floresta referente à resposta clínica de longo prazo em decorrência do tratamento da retocolite ulcerativa com agentes anti-TNF- α (45).



Efeitos Adversos

Foram relatados em 4 trabalhos e consistiram em dor abdominal, náusea, artralgia e infecção do trato respiratório superior. No grupo anti-TNF- α a taxa de efeitos adversos foi de 77.4% contra 76.5% no grupo controle, tendo sido demonstrada heterogeneidade na população ($\chi^2=19,93$ ($p=0,0005$)). Reações adversas graves como pneumonia, septicemia, tuberculose, lúpus induzido por drogas e tumor foram apontadas por 5 estudos, com uma taxa de reações adversas graves de 13,3% no grupo anti-TNF- α e 17,0% no controle, com $\chi^2=5,35$ e $p=0,38$, indicando homogeneidade.

Jin et al. 2015(82)

Objetivos

Realizar uma meta-análise para avaliar a eficácia e segurança do vedolizumabe no tratamento da RCU.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa sistemática nas bases de dados *MEDLINE*, *Cochrane*, *EMBASE* e *Google Scholar* em 31/07/2013, os critérios de inclusão foram (1) ECRs; (2) pacientes tratados

para RCU (se o estudo incluiu pacientes com DII, apenas aqueles com RCU foram avaliados); (3) trabalhos que utilizaram vedolizumabe como intervenção.

Principais Resultados

Um total de 3 estudos foram incluídos na meta-análise (901 pacientes nos grupos intervenção e 221 nos controles), sendo que todos avaliaram o uso de vedolizumabe em doses variando de 0,5 a 10mg/Kg de peso corporal. Os períodos de seguimento dos estudos foram de aproximadamente seis semanas.

Taxa de Resposta Clínica

As taxas de resposta clínica variaram de 47.1% a 59.3% nos grupos intervenção e de 25.5% a 33.3% nos controles. Não houve evidência de heterogeneidade significativa quando os dados dos estudos foram agrupados ($P = 0,945$; $I^2 = 0\%$), tendo sido usado um modelo de efeito fixo para análise da taxa de resposta clínica. A análise global demonstrou uma taxa de resposta clínica significativamente maior nos pacientes que receberam tratamento com vedolizumabe em comparação com os controles (OR = 2,69; IC 95% 1,94-3,74; $P < 0,001$).

Taxa de Remissão Clínica

As taxas de remissão clínica variaram de 16.9% a 58% nos grupos intervenção e de 5.4% a 50% nos controles. Não houve evidência de heterogeneidade significativa quando os dados dos estudos foram agrupados ($P=0,311$; $I^2 = 14,43\%$). Portanto, um modelo de efeito fixo foi usado para análise da taxa de remissão clínica. A análise global apontou uma taxa de remissão clínica significativamente maior nos pacientes que receberam tratamento com vedolizumabe em comparação com os controles (OR = 2,72; IC95% 1,76-4,19, $P < 0,001$).

Figura 12. Gráfico em floresta da meta-análise da taxa de resposta clínica de todos os grupos intervenção agrupados (82).

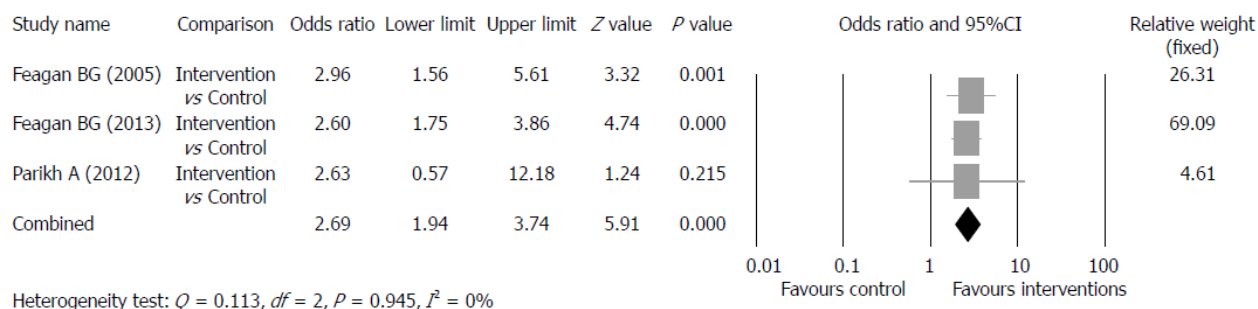


Figura 13. Gráfico em floresta da meta-análise da taxa de resposta clínica de todos os grupos intervenção com a dose de vedolizumabe igual a 2mg/kg (82).

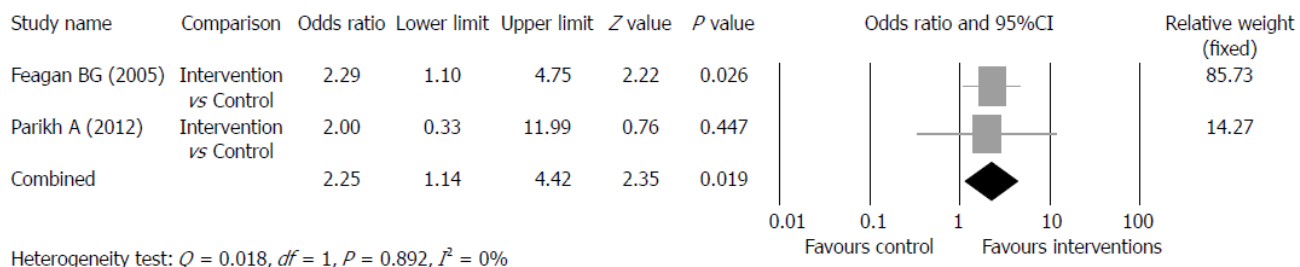
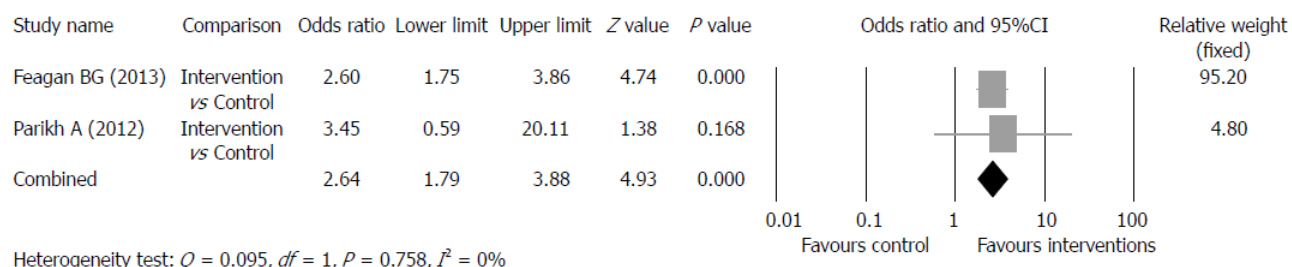


Figura 14. Gráfico em floresta da meta-análise da taxa de resposta clínica de todos os grupos intervenção com a dose de vedolizumabe igual a 6mg/kg (82).



Taxa de Eventos Adversos (AEs)

Os AEs gerais mais comuns em todos os estudos e em ambos os grupos (intervenção e controle) foram o agravamento da RCU, com uma incidência variando de 0% a 50% nos grupos de intervenção e de 38% a 44% nos grupos controles. Náuseas, cefaleia, fadiga, nasofaringite e dor

abdominal foram outros AEs gerais comuns observados. Apenas eventos adversos graves (SAEs) foram avaliados estatisticamente. Estes variaram de 0% a 20% nos grupos intervenção e de 0% a 25% nos grupos controle. A análise global dos dados não demonstrou diferença significativa na taxa de SAEs entre os pacientes tratados com vedolizumabe em comparação com os controles.

Lopez et al. 2015(46)

Objetivos

- Realizar uma meta-análise para avaliar a eficácia clínica de infliximabe, adalimumabe e golimumabe no tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave, bem como a necessidade de colectomia e hospitalizações relacionadas a RCU;
- Avaliar a segurança de infliximabe, adalimumabe e golimumabe no tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa sistemática de publicações em língua inglesa nas bases de dados

MEDLINE, Cochrane Central e EMBASE. Também foram realizadas pesquisas manuais nas listas de referências de artigos potencialmente relevantes, assim como em *abstracts* das reuniões anuais da *Digestive Disease Week, American College of Gastroenterology, European Crohn's and Colitis Organisation* e *United European Gastroenterology Week* (período entre 2008 e 2012). Os desfechos analisados foram: resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa nas semanas 6-8 e 52-54, bem como taxas de colectomia e hospitalizações relacionadas à RCU durante o seguimento dos pacientes.

Principais Resultados

Um total de 7 estudos foram incluídos na meta-análise (3.425 pacientes foram randomizados, sendo que 2.169 receberam anti-TNF e 1.256 placebo), sendo que 2 avaliaram adalimumabe, 2 golimumabe e um relatou dois ensaios clínicos separados de infliximabe. Dois artigos foram *post hoc* de ECRs que avaliaram dados de hospitalização e taxas de colectomia. Quanto à medicação concomitante, 48,1% e 49,5% também foram tratados com corticosteróides; 32,7% e 30,6% com imunossuppressores; 75,7% e 74,1% com aminosalicilatos nos braços anti-TNF e placebo, respectivamente.

Remissão Clínica de Curto Prazo

Cinco ensaios clínicos relatados em 4 estudos avaliaram remissão clínica de curto prazo, sendo que 1.776 pacientes foram tratados com anti-TNF (601 adalimumabe, 691 golimumabe, 484 infliximabe) e 1.032 com placebo. O grau de heterogeneidade entre os estudos foi de 76% ($p < 0,001$). Na análise global, os anti-TNFs foram mais eficazes que placebo para induzir remissão clínica nas semanas 6-8 ($n = 5$; RR 0,85, IC95% 0,81-0,90; $P < 0,01$). Esta remissão foi alcançada em 23,0% dos pacientes tratados com anti-TNF contra 7,4% dos que receberam placebo.

Remissão Clínica de Longo Prazo

Três estudos avaliaram remissão clínica sustentada (semanas 52-54). Na análise geral, adalimumabe e infliximabe foram superiores ao placebo quanto a manutenção da remissão clínica nas semanas 52–54 ($n = 2$; RR 0,85, IC95% 0,74–0,98; $P = 0,02$). Remissão clínica de longo prazo foi obtida em 26,0% e 12,5% dos pacientes tratados com anti-TNF e placebo, respectivamente.

Figura 15. Indução de remissão clínica na retocolite ulcerativa: análise combinada de adalimumabe, infliximabe e golimumabe (46).

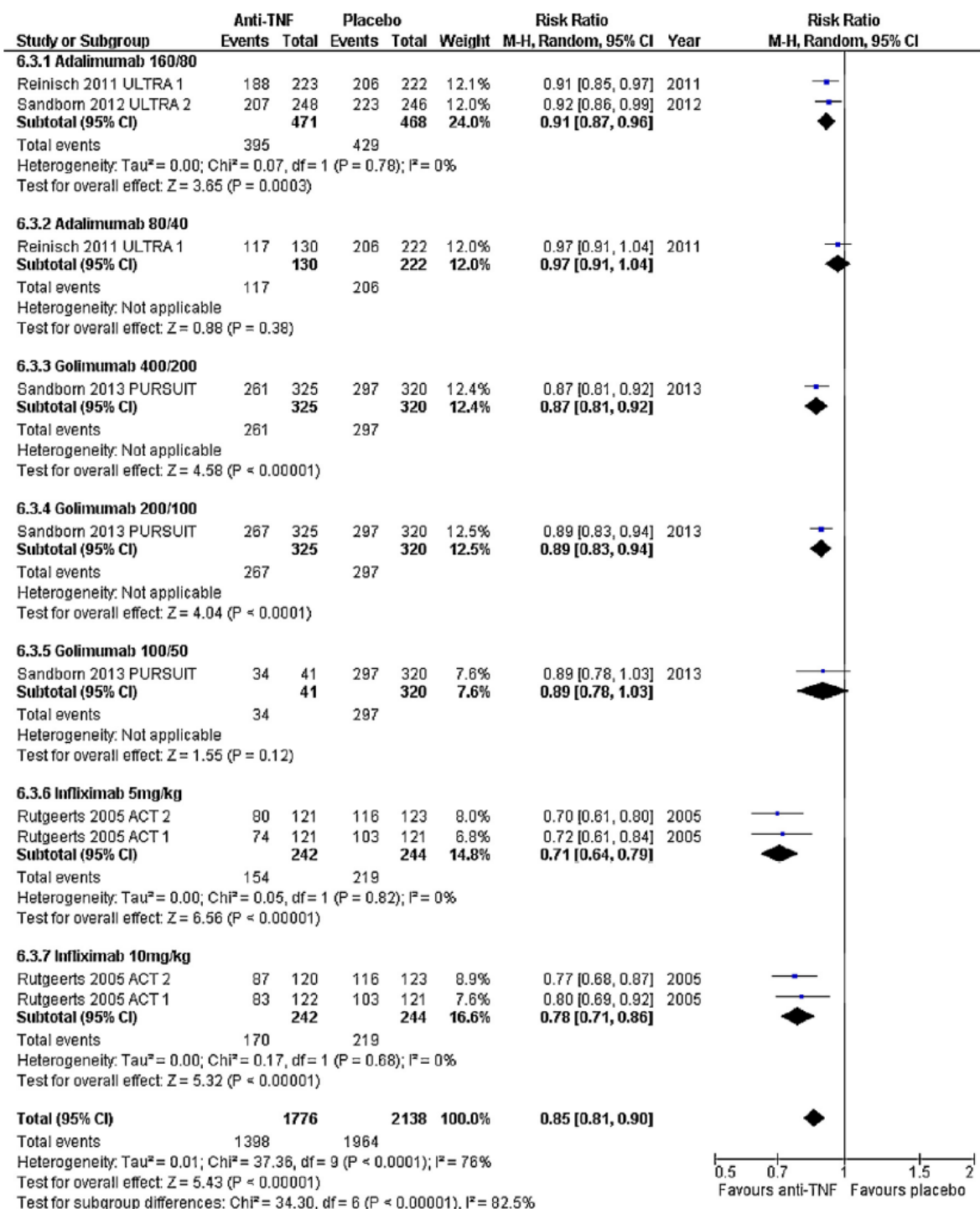
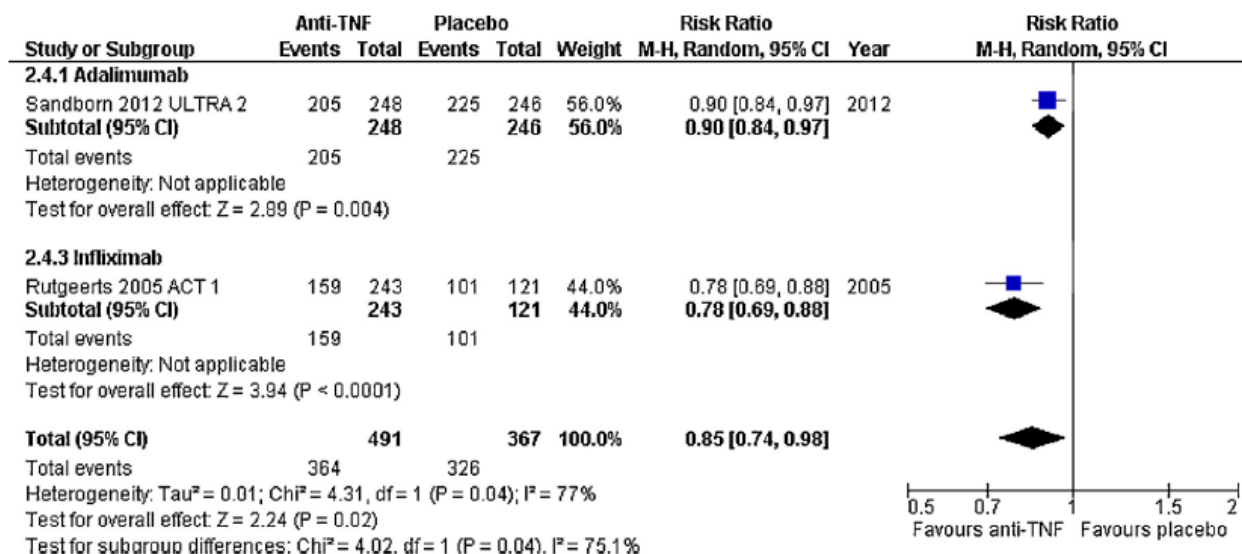


Figura 16. Manutenção da remissão clínica na retocolite ulcerativa: análise combinada de adalimumabe e Infiximabe (46).



Colectomia e Hospitalizações

Dois ensaios clínicos avaliaram colectomia e hospitalizações relacionadas à RCU (964 pacientes tratados com anti-TNF, infliximabe e adalimumabe, e 727 com placebo). Não houveram dados disponíveis de estudos com golimumabe. Na análise geral, a terapia anti-TNF foi mais eficaz que o placebo em reduzir as hospitalizações relacionadas à RCU, com um RR de 0.71 (n = 1; IC 95% 0.56-0.90; P = 0.01). Tanto o infliximabe quanto o adalimumabe foram efetivos para reduzir as hospitalizações relacionadas à RCU, com um NNT de 18 (IC95% 9-911) e 23 (IC95% 12-506), respectivamente. Em relação à redução da necessidade de colectomia, os anti-TNF não se mostraram mais eficazes do que placebo (n = 2; RR 0.87, IC 95% 0.42-1.81; P = 0.71). Entretanto, na análise de subgrupo, o infliximabe foi superior a placebo (n = 1; RR 0.64, IC95% 0.43–0.97), com um NNT de 20 (IC95%, 10–275), mas o adalimumabe não (n = 1; RR 1.37, IC 95% 0.64–2.96).

Resultados de Segurança

Um total de seis estudos (relatados em 5 artigos) trataram deste desfecho, sendo que 3.349 pacientes foram incluídos (2.136 grupos anti-TNF; 1.213 grupos controle).

No que tange aos eventos adversos gerais, a análise global apontou que os anti-TNF não foram associados a um risco aumentado de qualquer evento adverso ($n = 6$; RR 1.04, IC 95% 0.99-1.09; $P = 0.09$). Resultados semelhantes foram observados nas análises de subgrupo.

Quanto aos SAEs, a análise global também demonstrou que os anti-TNF não foram associados a um risco aumentado de SAEs ($n = 6$; RR 0.81, 95% CI 0.58–1.15; $P = 0.25$). O mesmo ocorreu com as análises de subgrupo.

O tratamento com anti-TNFs não foi associado a um risco aumentado para neoplasias malignas quando comparado a placebo ($n = 6$; RR 0.81, IC 95% 0.22-2.98; $P = 0.75$), tendo sido observado resultados similares nas análises de subgrupo. O mesmo ocorreu para infecções graves ($n = 6$; RR 0.95, IC 95% 0.47-1.91; $P = 0.88$), tanto na análise geral, como nas de subgrupo.

Globalmente, a terapia com anti-TNF não foi associada a um risco aumentado de morte ($n = 6$; RR 2.28, 95% CI 0.26-20.00; $P = 0.46$).

Mosli et al. 2015(83)

Objetivos

Realizar uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a eficácia e segurança do vedolizumabe na indução e manutenção da remissão clínica na retocolite ulcerativa.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa sistemática nas bases de dados eletrônicas *PubMed*, *MEDLINE*, *EMBASE*, *CENTRAL* e *Cochrane IBD / FBD*, com última busca em 15/06/2014. Artigos de revisão e anais de congressos também foram pesquisados para identificar estudos adicionais. Os desfechos

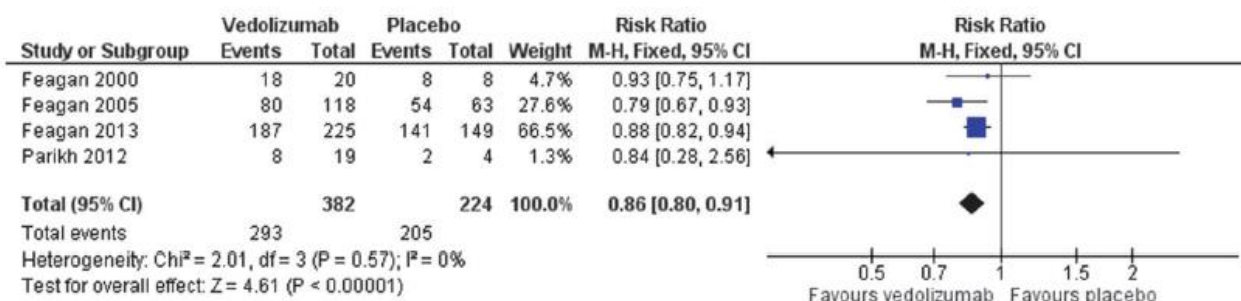
primários avaliados foram: (1) a proporção de pacientes que não alcançaram remissão clínica na semana 6; (2) a proporção de pacientes que responderam à terapia na semana 6 e que atingiram a remissão clínica na semana 52. Os desfechos secundários foram a proporção de pacientes que não obtiveram resposta clínica na 6ª semana, falha na remissão endoscópica na 6ª semana, falha na resposta endoscópica na 6ª semana, falha na obtenção da remissão endoscópica na semana 52, qualidade de vida doença-específica, desenvolvimento de anticorpos antidrogas (ADAs), AEs, interrupção do tratamento devido a AEs e AEs graves. Os critérios GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*) foram usados para avaliar a qualidade das evidências geradas pelos estudos incluídos.

Principais Resultados

Indução da Remissão Clínica

A análise conjunta de 4 estudos de indução (n=606) demonstrou uma diferença estatisticamente significativa nas taxas de remissão clínica que favorecem a terapia com vedolizumabe em relação a placebo. Após uma fase de indução de 4 a 6 semanas de tratamento, 77% (293/382) dos doentes que receberam vedolizumabe não entraram em remissão clínica, comparado com 92% (205/224) do grupo placebo (RR = 0.86; IC95%, 0.80–0.91). Nenhuma heterogeneidade significativa foi detectada para esta comparação ($P = 0.57$, $I^2 = 0\%$).

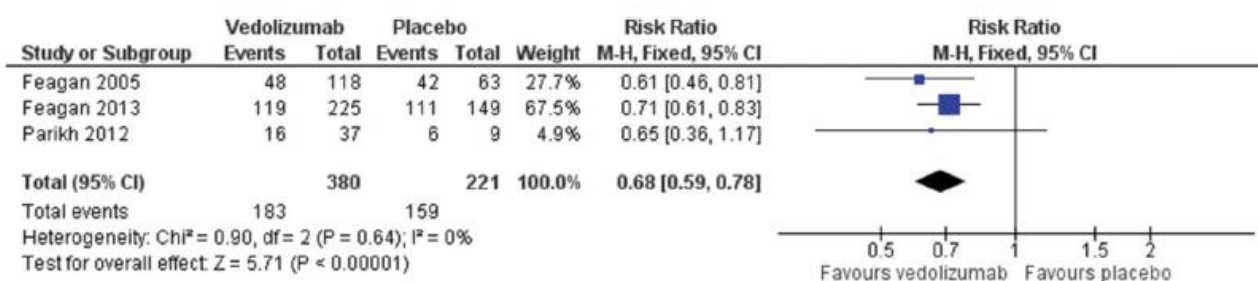
Figura 17. Vedolizumab versus placebo: falha na indução da remissão clínica (83).



Indução de Resposta Clínica

A análise conjunta de 3 estudos ($n=601$) demonstrou uma diferença estatisticamente significativa nas taxas de resposta clínica, favorecendo vedolizumabe em detrimento a placebo. Após 6 semanas de tratamento, 48% (183/380) dos doentes que receberam vedolizumabe não apresentaram resposta clínica, comparado com 72% (159/221) do grupo placebo ($RR = 0.68$; $IC95\%$, 0.59–0.78). Nenhuma heterogeneidade significativa foi detectada para esta comparação ($P = 0.64$, $I^2 = 0\%$).

Figura 18. Vedolizumab versus placebo: falha na indução da resposta clínica (83).



Eventos Adversos (AEs)

Uma análise combinada ($n=941$) não encontrou diferença estatisticamente significativa na incidência de AEs entre pacientes tratados com vedolizumabe e placebo, sendo que 79% (521/657) dos doentes que receberam vedolizumabe experimentaram pelo menos 1 AE contra 80% (227/284)

dos que receberam placebo (RR = 1.00; 95% IC, 0.93-1.07). Outra análise combinada (2 estudos, 941 pacientes) não demonstrou diferença estatisticamente significativa em relação à saída de participantes do estudo devido a AEs (6% vedolizumabe; 7% placebo; RR = 0.86; 95% IC, 0.51–1.47).

Quanto aos SAEs, uma análise agrupada com 3 estudos (n=1.122) demonstrou que a probabilidade de SAEs não aumentou significativamente nos pacientes tratados com vedolizumabe [12% (97/775) vedolizumabe; 12% (43/347) placebo; RR = 1.02; 95% CI, 0.73–1.42)].

Rutgeerts et al. 2005(50)

Objetivos

Avaliar a eficácia do infliximabe na terapia de indução e manutenção da retocolite ulcerativa em adultos, através de dois ensaios clínicos randomizados (*Active Ulcerative Colitis Trials 1 e 2* - ACT 1 e ACT 2).

Métodos

Foram realizados dois ECRs duplo-cegos, placebo-controlados e multicêntricos (ACT 1 e ACT 2), entre março de 2002 e março de 2005 (364 pacientes em 62 locais no estudo ACT 1 e 364 pacientes em 55 locais no estudo ACT 2). Todos os pacientes elegíveis possuíam um diagnóstico estabelecido de retocolite ulcerativa ativa (através de retosigmoidoscopia com biópsia ou colonoscopia realizada previamente por indicação clínica). Além disso, os pacientes elegíveis tinham um escore de *Mayo* de 6 a 12 pontos e atividade de doença moderada a grave na retosigmoidoscopia (subescore endoscópico de *Mayo* de no mínimo 2), apesar do tratamento concomitante com corticosteróides isolados ou em combinação com azatioprina ou mercaptopurina no estudo ACT 1 ou tratamento simultâneo com corticosteróides isoladamente ou em combinação azatioprina ou mercaptopurina associados a medicamentos contendo 5-aminosalicilatos em ACT 2. Foram excluídos os pacientes com teste cutâneo tuberculínico positivo, com diagnóstico de

retocolite indeterminada, doença de Crohn ou achados clínicos sugestivos de doença de Crohn (como fístula ou granulomas na biópsia). Pacientes previamente expostos ao infliximabe ou a qualquer outro agente anti-TNF também foram excluídos. Adicionalmente, os pacientes realizaram radiografias de tórax na triagem, a fim de afastar tuberculose.

Os pacientes elegíveis foram distribuídos aleatoriamente em uma proporção de 1: 1: 1 para receber infusões intravenosas de infliximabe na dose de 5 mg ou 10 mg por quilograma de peso corporal ou placebo nas semanas 0, 2 e 6 e a cada oito semanas até a semana 22 no ACT 2 ou na semana 46 no ACT 1. Os pacientes foram acompanhados até a semana 30 no ACT 2 e na semana 54 no ACT 1.

O desfecho primário foi resposta clínica na semana 8. Os desfechos secundários foram resposta ou remissão clínica com interrupção dos corticosteróides na semana 30 em ambos os estudos e na semana 54 no ACT 1, remissão clínica e cicatrização da mucosa nas semanas 8 e 30 em ambos os estudos e na semana 54 em ACT 1, assim como resposta clínica na semana 8 em pacientes com história de doença refratária aos corticosteróides.

Principais Resultados

No estudo ACT 1, 364 pacientes foram randomizados (121 placebo; 121 infliximabe 5mg; 122 infliximabe 10mg. O tratamento foi prematuramente descontinuado em 74 (61.2%) no grupo placebo, 45 (37.2%) no grupo infliximabe 5mg e 49 (40.2%) no infliximabe 10mg. Similarmente, no estudo ACT 2, 364 pacientes foram randomizados (123 placebo; 121 infliximabe 5mg; 120 infliximabe 10mg. O tratamento foi prematuramente descontinuado em 74 (61.2%) no grupo placebo, 45 (37.2%) no grupo infliximabe 5mg e 49 (40.2%) no infliximabe 10mg.

Figura 19. Características demográficas e do baseline dos pacientes incluídos nos estudos ACT-1 e ACT-2 (50).

| Characteristic | ACT 1 | | | | ACT 2 | | | |
|--|--------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------|--------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| | Placebo (N=121) | 5 mg of Infliximab (N=121) | 10 mg of Infliximab (N=122) | P Value† | Placebo (N=123) | 5 mg of Infliximab (N=121) | 10 mg of Infliximab (N=120) | P Value† |
| Male sex — no. (%) | 72 (59.5) | 78 (64.5) | 72 (59.0) | 0.63 | 71 (57.7) | 76 (62.8) | 68 (56.7) | 0.58 |
| White race — no. (%) | 111 (91.7) | 116 (95.9) | 113 (92.6) | 0.62 | 117 (95.1) | 116 (95.9) | 111 (92.5) | 0.03 |
| Age — yr | 41.4±13.7 | 42.4±14.3 | 41.8±14.9 | 0.86 | 39.3±13.5 | 40.5±13.1 | 40.3±13.3 | 0.68 |
| Weight — kg | 76.8±16.2 | 80.0±17.8 | 76.9±17.1 | 0.25 | 76.1±17.4 | 78.4±17.8 | 79.6±20.6 | 0.34 |
| Duration of disease — yr | 6.2±5.9 | 5.9±5.4 | 8.4±8.1 | 0.03 | 6.5±6.7 | 6.7±5.3 | 6.5±5.8 | 0.18 |
| Colonic area involved | | | | | | | | |
| Total no. of patients | 120 | 119 | 121 | | 120 | 118 | 120 | |
| Left side — no. (%) | 66 (55.0) | 63 (52.9) | 67 (55.4) | 0.92 | 70 (58.3) | 70 (59.3) | 75 (62.5) | 0.79 |
| Extensive — no. (%) | 54 (45.0) | 56 (47.1) | 54 (44.6) | | 50 (41.7) | 48 (40.7) | 45 (37.5) | |
| Mayo score‡ | 8.4±1.8 | 8.5±1.7 | 8.4±1.4 | 0.86 | 8.5±1.5 | 8.3±1.5 | 8.3±1.6 | 0.58 |
| C-reactive protein§ | | | | | | | | |
| Total no. of patients | 119 | 120 | 121 | | 121 | 120 | 119 | |
| Mean — mg/dl | 1.7±2.7 | 1.4±1.9 | 1.6±2.3 | 0.82 | 1.6±2.9 | 1.3±2.3 | 1.4±2.2 | 0.86 |
| Median — mg/dl | 0.8 | 0.9 | 1.0 | | 0.6 | 0.8 | 0.6 | |
| Elevated — no. (%) | 74 (62.2) | 78 (65.0) | 81 (66.9) | 0.74 | 72 (59.5) | 76 (63.3) | 64 (53.8) | 0.32 |
| Concomitant medication — no. (%) | | | | | | | | |
| Corticosteroids | 79 (65.3) | 70 (57.9) | 73 (59.8) | 0.47 | 60 (48.8) | 60 (49.6) | 66 (55.0) | 0.58 |
| ≥20 mg/day | 54 (44.6) | 45 (37.2) | 46 (37.7) | | 43 (35.0) | 40 (33.1) | 47 (39.2) | |
| 5-Aminosalicylates | 85 (70.2) | 82 (67.8) | 86 (70.5) | 0.88 | 89 (72.4) | 92 (76.0) | 91 (75.8) | 0.76 |
| Immunosuppressants | 53 (43.8) | 66 (54.5) | 59 (48.4) | 0.25 | 54 (43.9) | 52 (43.0) | 50 (41.7) | 0.94 |
| Azathioprine | 36 (29.8) | 45 (37.2) | 44 (36.1) | | 35 (28.5) | 41 (33.9) | 37 (30.8) | |
| Mercaptopurine | 17 (14.0) | 21 (17.4) | 15 (12.3) | | 19 (15.4) | 11 (9.1) | 13 (10.8) | |
| Corticosteroid-refractory disease — no. (%) | 38 (31.4) | 36 (29.8) | 38 (31.1) | 0.96 | 36 (29.3) | 35 (28.9) | 34 (28.3) | 0.99 |
| Smoking status — no. (%) | | | | 0.50 | | | | 0.95 |
| Current smoker | 7 (5.8) | 2 (1.7) | 3 (2.5) | | 6 (4.9) | 8 (6.6) | 6 (5.0) | |
| Nonsmoker | 60 (49.6) | 65 (53.7) | 66 (54.1) | | 63 (51.2) | 65 (53.7) | 63 (52.5) | |
| Former smoker | 54 (44.6) | 54 (44.6) | 53 (43.4) | | 54 (43.9) | 48 (39.7) | 51 (42.5) | |

Resposta Clínica

Na semana 8 do estudo ACT 1, os pacientes do grupo intervenção apresentaram uma melhor resposta clínica do que aqueles tratados com placebo [infiximabe 5mg (84/121; 69.4%); infiximabe 10mg (75/122; 61.5%); placebo (45/121; 37.2%)]. Esta diferença foi estatisticamente significativa (P <0.001 para ambas as comparações). O mesmo ocorreu no ACT 2 [infiximabe 5mg

(78/121; 64.5%); infliximabe 10mg (83/120; 69.2%); placebo (36/123; 29.3%); $P < 0.001$ para ambas as comparações].

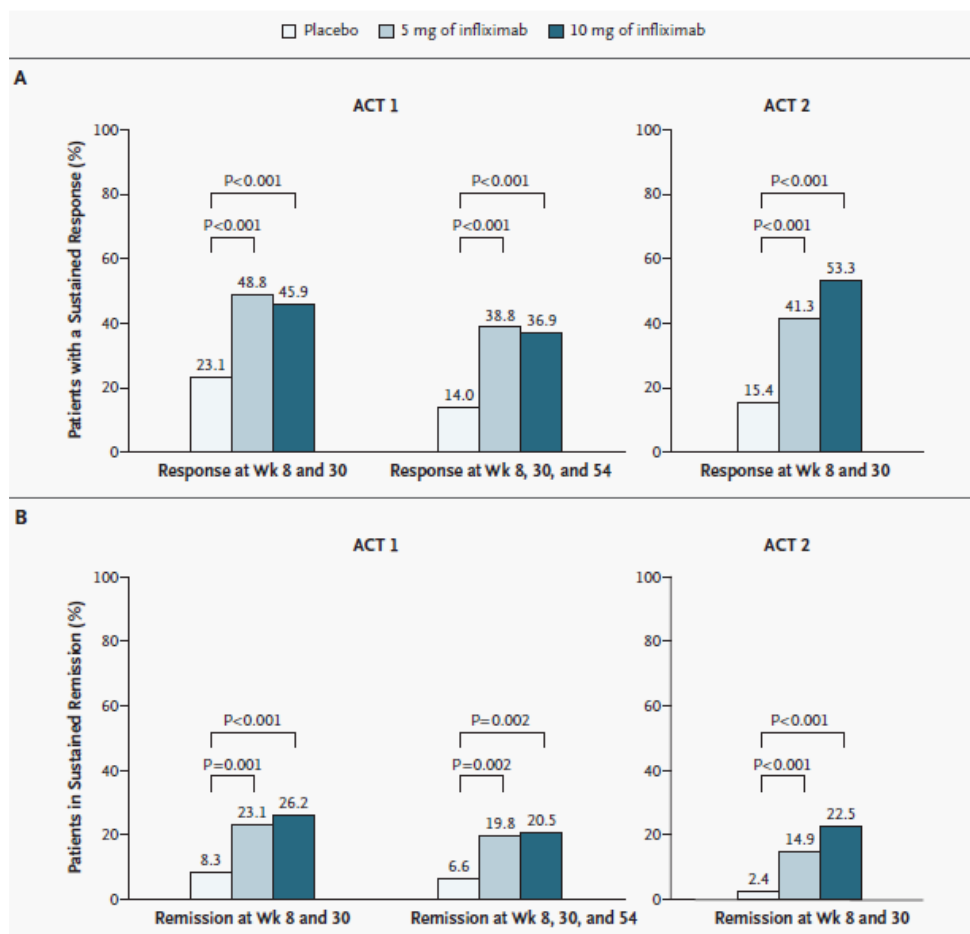
Em ambos os estudos, as proporções de pacientes que tiveram uma resposta clínica ou remissão nas semanas 8 e 30, e na semana 54 no estudo ACT 1, foram de aproximadamente 2 vezes ou mais nos grupos intervenção do que no placebo. Além disso, as proporções de pacientes com resposta clínica sustentada foram significativamente maiores nos grupos infliximabe do que nos placebos. Outrossim, as proporções de pacientes que estavam em remissão clínica e tinham interrompido corticosteróides na semana 30, em ambos os estudos, e na semana 54 no ACT 1, foram maiores nos grupos infliximabe do que nos grupos placebo.

Figura 20. Sumário dos resultados primários e secundários de eficácia dos estudos ACT 1 e ACT 2 (50).

| Variable | ACT 1 | | | ACT 2 | | |
|--|--------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | Placebo (N=121) | 5 mg of Infliximab (N=121) | 10 mg of Infliximab (N=122) | Placebo (N=123) | 5 mg of Infliximab (N=121) | 10 mg of Infliximab (N=120) |
| Clinical response | | | | | | |
| Week 8 — no. (%) | 45 (37.2) | 84 (69.4) | 75 (61.5) | 36 (29.3) | 78 (64.5) | 83 (69.2) |
| P value | | <0.001 | <0.001 | | <0.001 | <0.001 |
| Week 30 — no. (%) | 36 (29.8) | 63 (52.1) | 62 (50.8) | 32 (26.0) | 57 (47.1) | 72 (60.0) |
| P value | | <0.001 | 0.002 | | <0.001 | <0.001 |
| Week 54 — no. (%) | 24 (19.8) | 55 (45.5) | 54 (44.3) | — | — | — |
| P value | | <0.001 | <0.001 | | | |
| Refractory to corticosteroid therapy at week 8 — no./total no. (%) | 12/34 (35.3) | 24/31 (77.4) | 21/31 (67.7) | 12/32 (37.5) | 19/30 (63.3) | 19/29 (65.5) |
| P value | | <0.001 | 0.010 | | 0.053 | 0.011 |
| Not refractory to corticoste- roid therapy at week 8 — no./total no. (%) | 33/87 (37.9) | 60/90 (66.7) | 54/91 (59.3) | 24/91 (26.4) | 59/91 (64.8) | 64/91 (70.3) |
| P value | | <0.001 | 0.005 | | <0.001 | <0.001 |
| Clinical remission — no. (%) | | | | | | |
| Week 8 | 18 (14.9) | 47 (38.8) | 39 (32.0) | 7 (5.7) | 41 (33.9) | 33 (27.5) |
| P value | | <0.001 | 0.002 | | <0.001 | <0.001 |
| Week 30 | 19 (15.7) | 41 (33.9) | 45 (36.9) | 13 (10.6) | 31 (25.6) | 43 (35.8) |
| P value | | 0.001 | <0.001 | | 0.003 | <0.001 |
| Week 54 | 20 (16.5) | 42 (34.7) | 42 (34.4) | — | — | — |
| P value | | 0.001 | 0.001 | | | |
| Partial Mayo score — median (interquartile range)† | | | | | | |
| Baseline | 6.0 (5.0–7.0) | 6.0 (5.0–7.0) | 6.0 (5.0–7.0) | 6.0 (5.0–7.0) | 6.0 (5.0–7.0) | 6.0 (5.0–7.0) |
| Week 2 | 5.0 (4.0–6.0) | 3.0 (2.0–5.0) | 4.0 (2.0–5.0) | 5.0 (4.0–7.0) | 4.0 (2.0–5.0) | 4.0 (3.0–5.0) |
| Week 6 | 5.0 (3.0–6.0) | 3.0 (2.0–5.0) | 3.0 (2.0–5.0) | 5.0 (4.0–7.0) | 3.0 (1.0–5.0) | 3.0 (2.0–5.0) |
| Week 8 | 5.0 (3.0–6.0) | 2.0 (1.0–4.0) | 3.0 (1.0–5.0) | 5.0 (3.0–7.0) | 2.0 (1.0–4.0) | 3.0 (2.0–5.0) |
| Week 30 | 5.0 (3.0–6.0) | 3.0 (1.0–6.0) | 3.0 (1.0–6.0) | 6.0 (3.0–7.0) | 4.0 (1.0–6.0) | 3.0 (1.0–5.0) |
| Week 54 | 5.0 (4.0–7.0) | 3.0 (1.0–6.0) | 4.0 (1.0–6.0) | — | — | — |

| Variable | ACT 1 | | | ACT 2 | | |
|--|--------------------|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | Placebo (N=121) | 5 mg of Infliximab (N=121) | 10 mg of Infliximab (N=122) | Placebo (N=123) | 5 mg of Infliximab (N=121) | 10 mg of Infliximab (N=120) |
| Mucosal healing — no. (%) | | | | | | |
| Week 8 | 41 (33.9) | 75 (62.0) | 72 (59.0) | 38 (30.9) | 73 (60.3) | 74 (61.7) |
| P value | | <0.001 | <0.001 | | <0.001 | <0.001 |
| Week 30 | 30 (24.8) | 61 (50.4) | 60 (49.2) | 37 (30.1) | 56 (46.3) | 68 (56.7) |
| P value | | <0.001 | <0.001 | | 0.009 | <0.001 |
| Week 54 | 22 (18.2) | 55 (45.5) | 57 (46.7) | — | — | — |
| P value | | <0.001 | <0.001 | | | |
| Daily corticosteroid dose in mg — median (inter- quartile range) | | | | | | |
| Baseline | 20.0 (10.0–30.0) | 20.0 (10.0–25.0) | 20.0 (10.0–25.0) | 20.0 (15.0–30.0) | 20.0 (10.0–30.0) | 20.0 (15.0–26.7) |
| Week 8 | 20.0 (10.0–30.0) | 20.0 (10.0–25.0) | 20.0 (10.0–25.0) | 20.0 (15.0–30.0) | 20.0 (10.0–30.0) | 20.0 (10.0–25.0) |
| Week 30 | 10.0 (0.8–30.0) | 5.6 (0.0–20.0) | 10.0 (0.0–20.0) | 20.0 (5.6–30.0) | 7.5 (0.0–20.0) | 5.0 (0.0–20.0) |
| Week 54 | 20.0 (5.0–30.0) | 5.0 (0.0–20.0) | 10.0 (0.0–20.0) | — | — | — |
| Clinical remission and discontin- ued use of corticosteroids — no./total no. (%) | | | | | | |
| Week 30 | 8/79 (10.1) | 17/70 (24.3) | 14/73 (19.2) | 2/60 (3.3) | 11/60 (18.3) | 18/66 (27.3) |
| P value | | 0.030 | 0.125 | | 0.010 | <0.001 |
| Week 54 | 7/79 (8.9) | 18/70 (25.7) | 12/73 (16.4) | — | — | — |
| P value | | 0.006 | 0.149 | | | |

Figura 21. Proporção de pacientes com resposta clínica sustentada (painel A) e remissão clínica sustentada (painel B), nos estudos ACT 1 e ACT 2 (50).



Segurança

Tendo como parâmetro a semana 54 do ACT 1, a média de duração do tratamento foi de 24.2 semanas no grupo placebo, 34.8 no grupo infliximabe 5 mg e de 33.3 semanas no grupo infliximabe 10 mg. Já na semana 30 do ACT 2, a média de duração do tratamento foi de 14.4 semanas no grupo placebo, 19.3 no grupo infliximabe 5 mg e de 18.6 semanas no grupo infliximabe 10 mg.

Em ambos os estudos, as proporções de pacientes com AEs foram semelhantes no grupo placebo e nos dois grupos infliximabe. Porém, os pacientes tratados com placebo apresentaram

mais AEs graves, tanto no estudo ACT 1, como no ACT 2. (ACT 1: 21.5% infliximabe 5mg; 23.8% infliximabe 10mg; 25.6% placebo); (ACT 2: 10.7% infliximabe 5mg; 9.2% infliximabe 10mg; 19.5% placebo). Em ambos os estudos, os eventos adversos graves foram mais comumente relacionados ao sistema gastrointestinal.

Sands et al. 2001(84)

Objetivos

Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do ifliximabe no tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa grave

Métodos

Estudo multicêntrico, prospectivo, randomizado, placebo-controlado, composto por três fases: período de pré-inscrição e triagem, período de tratamento de 2 semanas e um de acompanhamento por 10 semanas. Todos os participantes do ensaio clínico foram hospitalizados para gerenciamento médico da RCU. Os critérios de inclusão foram: idade entre 18 e 65 anos, RCU ativa ao menos por duas semanas e diagnosticada por métodos clínicos, endoscópicos e histológicos padrões e uso de corticosteróides por, no mínimo, 7 dias (incluindo administração venosa por ao menos 5 dias). O uso de ciclosporina no período de 3 meses após a inscrição no estudo não foi permitido. Outros medicamentos, incluindo 5-aminossalicilatos, antibióticos, 6-mercaptopurina, azatioprina ou antidiarreicos, foram permitidos e as doses permaneceram estáveis durante o período de avaliação de 2 semanas. Todos os pacientes possuíam RCU ativa grave, definida por uma modificação na classificação de *Truelove e Witts* para severidade de RCU. Os critérios de exclusão consistiram em contraindicação da endoscopia digestiva devido à gravidade da RCU, megacólon tóxico ou doença com extensão além do reto. Os pacientes elegíveis foram randomizados para receberem infusão única intravenosa de placebo ou infliximabe 5, 10 ou 20mg/Kg. O desfecho primário utilizado foi falha do tratamento 2 semanas após a infusão do

medicamento experimental. Falha no tratamento foi definida por um ou mais dos seguintes critérios: (1) se dentro do período de 2 semanas o paciente não alcançou resposta clínica (pontuação modificada de *Truelove e Witts* <10 e uma redução de 5 pontos comparada com o valor basal); (2) necessidade de administração de corticosteróides (> 60 mg/dia) ciclosporina A ou outros imunomoduladores por ausência de resposta clínica ou agravamento da condição clínica; (3) colectomia de urgência; (4) óbito ocasionado pela RCU. Além disso, a realização de colectomia eletiva foi considerada falha no tratamento. Os desfechos secundários, também mensurados na semana 2, incluíram: comparação de componentes individuais de falha do tratamento e mudança no escore modificado de *Truelove e Witts* em relação a *baseline*, além de avaliação da resposta global do médico e paciente, VHS, níveis de PCR, avaliações sigmoidoscópicas e escore de atividade histológica da doença.

Principais Resultados

Onze pacientes foram incluídos no estudo. Porém, o mesmo foi projetado para uma amostra de 60 indivíduos, tendo sido encerrado prematuramente devido à lentidão nas inscrições.

Eficácia

Na semana 2, nenhum (0%) dos pacientes tratados com placebo e quatro dos oito pacientes tratados com infliximabe (50%) foram classificados como respondedores. Todos os três pacientes que receberam placebo foram submetidos a colectomia. Quatro pacientes tratados com infliximabe evoluíram com falha terapêutica na semana 2, sendo que dois (01 no grupo infliximabe 10 mg/kg e outro no grupo infliximabe 20 mg/kg) não apresentaram alterações no escore modificado de *Truelove e Witts* condizentes com resposta clínica; um participante (grupo infliximabe 5 mg/kg) necessitou de aumento da dose de corticosteróides (> 60mg/dia) com subsequente início de ciclosporina e um paciente foi submetido à colectomia eletiva (grupo infliximabe 10 mg/kg).

Durante o período de seguimento, dois pacientes do grupo infliximabe 5mg/kg e um do grupo infliximabe 10mg/kg foram submetidos a colectomia. Porém, nenhum dos pacientes tratados com 20mg/kg de infliximabe necessitaram desta cirurgia, nem em caráter eletivo, nem de urgência.

Em relação aos valores basais, 5 dos oito pacientes que receberam infliximabe apresentaram uma redução > 5 pontos no escore modificado de *Truelove e Witts* em mais de uma visita de avaliação.

Segurança

Todos os pacientes relataram pelo menos um evento adverso durante o estudo. A maioria dos AEs foi de intensidade leve ou moderada. Os mais frequentemente relatados em pacientes tratados com infliximabe foram: prurido, cefaleia e infecção do trato urinário.

Cinco eventos adversos graves que exigiram hospitalização ou internação prolongada ocorreram em 4 pacientes. Um paciente tratado com placebo realizou uma colectomia dentro de 9 dias após a infusão, devido ao agravamento dos sintomas. Um outro paciente do grupo placebo foi hospitalizado duas semanas após uma colectomia devido à diminuição da saída do estoma e íleo. Um paciente que recebeu infusão de 10 mg/kg de infliximabe desenvolveu celulite relacionada a uma lesão cutânea e um paciente do grupo infliximabe 20 mg/kg cursou com litíase renal.

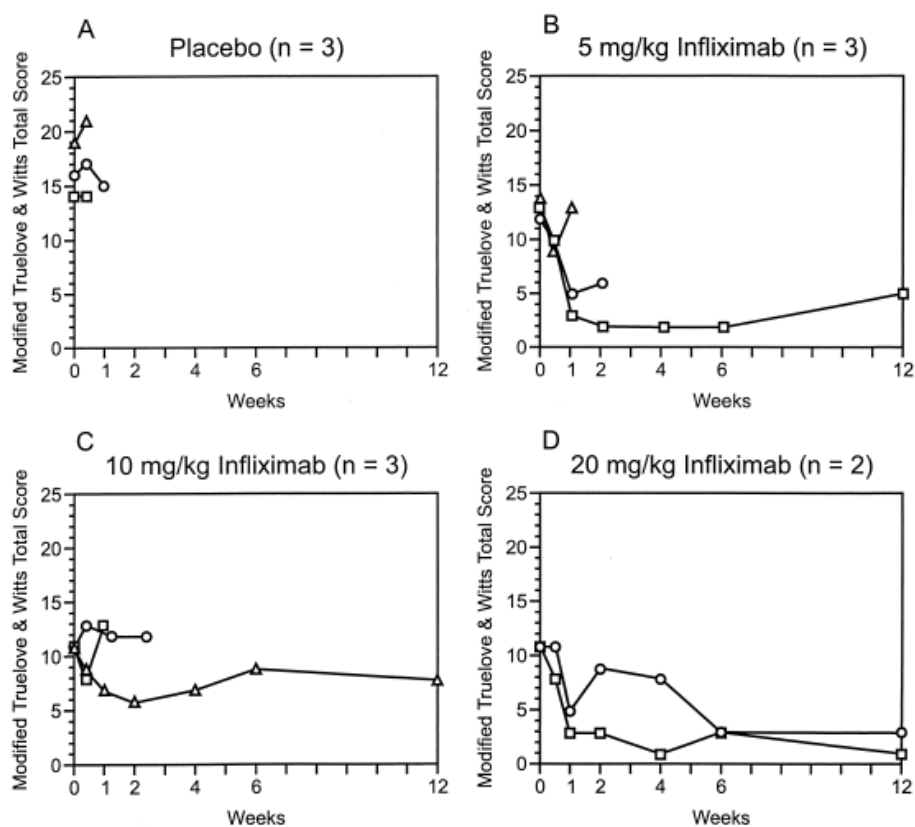
Figura 22. Características demográficas e do baseline dos pacientes incluídos no estudo (84).

| Characteristic | Infliximab | | | | All patients (n = 11) |
|--|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| | Placebo (n = 3) | 5 mg/kg (n = 3) | 10 mg/kg (n = 3) | 20 mg/kg (n = 2) | |
| Age (years) | | | | | |
| Mean \pm SD | 40.3 \pm 16.0 | 43.7 \pm 17.0 | 35.0 \pm 3.5 | — | 38.0 \pm 12.6 |
| Median | 39.0 | 37.0 | 37.0 | — | 37.0 |
| Range | 25–57 | 31–63 | 31–37 | 20–41 | 20–63 |
| Gender | | | | | |
| Male | 2 (66.7%) | 2 (66.7%) | 2 (66.7%) | 2 (100%) | 10 (90.9%) |
| Female | 1 (33.3%) | 1 (33.3%) | 1 (33.3%) | 0 (0%) | 1 (9.1%) |
| Disease duration (years) | | | | | |
| Mean \pm SD | 4.0 \pm 4.9 | 14.6 \pm 18.8 | 3.8 \pm 3.6 | — | 6.6 \pm 10.3 |
| Median | 1.3 | 5.7 | 2.3 | — | 2.3 |
| Range | 1–9.7 | 2–36.2 | 1.3–7.9 | 0.9–4.1 | 0.9–36.2 |
| Modified Truelove and Witts assessment score | | | | | |
| Mean \pm SD | 16 \pm 3 | 13 \pm 1 | 11 \pm 0 | — | 13 \pm 3 |
| Median | 16 | 13 | 11 | — | 12 |
| Range | 14–19 | 12–14 | 11–11 | 11–11 | 11–19 |
| Endoscopic classification | | | | | |
| Moderately active (Grade 3) | 2 (66.7%) | 1 (33.3%) | 1 (33.3%) | 1 (50%) | 5 (45.5%) |
| Severe (Grade 4) | 1 (33.3%) | 2 (66.7%) | 2 (66.7%) | 1 (50%) | 6 (54.5%) |

Figura 23. Pacientes avaliados na semana 2 que apresentaram falha terapêutica (84).

| | Infliximab | | | | Infliximab-treated patients (n = 8) |
|--|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---|
| | Placebo (n = 3) | 5 mg/kg (n = 3) | 10 mg/kg (n = 3) | 20 mg/kg (n = 2) | |
| Number of patients considered as treatment successes | 0 (0%) | 2 (66.7%) | 1 (33.3%) | 1 (50%) | 4 (50%) |
| Reason for treatment failure | | | | | |
| Failure to achieve clinical response | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| Received cyclosporine A, >60 mg/day corticosteroids, or immunosuppressive agent added | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Nonelective colectomy | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Elective colectomy | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |

Figura 24. Evolução do escore de severidade modificado de Truelove e Witts em pacientes individuais. A: placebo; B: 5 mg/kg de infliximabe; C: 10 mg/kg de infliximabe; D: 20 mg/kg de Infliximabe (84).



Objetivos

Comparar a eficácia de infliximabe a placebo como terapia de resgate alternativa à ciclosporina em pacientes com RCU grave ou moderada refratários ao tratamento convencional

Métodos

Estudo clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado que comparou infliximabe a placebo, como terapia de resgate, em pacientes com RCU grave ou moderada refratários ao tratamento convencional. Foram incluídos pacientes com idade entre 18-75 anos; diagnóstico definido ou provável de RCU verificado por uma história clínica típica, aspecto endoscópico e exclusão de causa infecciosa; crise grave ou moderadamente grave de RCU na hospitalização de acordo com o *índice* Seo. Para a elegibilidade de tratamento com infliximabe ou placebo, os pacientes deveriam apresentar índice de retocolite fulminante ≥ 8.0 no 3º dia após a instituição de terapia com corticosteróides intravenosos ou um índice Seo no 5º, 6º ou 7º dia compatível com uma crise grave ou moderadamente grave de RCU, sem resposta a corticoterapia. Os critérios de exclusão foram idade menor que 18 ou maior que 75 anos, gestação atual ou planejada para os 12 meses seguintes, amamentação (exceto se fosse interrompida), doença de Cronh conhecida ou provável, retocolite infecciosa, infecção em curso (a exemplo de abscesso), tuberculose ativa ou exposição à tuberculose. Os pacientes elegíveis realizaram radiografia de tórax antes da administração de infliximabe ou placebo. Os indivíduos com sinais de tuberculose pregressa ou um complexo primário ao raio-x de tórax receberam quimioprofilaxia. Esclerose múltipla, neoplasia maligna, insuficiência cardíaca, tratamento anterior com infliximabe ou outro anticorpo, doença psiquiátrica e alcoolismo também foram critérios de exclusão. Todas as análises foram realizadas com base na intenção de tratar (ITT). O desfecho primário foi colectomia ou morte

dentro de 90 dias após a infusão. Desfechos secundários foram remissão clínica de acordo com o índice Seo e remissão endoscópica 1 e 3 meses após a infusão de infliximabe/placebo.

Principais Resultados

Quarenta e cinco pacientes foram randomizados (24 infliximabe; 21 placebo), sendo que o primeiro paciente foi incluído no estudo em julho de 2001 e o último em janeiro de 2004.

A necessidade de colectomia foi significativamente maior nos pacientes do grupo placebo (14/21) do que nos tratados com infliximabe (7/24) [($p < 0.017$); OR = 4.9 (95%IC, 1.4 -17)]. Em ambos os grupos, as cirurgias foram realizadas durante o primeiro mês.

Figura 25. Número de pacientes submetidos a colectomia durante os primeiros 90 dias após tratamento com infliximabe/placebo (47).

| Variable | Infliximab (colectomy/total) | Placebo (colectomy/total) | P value (Fisher exact test; 2-sided) |
|--|---------------------------------|------------------------------|---|
| All patients | 7/24 (29%) | 14/21 (67%) | .017 |
| Inclusion based on fulminant colitis index | 7/15 (47%) | 9/13 (69%) | .276 |
| Seo index | 0/9 (0%) | 5/8 (62%) | .009 |
| Severe endoscopy | 2/9 (22%) | 4/6 (67%) | .136 |
| Moderately severe endoscopy | 5/15 (33%) | 10/15 (67%) | .143 |

Figura 26. Proporção de pacientes cirúrgicos / não cirúrgicos nos grupos infliximabe e placebo (47).

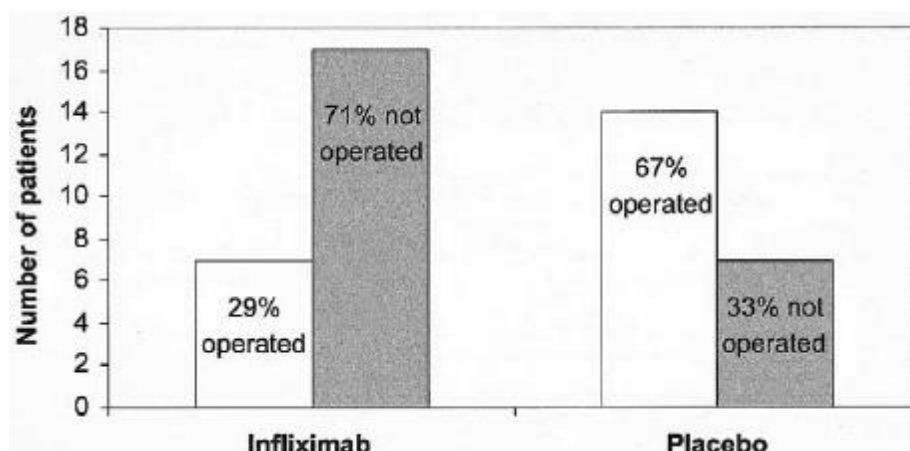
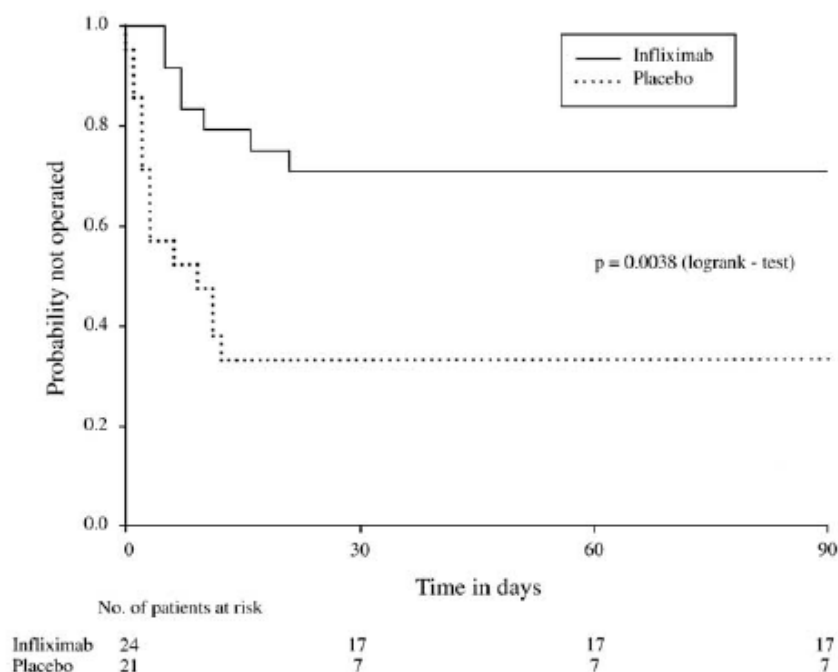


Figura 27. Proporção de pacientes cirúrgicos e progressão do tempo até a operação nos grupos infliximabe e placebo (47).



Após a infusão de infliximabe/placebo, o tempo médio para a colectomia foi de 8 dias (intervalo, 2-22 dias) para o grupo intervenção e de 4 dias (intervalo, 1-13 dias) para o grupo placebo. A proporção cumulativa de pacientes não operados após 90 dias foi de 71% no grupo infliximabe e 33% no grupo placebo ($P = 0.0038$; teste *log-rank*). Nenhum paciente morreu.

Dentre os pacientes que apresentaram um índice de retocolite fulminante positivo, a frequência de colectomia foi maior no grupo placebo (69%) do que no infliximabe (47%). Porém, não houve diferença estatisticamente significativa. Entretanto, em pacientes com menor gravidade de acordo com o índice Seo, a terapia com infliximabe demonstrou um efeito mais pronunciado em relação à colectomia, pois nenhum paciente deste grupo necessitou de cirurgia, enquanto que 62.5% desses pacientes no grupo placebo sofreram uma colectomia ($P < 0.009$).

O curso clínico dos pacientes não operados foi semelhante em ambos os grupos. Por este motivo, os resultados foram apresentados conjuntamente. No dia zero, o índice Seo no grupo combinado foi 215 (SD, 30), 108 (SD, 20) no 30º dia e 108 (SD, 36) no 90º dia. A diferença, tanto no dia 30, como no dia 90, foi altamente significativa em comparação com o dia zero ($P < 0,001$).

Song et al. 2015(49)

Objetivos

Realizar uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a eficácia e segurança dos anti-TNF- α no tratamento da retocolite ulcerativa.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa sistemática de ensaios clínicos, escritos em língua inglesa, nas bases de dados eletrônicas *PubMed*, *Web of Science*, *Embase* e *Cochrane Clinical Trials*, de 1990 a maio de 2013, usando as seguintes palavras-chave: *tumor necrosis factor*, *anti-TNF*, *TNF*, *infliximab*, *adalimumab*, *golimumab*, *certolizumab pegol*, *RCU*, *randomized*, *random*, *randomly*, *controlled trial*. As listas de referências dos estudos elegíveis e artigos de revisão também foram verificadas manualmente para identificar outras publicações relevantes. Os critérios de inclusão foram: (1) ECRs; (2) estudos que compararam um grupo anti-TNF a placebo, glicocorticóide ou outro grupo de medicamento controle e (3) publicações que avaliaram os efeitos terapêuticos, incluindo um ou mais parâmetros, como resposta ou remissão de curto prazo, alívio em longo prazo, cicatrização da mucosa, taxa de colectomia e reações adversas graves. Estudos em que os dados completos estavam inacessíveis, revisões narrativas, relatos de casos, cartas e editoriais foram excluídos, assim como publicações que estudaram crianças ou gestantes.

Os dados foram resumidos por dois investigadores independentes (Y.N.S. e P.Z.), sendo que cada artigo foi analisado quanto aos critérios de inclusão e exclusão predeterminados. Os seguintes dados foram extraídos de cada estudo incluído: primeiro autor, ano de publicação, número total de pacientes, grupo controle, duração e escore total Jadad.

Principais Resultados

Resposta clínica de curto prazo

Seis ECRs reportaram resposta de curto prazo (2 a 8 semanas) e remissão, sendo considerados heterogêneos ($\chi^2 = 22.39$; $p = 0.002$). Portanto, foi adotado o modelo de efeitos aleatórios com um valor de OR = 2.34 (IC 95%, 1.66 e 3.29; $p < 0.00001$). Análises de subgrupos com base nos grupos anti-TNF foram realizadas a fim de investigar a heterogeneidade observada.

Nos grupos infliximabe, 3 ECRs avaliaram resposta de curto prazo. O teste de heterogeneidade resultou em um $\chi^2 = 2.71$ e $p = 0.44$, com OR = 3.87 (IC 95%, 2.80-5.34; $p < 0.0001$)., demonstrando não haver heterogeneidade estatística. Nos grupos adalimumabe (dois estudos, 1.014 pacientes) também não foi observada heterogeneidade estatística [$\chi^2 = 1.65$; $p = 0.44$; OR = 1.63 (IC 95%, 1.27-2.09)]. Já no grupo golimumabe, este demonstrou melhor desempenho do que placebo em resposta de curto prazo. Não foi realizada uma análise de meta-regressão para explorar os fatores que geraram a heterogeneidade. Porém, na análise geral, os resultados de resposta de curto prazo (2 a 8 semanas) observados nos ECRs foram consistentes, apontando a eficácia dos anti-TNF em indução rápida de resposta.

Remissão de curto prazo

Remissão de curto prazo (2 a 8 semanas) foi relatada em 6 ECRs, tendo sido demonstrada heterogeneidade ($\chi^2 = 16.38$; $p = 0.01$). O modelo de efeitos aleatórios adotado indicou uma OR = 2.49 (IC 95%, 1.60-3.89). Nestes estudos, a heterogeneidade mostrou diferenças significativas entre

os grupos de anti-TNF. Na análise global, no entanto, a taxa de remissão de curto prazo foi significativamente maior no grupo anti-TNF do que no grupo controle. Não foi realizada análise de meta-regressão para explorar os fatores que originaram a heterogeneidade.

Remissão de longo prazo (12 semanas a 10.9 meses)

Cinco estudos abordaram este desfecho, com o teste de heterogeneidade indicando uma homogeneidade ($\chi^2 = 4.71$; $p = 0.45$). No modelo de efeitos fixos, o valor da OR foi de 2.71 (IC 95%, 1.97-3.73). Portanto, o grupo anti-TNF possui um melhor resultado do que o grupo controle em termos de remissão de longo prazo.

Eventos adversos graves (SAEs)

SAEs são qualificados como potencialmente fatais ou graves e foram relatados por 6 estudos. Estes consistiram em dor abdominal, náusea, artralgia, infecção do trato respiratório superior e neoplasias malignas. O teste de heterogeneidade indicou homogeneidade ($\chi^2 = 9.43$; $p = 0.22$) e, portanto, um modelo de efeitos fixos foi adotado, sendo o valor da OR = 0.69 (IC 95%, 0.53-0.88). Assim, os anti-TNF não aumentaram o risco de SAEs.

Colectomia

Foi referida em 4 ECRs e o teste de heterogeneidade apontou homogeneidade ($\chi^2 = 2.15$; $p = 0.54$). Assim, um modelo de efeitos fixos foi adotado e o valor de OR foi igual a 0.32 (IC 95%, 0.18-0.58; $p = 0.0001$). Portanto, os anti-TNF podem reduzir as taxas de colectomia quando comparados com o grupo controle, mas o risco de colectomia, em longo prazo, não é modificado.

Yang et al. 2015(48)

Objetivos

Avaliar o efeito e os eventos adversos do adalimumabe (ADA) em comparação com placebo na indução da remissão da retocolite ulcerativa.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa sistemática de ECRs nas bases eletrônicas de dados *MEDLINE*, *EMBASE*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *OVID*, *BIOSIS* com as palavras-chave: 'ulcerative colitis', 'adalimumab', 'ulcerative colitis', 'Humira'. Foram considerados elegíveis para inclusão os estudos que comparassem a eficácia de adalimumabe isolado (ou associado ao mesmo controle) a placebo ou a um grupo controle composto por placebo com 5-ASA, corticosteróides e/ou azatioprina, na manutenção da remissão da RCU. Além de ECRs, *abstracts* de estudos e relatórios de conferências, mesmo sem a publicação do texto completo, foram incluídos.

O desfecho primário analisado foi remissão clínica, definida como escore de *Mayo* < 2 pontos na semana 8. Os desfechos secundários foram: resposta clínica (diminuição no escore de *Mayo* ≥ 3 pontos e ≥ 30% do valor basal mais uma diminuição no subescore de sangramento retal ≥ 1 ou um subescore de sangramento retal absoluto de 0 ou 1 por oito semanas) e cicatrização da mucosa (escore endoscópico de *Mayo* de 0 ou 1 por 8 semanas). Também foi analisada a ocorrência de eventos adversos, incluindo malignidade e infecções graves.

Todos os artigos foram avaliados, de forma independente, por dois revisores (Jin e Zhou). As divergências foram resolvidas por um terceiro revisor (Sushil).

Principais Resultados

Dois estudos foram incluídos totalizando 754 pacientes. Destes, 378 foram tratados com ADA e 378 com placebo.

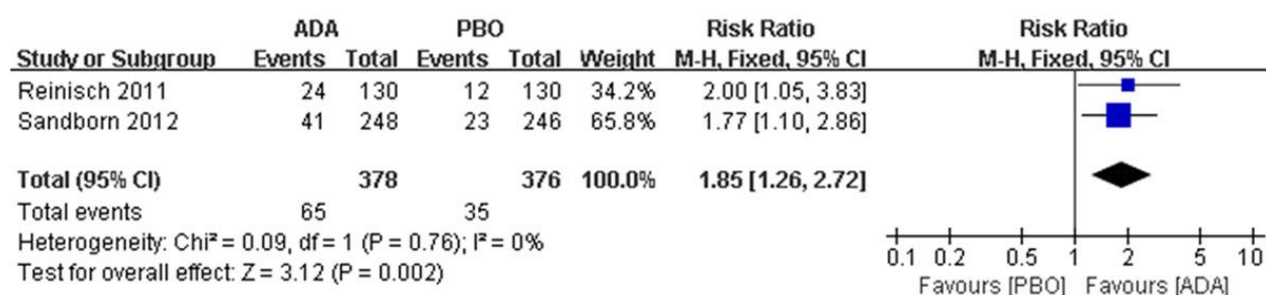
Remissão e Resposta Clínica

Sessenta e cinco pacientes no grupo intervenção atingiram remissão clínica contra 35 no grupo placebo. A meta-análise mostrou uma diferença significativa na proporção de pacientes com remissão entre as intervenções (RR 1.85; IC 95% 1.26 a 2.72).

Cento e noventa e seis pacientes alcançaram resposta clínica no grupo ADA e 132 no grupo placebo. A meta-análise apontou uma diferença significativa na resposta clínica entre as intervenções (RR 1.40; IC 95% 1.19-1.65).

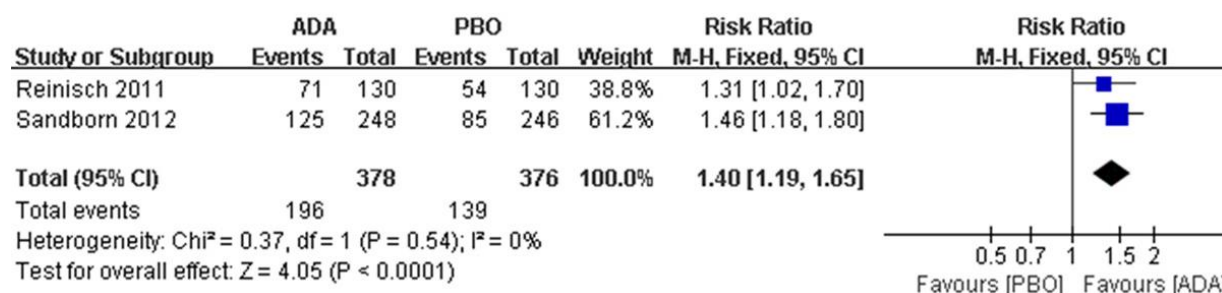
Não houve heterogeneidade entre os dois estudos na análise dos desfechos supradescritos ($P = 0.76$, $I^2 = 0\%$ para remissão clínica; $P = 0.54$, $I^2 = 0\%$ para resposta clínica).

Figura 28. Risco relativo para remissão clínica no grupo adalimumabe em comparação com placebo: análise de dados agrupados dos ensaios clínicos incluídos (48).



IC: intervalo de confiança

Figura 29. Risco relativo para resposta clínica no grupo adalimumabe em comparação com placebo: análise de dados agrupados dos ensaios clínicos incluídos (48).



IC: intervalo de confiança

Eventos Adversos (AEs)

No geral, 325 pacientes tratados com ADA apresentaram AEs em comparação com 326 no grupo controle. Não foi observada diferença estatística entre as intervenções para AEs (RR 1.00; IC 95% 0.93 a 1.09).

Poucos AEs graves foram observados em dados agrupados, como malignidade (2 pacientes em cada grupo) e infecção grave (4 pacientes no grupo ADA; 8 no grupo placebo). Entretanto, estes não foram considerados como relacionados às intervenções dos estudos analisados.

Figura 30. Risco relativo para qualquer evento adverso no grupo adalimumabe em comparação com placebo: análise de dados agrupados dos ensaios clínicos incluídos (48).

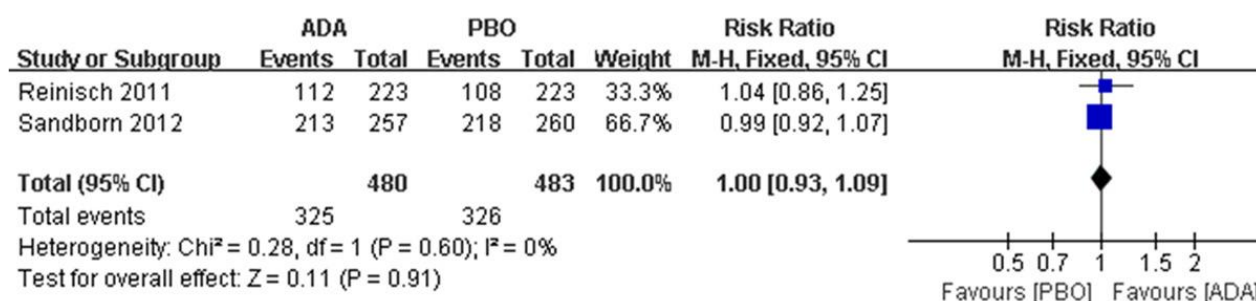


Figura 31. Risco relativo para malignidade no grupo adalimumabe em comparação com placebo: análise de dados agrupados dos ensaios clínicos incluídos (48).

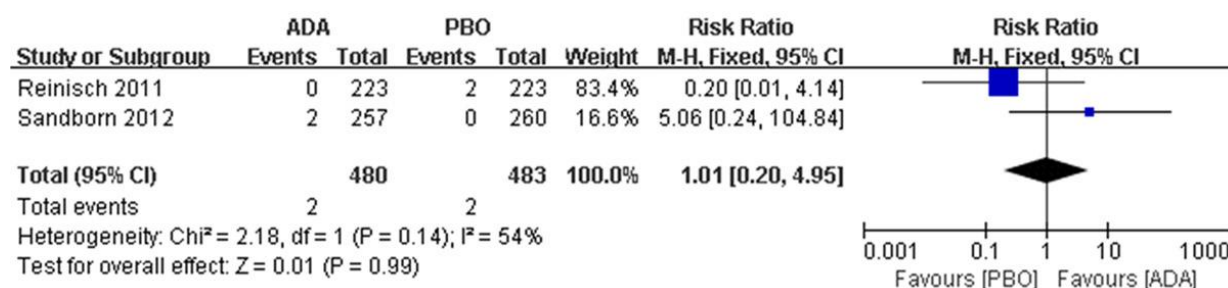
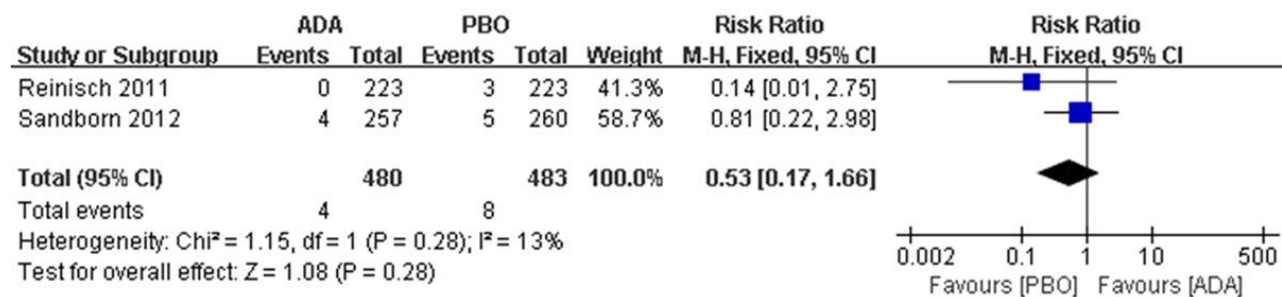


Figura 32. Risco relativo para infecção grave no grupo adalimumabe em comparação com placebo: análise de dados agrupados dos ensaios clínicos incluídos (48).



Ochsenkuhn et al. 2004 (86)

Objetivos

Comparar a eficácia de infliximabe a altas doses de corticosteróides em pacientes com retocolite ulcerativa aguda moderada ou grave e não refratários a corticosteróides.

Métodos

Ensaio clínico aberto, randomizado, controlado, com duração de 3 meses. Foram incluídos pacientes hospitalizados para terapia medicamentosa de RCU aguda grave, com idade entre 18 e 80 anos e com um escore modificado de atividade de doença de *Truelove e Witts* maior que 10. Além disso, os pacientes deveriam apresentar crise há pelo menos duas semanas e ausência de tratamento com imunossuppressores, imunomoduladores ou mais que 10mg/dia de prednisolona. Todos os pacientes deveriam ser refratários a doses otimizadas de terapia oral ou tópica de 5-aminosalicilatos. A RCU foi diagnosticada e documentada por métodos clínicos, endoscópicos e histológicos padrões demonstrados em exames realizados antes do ingresso no estudo. Pacientes com contra-indicação de endoscopia devido à gravidade da RCU, diagnóstico de megacólon tóxico, perfuração de cólon ou doença inflamatória que não se estendesse além do reto foram excluídos. Exames laboratoriais, de imagem e testes cutâneos de tuberculose foram realizados para excluir pacientes com sinais de tuberculose, linfoma ou outras neoplasias malignas.

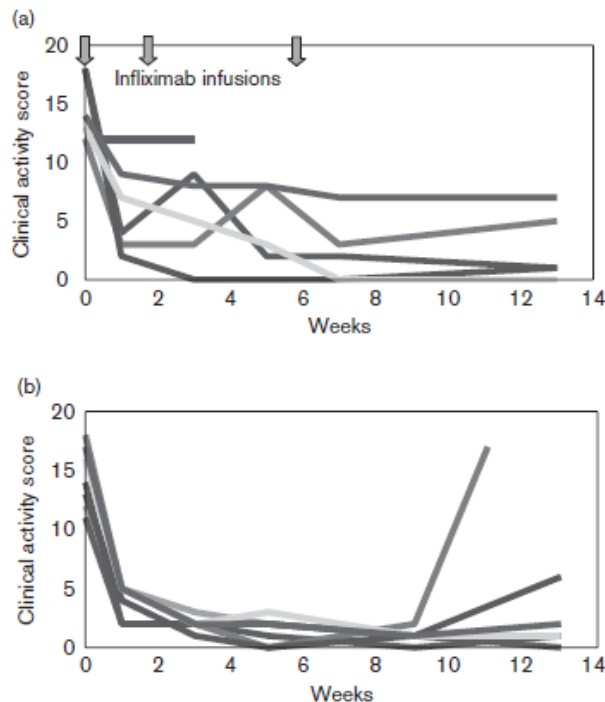
Os pacientes elegíveis foram randomizados para tratamento com infliximabe na dose de 5mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 (grupo A) ou prednisolona (grupo B) 1,5mg/kg diariamente, por duas semanas, seguido por um esquema de redução da dose (5mg/semana). A resposta clínica foi avaliada antes da infusão da medicação do estudo, e nas semanas 1, 3, 5, 7, 9 e 13 após a primeira infusão ou até a falha do tratamento. As respostas endoscópicas e histológicas foram determinadas por sigmoidoscopia flexível e biópsia 7 dias antes do início da medicação do estudo e 13 semanas após o início da terapia.

Resposta clínica foi definida como uma redução maior que 5 no escore basal modificado de atividade de doença *Truelove e Witts* ou menos de 10 no total após 3 semanas ou 13 semanas, bem como ausência da necessidade em aumentar ou iniciar prednisolona em altas doses ou realizar colectomia. Remissão clínica após 13 semanas foi o desfecho secundário avaliado.

Principais Resultados

Seis pacientes foram randomizados para o grupo infliximabe (grupo A) e sete para o grupo prednisolona (grupo B). Cinco pacientes atingiram resposta clínica no grupo A e seis no grupo B. Na semana 13, três pacientes do grupo infliximabe e cinco do grupo controle apresentaram remissão clínica. Não foram observadas complicações significativas ou efeitos colaterais em ambos os grupos.

Figura 33. Escores de atividade clínica, em ambos os grupos (A e B), de acordo com o escore modificado de atividade de doença Truelove e Witts (86).



Probert et al. 2003 (87)

Objetivos

Investigar a eficácia de infliximabe no tratamento da RCU refratária a corticosteroides.

Métodos

Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, placebo-controlado que avaliou o papel do infliximabe no tratamento de pacientes com RCU refratária a corticosteróides. Foram incluídos pacientes com idade maior que 18 anos, que possuíam diagnóstico definido de RCU não responsiva à terapia convencional com glicocorticóides e sem indicação de colectomia de urgência. O diagnóstico e a extensão da RCU foram previamente estabelecidos. Os pacientes tinham de ter recebido tratamento com pelo menos 30mg de prednisolona (ou equivalente), por no mínimo uma semana, devido à recaída, e ainda apresentarem atividade da doença que permitisse a inclusão no estudo. Todos os pacientes deveriam apresentar, no momento da triagem, pontuação ≥ 6 no escore

UCSS (ulcerative colitis symptom score) e um escore de sigmoidoscopia de no mínimo 2 na escala de *Baron*. Adicionalmente, todos os pacientes realizaram uma biópsia para confirmação do diagnóstico de RCU aguda. Foram excluídos do estudo: pacientes com retocolite fulminante que provavelmente necessitariam de colectomia ou com doença grave; gestantes ou mulheres que estavam planejando engravidar durante ou seis meses antes do estudo; portadores de doença de Crohn, displasia colorretal pregressa ou atual ou neoplasia maligna; pacientes previamente tratados com ciclosporina, anti-TNF ou qualquer medicamento experimental no período de 3 meses após a inclusão, bem como os que haviam iniciado tratamento recentemente (nos últimos 3 meses) com 6-mercaptopurina ou azatioprina. Entretanto, pacientes que estavam recebendo uma dose estável de 6-mercaptopurina ou azatioprina, por mais de três meses, não foram excluídos. Colectomia ou apendicectomia prévia e presença de estoma também foram critérios de exclusão. Os pacientes foram randomizados para receber infliximabe 5mg/kg ou placebo nas semanas 0 e 2. Na semana 6, todos os pacientes foram reavaliados e aqueles que continuaram com atividade da doença foram tratados com 10mg/kg de infliximabe. A atividade da doença foi avaliada no recrutamento e seis semanas após a primeira infusão usando o *UCSS*. A avaliação sigmoidoscópica da atividade da doença foi realizada no recrutamento, duas, seis e oito semanas após a primeira infusão, usando a escala de *Baron*. Os desfechos secundários foram alterações no *UCSS*, na escala de *Baron*, na qualidade de vida (QV), nos níveis séricos de proteína C reativa (PCR) e na mudança na dose diária de glicocorticóide.

Principais Resultados

Quarenta e três pacientes foram randomizados. As características demográficas e da doença são detalhadas na Figura 34.

Figura 34. Características demográficas e da doença dos pacientes na semana zero (87).

| | Placebo group | Infliximab group |
|--------------------------------------|---------------|------------------|
| Age | 40 (29–43.5) | 41 (35.5–50.5) |
| Weight (kg) | 72 (60–8) | 66 (61–78) |
| Extensive UC | 13 | 14 |
| Left sided disease | 3 | 5 |
| Distal colitis | 4 | 4 |
| Duration of UC (months) | 59 (35–96) | 75 (39–141) |
| Azathioprine use (%) | 35 | 26 |
| Prednisolone equivalent (mg/day) | 30 (25–30) | 30 (30–30) |
| Duration of steroid treatment (days) | 28 (14–45) | 28 (11.5–42) |

Após seis semanas, não foi observada diferença estatisticamente significante entre a taxa de remissão ($UCSS < 2$) nos grupos infliximabe (39%) e placebo (30%) [(IC 95% para a diferença -19 a 34%); $\chi^2 = 0.09$; $p = 0.76$]. Um paciente do grupo placebo foi submetido a colectomia durante o período de intervenção e foi classificado como falha de tratamento.

A melhora média no *UCSS* foi de 4 (SD = 3) para ambos os grupos e a melhora mediana de 3 para o grupo infliximabe e 2.5 para o placebo. Essa diferença não foi estatisticamente significante (MW, $p = 0.82$).

Figura 35. Efeito do tratamento com infliximabe ou placebo (87).

| Group | Week 0 | | Week 6 | | Improvement | |
|----------------------------------|----------------|-------------------|---------|------------|-------------|------------|
| | Placebo (n=20) | Infliximab (n=23) | Placebo | Infliximab | Placebo | Infliximab |
| Prednisolone equivalent (mg/day) | 28 (7) | 32(11) | 14(10) | 13(12) | 14(12) | 19(15) |
| C reactive protein | 12 (10) | 9(9) | 13(14) | 9(8) | -1(10) | 0(10) |
| UC severity score | 8.5(2) | 8(2) | 5(3) | 5(3) | 4(3) | 4(3) |
| Baron score | 2.4(0.5) | 2(0.5) | 1(1) | 1(1) | 1(1) | 1(1) |
| IBDQ | 114 (29) | 127(40) | 139(43) | 163(40) | 25(28) | 36(49) |
| EuroQol | 49 (17) | 52(16) | 54(23) | 59(19) | 4(16) | 7(17) |

Dois eventos adversos graves (qualificados como potencialmente fatais) foram relatados, ambos no grupo placebo. Um paciente sofreu complicações sépticas e o outro foi submetido a colectomia devido à exacerbação tóxica e perfuração espontânea. Todos os outros eventos

adversos graves foram classificados como leves, não se observando diferença estatisticamente significativa na frequência destes entre os grupos infliximabe e placebo.

Sandborn et al. 2014 (40)

Objetivos

Avaliar a terapia de indução com golimumabe, por via subcutânea, em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave refratários à terapêutica medicamentosa convencional e sem tratamento prévio com anti-TNF.

Métodos

Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado realizado entre julho de 2007 e novembro de 2010, com duas etapas: fase 2 que avaliou a relação dose-resposta, selecionando esquemas de indução de golimumabe subcutâneo (SC) para desenvolvimento contínuo e fase 3 que avaliou a segurança e eficácia de regimes de indução selecionados de golimumabe SC. A população do estudo foi constituída por pacientes com diagnóstico estabelecido de RCU com atividade de doença moderada a grave, definida por um escore de *Mayo* de 6-12, com um subescore endoscópico ≥ 2 . Além disso, os pacientes elegíveis deveriam apresentar uma resposta inadequada ou intolerância a uma ou mais das seguintes terapias convencionais: 5-aminossalicilatos orais, corticosteróides orais, azatioprina (AZA) e / ou 6-mercaptopurina; ou eram dependentes de corticosteróides (impossibilidade de redução da dose de corticosteróides sem a recorrência dos sintomas de RCU). Os pacientes foram solicitados a manter doses estáveis de seus medicamentos concomitantes durante o estudo. Foram inelegíveis pacientes com histórico ou em risco iminente de colectomia; que necessitaram de cirurgia gastrointestinal até 2 meses antes da triagem; que tinham colite limitada a 20 cm do cólon ou história de displasia colônica ou pólipos colônicos adenomatosos não ressecados. Adicionalmente, foram excluídos os pacientes que

utilizaram: natalizumabe ou outros agentes que atuem na integrina α -4, rituximabe, alemtuzumabe, visilizumabe dentro dos 12 meses que antecederam a administração do medicamento do estudo, bem como prednisona oral ou o seu equivalente em uma dose > 40mg/dia, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus ou micofenolato de mofetil dentro de 8 semanas antes da 1ª administração do agente do estudo ou uso de um agente investigacional dentro de 5 meias-vidas desse agente antes da primeira injeção do agente do estudo. No total, 774 pacientes foram randomizados na fase 3 em uma proporção de 1: 1: 1 para receber injeções SC de placebo, golimumab 200/100mg ou 400/200 mg nas semanas 0 e 2. Todos os doentes tratados (n = 1064), independentemente do período de estudo em que estavam inscritos, foram elegíveis para participação subsequente no estudo de manutenção com golimumab de 54 semanas (PURSUIT-Maintenance).

Resposta clínica foi definida como uma diminuição $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos no escore de Mayo basal, acompanhado por um subescore de sangramento retal de 0 ou 1 ou uma diminuição no subescore basal de sangramento retal ≥ 1 . Remissão clínica foi definida como um escore de Mayo ≤ 2 pontos, sem subescore individual > 1, e cicatrização da mucosa foi definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0 ou 1.

O desfecho primário foi a resposta clínica na sexta semana. Os principais desfechos secundários foram remissão clínica, cicatrização da mucosa e variação do IBDQ desde o início, todos avaliados na semana 6.

Principais Resultados

No geral, 1030 (96,7%) de 1065 pacientes randomizados completaram a participação do estudo até a semana 6.

Eficácia e Segurança: análise da fase 3

A análise de eficácia incluiu 761 pacientes randomizados na fase 3 (257 golimumabe 400/200mg; 253 golimumabe 200/100mg; 251 placebo). Na semana 6, proporções

significativamente maiores de pacientes nos grupos golimumabe 200/100 mg e golimumabe 400/200 mg (51.0% e 54.9%, respectivamente) atingiram resposta clínica contra 30.3% no grupo placebo ($P < 0.0001$ para ambas as comparações). A eficácia de ambos os regimes de indução de golimumabe também foi demonstrada para os principais desfechos secundários: remissão clínica, cicatrização da mucosa e melhora do valor basal no escore IBDQ, todos na semana 6. Avaliações adicionais de eficácia na análise primária da população incluiu a mudança no escore de Mayo basal, mediana dos escores parciais de Mayo e a proporção de pacientes com um escore de endoscopia igual a zero, todos na semana 6.

Figura 36. Resumo dos principais desfechos secundários de eficácia na semana 6 (pacientes randomizados na fase 3) (40).

| Primary efficacy population | Placebo (n = 251) | Golimumab | |
|--|--------------------|----------------------|----------------------|
| | | 200/100 mg (n = 253) | 400/200 mg (n = 257) |
| Clinical remission (major secondary end point), ^{a,b} n (%) | 16 (6.4) | 45 (17.8) | 46 (17.9) |
| <i>P</i> vs placebo | | <.0001 | <.0001 |
| Mucosal healing (major secondary end point), ^{a,b} n (%) | 72 (28.7) | 107 (42.3) | 116 (45.1) |
| <i>P</i> vs placebo | | .0014 | <.0001 |
| IBDQ change from baseline (major secondary end point), ^{a,b} n | 250 | 252 | 255 |
| Mean ± SD | 14.8 ± 31.25 | 27.0 ± 33.72 | 26.9 ± 34.28 |
| Median (IQR) | 11.0 (−3.0 ; 29.0) | 22.5 (0.5 ; 48.5) | 21.0 (0.0 ; 50.0) |
| <i>P</i> vs placebo | | <.0001 | <.0001 |
| Mayo score change from baseline ^{a,b} | | | |
| Mean ± SD | −1.6 ± 2.53 | −3.1 ± 2.90 | −3.1 ± 2.95 |
| Median (IQR) | −1.0 (−3.0 ; 0.0) | −3.0 (−6.0 ; 0.0) | −3.0 (−5.0 ; −1.0) |
| <i>P</i> vs placebo | | <.0001 | <.0001 |
| Normal or inactive mucosal disease (endoscopy score = 0), ^{a,b} n (%) | 10 (4.0) | 21 (8.3) | 31 (12.1) |
| <i>P</i> vs placebo | | .0437 | .0008 |

Proporções semelhantes de pacientes relataram eventos adversos até a semana 6 nos grupos (37.5%, 200/100 mg; 38.9%, 400/200 mg; e 38.2%; placebo). No geral, as incidências de eventos adversos graves (3.0% vs 6.1%), incluindo infecções graves (0.5% vs 1.8%), também foram semelhantes, respectivamente, para os pacientes tratados com golimumabe e placebo. Poucos

doentes descontinuaram o estudo devido a um evento adverso, incluindo 4 (0.5%) do grupo intervenção e 3 (0.9%) do grupo placebo.

Figura 37. Resumo dos eventos adversos até a semana 6 (todos os pacientes tratados) (40).

| | Placebo (n = 330) | Golimumab | | | |
|--|----------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| | | 100/50 mg ^a (n = 71) | 200/100 mg (n = 331) | 400/200 mg (n = 332) | All golimumab (n = 734) |
| Mean duration of follow-up (wks) | 6.05 | 5.95 | 6.08 | 6.09 | 6.07 |
| Mean exposure (no. of administrations) | 1.98 | 1.97 | 1.99 | 1.99 | 1.99 |
| Patients with ≥ 1 AE, n (%) | 126 (38.2) | 34 (47.9) | 124 (37.5) | 129 (38.9) | 287 (39.1) |
| Common AEs ($\geq 2\%$ all golimumab patients) | | | | | |
| Headache | 17 (5.2) | 5 (7.0) | 10 (3.0) | 15 (4.5) | 30 (4.1) |
| Nasopharyngitis | 11 (3.3) | 2 (2.8) | 11 (3.3) | 8 (2.4) | 21 (2.9) |
| Pyrexia | 7 (2.1) | 2 (2.8) | 6 (1.8) | 10 (3.0) | 18 (2.5) |
| Nausea | 7 (2.1) | 1 (1.4) | 3 (0.9) | 12 (3.6) | 16 (2.2) |
| Anemia | 7 (2.1) | 1 (1.4) | 9 (2.7) | 5 (1.5) | 15 (2.0) |
| UC | 13 (3.9) | 2 (2.8) | 7 (2.1) | 6 (1.8) | 15 (2.0) |
| Patients with ≥ 1 serious AE, n (%) | 20 (6.1) | 2 (2.8) | 9 (2.7) | 11 (3.3) | 22 (3.0) |
| Patients who discontinued study agent because of ≥ 1 AE, ^b n (%) | 3 (0.9) | 2 (2.8) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 4 (0.5) |
| Patients with ≥ 1 infection, n (%) | 40 (12.1) | 8 (11.3) | 39 (11.8) | 41 (12.3) | 88 (12.0) |
| ≥ 1 infections requiring treatment | 23 (7.0) | 0 (0.0) | 15 (4.5) | 25 (7.5) | 40 (5.4) |
| ≥ 1 serious infections | 6 (1.8) | 0 (0.0) | 1 (0.3) | 3 (0.9) | 4 (0.5) |
| Patients with ≥ 1 injection-site reactions, n (%) | 5 (1.5) | 4 (5.6) | 11 (3.3) | 10 (3.0) | 25 (3.4) |

Sandborn et al. 2012 (42)

Objetivos

Avaliar a eficácia do adalimumabe na indução e manutenção da remissão clínica de pacientes com RCU moderada a grave tratados concomitantemente com corticosteroides orais ou imunossupressores.

Métodos

Ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, realizado em 103 centros na América do Norte, Europa, Austrália, Nova Zelândia e Israel, entre novembro de 2006 e março de 2010. Os critérios de elegibilidade foram: pacientes adultos com RCU ativa moderada a severa por pelo menos 3 meses, com escore de *Mayo* de 6 a 12 pontos

(subescore de endoscopia de pelo menos 2), a despeito da terapia concomitante com corticosteroides e/ou azatioprina ou 6-mercaptopurina. O diagnóstico de RCU foi confirmado por biópsia obtida na colonoscopia de rastreamento ou sigmoidoscopia flexível. O uso prévio de outros agentes anti-TNF foi permitido, desde que descontinuado por perda de resposta ou intolerância ao agente por mais de 8 semanas. Os pacientes receberam doses estáveis de 5-aminosalicilatos como terapia concomitante, mas o uso de 5-aminosalicilato não foi um critério de entrada para o estudo.

Foram excluídos pacientes que apresentassem: história de colectomia subtotal com ileorectostomia ou colectomia com bolsa ileoanal; bolsa de *Koch*; ileostomia para RCU ou cirurgia intestinal planejada; tratamento prévio com adalimumabe; terapia intravenosa com corticosteroides 2 semanas antes da triagem para o estudo; tratamento com ciclosporina, tacrolimus ou micofenolato de mofetil dentro de 1 mês após o início do estudo; administração de qualquer agente investigacional 30 dias ou 5 meias-vidas antes da linha de base. Além disso, foram excluídos pacientes com: diagnóstico atual de retocolite fulminante ou megacólon tóxico, doença limitada ao reto (proctite ulcerativa), retocolite indeterminada, diagnóstico atual ou história de doença de Crohn; nutrição parenteral total atual; teste fecal positivo para *Clostridium difficile*; uso prévio de infliximabe e ausência de resposta clínica em qualquer momento do tratamento ("não respondedor primário").

Os pacientes foram randomizados na proporção de 1: 1 para receber adalimumabe 160mg subcutâneo na semana 0, 80mg na semana 2 e 40 mg a cada duas semanas, a partir da semana 4, ou placebo correspondente. O período de seguimento foi de 52 semanas.

Os pacientes foram avaliados nas semanas 0, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 26, 32, 38, 44 e 52 / término antecipado. O escore de *Mayo* foi determinado nas semanas 0, 8, 32 e 52 / término antecipado. Um escore parcial de *Mayo* (escore de Mayo sem endoscopia) foi determinado em todas as visitas. Resposta clínica foi definida como uma diminuição do valor basal no escore total de *Mayo* em pelo menos 3 pontos e ao menos 30% com uma diminuição concomitante no subescore de sangramento retal de pelo menos 1 ponto ou um subescore absoluto de sangramento retal de 0 ou 1. A resposta e remissão clínicas foram avaliadas nas semanas 8, 32 e 52 / término antecipado.

Os pacientes que alcançaram remissão clínica ou resposta clínica nas semanas 8 e 52 foram considerados em remissão clínica sustentada ou resposta clínica sustentada, respectivamente. A remissão clínica parcial do escore de *Mayo* foi definida como um escore parcial de *Mayo* de 2 pontos, sem qualquer subescore individual superior a 1 ponto.

Principais Resultados

Um total de 494 pacientes foram randomizados (248 adalimumabe; 246 placebo). As principais características demográficas e da doença encontram-se sintetizadas na Figura 38.

Figura 38. Principais características demográficas e da doença dos pacientes incluídos no estudo (42).

| Characteristic | Placebo (n = 246) | Adalimumab (n = 248) | Total (n = 494) |
|---------------------------------------|-------------------|----------------------|------------------|
| Male, n (%) | 152 (61.8) | 142 (57.3) | 294 (59.5) |
| Age, y, mean \pm SD | 41.3 \pm 13.22 | 39.6 \pm 12.47 | 40.4 \pm 12.86 |
| Weight, kg, mean \pm SD | 77.1 \pm 17.31 | 75.3 \pm 17.71 | 76.2 \pm 17.52 |
| Disease location, n (%) | | | |
| Pancolitis | 120 (48.8) | 120 (48.4) | 240 (48.6) |
| Descending colon | 96 (39.0) | 96 (38.7) | 192 (38.9) |
| Other | 30 (12.2) | 32 (12.9) | 62 (12.6) |
| Disease duration, y, mean \pm SD | 8.5 \pm 7.37 | 8.1 \pm 7.09 | 8.3 \pm 7.23 |
| High-sensitivity CRP, mg/L | | | |
| Mean \pm SD | 13.1 \pm 36.78 | 14.5 \pm 32.07 | 13.8 \pm 34.48 |
| Median | 4.2 | 4.1 | 4.1 |
| >ULN = 4.94 mg/L, ^b n (%) | 116 (47.2) | 113 (45.7) | 229 (46.5) |
| Mayo score, mean \pm SD | 8.9 \pm 1.75 | 8.9 \pm 1.50 | 8.9 \pm 1.63 |
| Partial Mayo score ^c | 6.5 \pm 1.55 | 6.5 \pm 1.39 | 6.5 \pm 1.47 |
| Endoscopy subscore ^d | 2.5 \pm 0.50 | 2.5 \pm 0.50 | 2.5 \pm 0.50 |
| Rectal bleeding subscore ^c | 1.7 \pm 0.94 | 1.7 \pm 0.85 | 1.7 \pm 0.89 |
| PGA subscore ^e | 2.2 \pm 0.57 | 2.2 \pm 0.55 | 2.2 \pm 0.56 |
| Stool frequency subscore | 2.6 \pm 0.66 | 2.5 \pm 0.71 | 2.5 \pm 0.69 |
| Concomitant medication, n (%) | | | |
| Corticosteroids | 140 (56.9) | 150 (60.5) | 290 (58.7) |
| Azathioprine/6-MP | 80 (32.5) | 93 (37.5) | 173 (35.0) |
| Aminosalicylates ^e | 155 (63.0) | 146 (58.9) | 301 (60.9) |
| Azathioprine/6-MP and/or steroids | 175 (71.1) | 193 (77.8) | 368 (74.5) |
| Azathioprine/6-MP + steroids | 45 (18.3) | 50 (20.2) | 95 (19.2) |
| Prior anti-TNF therapy | 101 (41.1) | 98 (39.1) | 199 (40.3) |

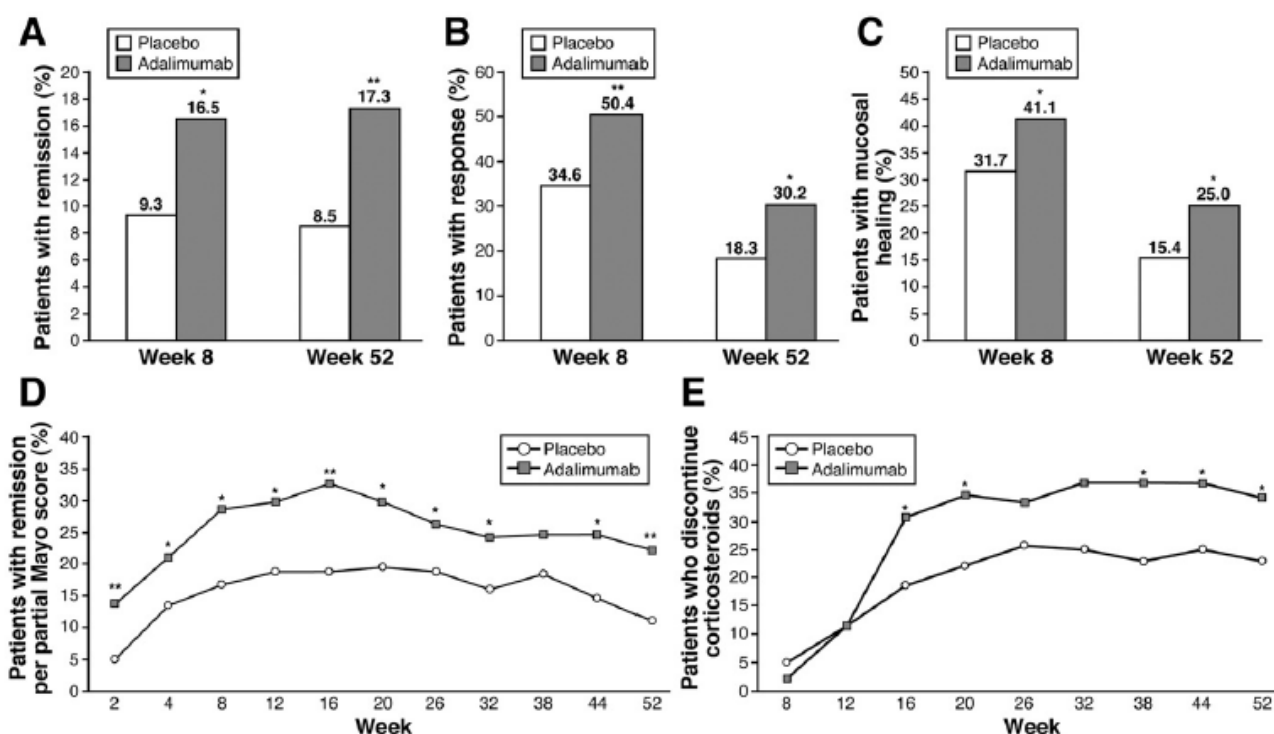
Eficácia

Na semana 8, 16.5% dos pacientes do grupo adalimumabe estavam em remissão clínica, comparados a 9.3% do grupo placebo (P = 0.019; diferença absoluta = 7.2; 95% CI: 1.2 -12.9). Na

semana 52, os valores correspondentes foram 17.3% (grupo intervenção) e 8.5% (grupo controle) ($P = 0.004$; diferença absoluta = 8.8; 95% CI: 2.8-14.5). Em relação à resposta clínica, esta foi atingida, na semana 8, por 50.4% dos pacientes tratados com adalimumabe e 34.6% dos que receberam placebo ($P < 0.001$). Os valores correspondentes na semana 52 foram 30.2% e 18.3%, respectivamente ($P = 0.002$).

Usando o método *nonresponder imputation*, a proporção de pacientes que alcançaram remissão clínica baseada no escore parcial de *Mayo* foi estatisticamente maior no grupo adalimumabe do que no placebo, na semana 2 e ao longo do estudo (exceto semana 38). Adicionalmente, foi observada uma tendência de aumento progressivo da proporção de pacientes que usavam corticosteróides no início do estudo e descontinuaram este medicamento.

Figura 39. Comparação dos grupos intervenção e placebo quanto aos principais desfechos de eficácia (42) .



(A) proporção de pacientes com remissão clínica na semana 8 e 52; (B) proporção de pacientes com resposta clínica; (C) cicatrização da mucosa na semana 8 e 52; (D) proporção de pacientes que atingiram remissão de acordo com o escore parcial de *Mayo*; (E) descontinuação de corticosteróides por visita entre os pacientes que utilizam este medicamento no *baseline*

Segurança

Em geral, adalimumabe foi bem tolerado e o seu perfil de segurança comparado ao do placebo. A proporção de eventos adversos emergentes do tratamento foi similar entre os pacientes do grupo intervenção e controle.

Figura 40. Resumo dos eventos adversos emergentes do tratamento (42).

| Patients with | Placebo (n = 260), PYs = 120.1 | | Adalimumab (n = 257), PYs = 146.1 | | P value for n (%) ^a |
|---|-----------------------------------|--------------|--------------------------------------|--------------|-----------------------------------|
| | n (%) | E (E/100 PY) | n (%) | E (E/100 PY) | |
| Any AE | 218 (83.8) | 1016 (846.1) | 213 (82.9) | 1086 (743.3) | |
| Any AE at least possibly drug-related ^b | 86 (33.1) | 202 (168.2) | 101 (39.3) | 273 (186.9) | |
| Any severe AE | 37 (14.2) | 53 (44.1) | 41 (16.0) | 56 (38.3) | |
| Any serious AE | 32 (12.3) | 44 (36.6) | 31 (12.1) | 45 (30.8) | |
| Any AE leading to discontinuation | 34 (13.1) | 48 (40.0) | 23 (8.9) | 25 (17.1) | |
| Any allergic reaction-related AE | 1 (0.4) | 1 (0.8) | 4 (1.6) | 4 (2.7) | |
| Any injection site reaction-related AE | 10 (3.8) | 17 (14.2) | 31 (12.1) | 58 (39.7) | <.001 |
| Any opportunistic infection-related AE (excluding TB) | 3 (1.2) | 3 (2.5) | 5 (1.9) | 6 (4.1) | |
| Any CHF-related AE | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.7) | |
| Any demyelinating disease AE | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Any lupus-like syndrome AE | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.7) | |
| Any malignant AE | 0 | 0 | 2 (0.8) | 2 (1.4) | |
| Any lymphomas AE | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Any infectious AE | 103 (39.6) | 177 (147.4) | 116 (45.1) | 212 (145.1) | |
| Any serious infectious AE | 5 (1.9) | 7 (5.8) | 4 (1.6) | 4 (2.7) | |
| Any hematologic-related AE | 0 | 0 | 5 (1.9) | 5 (3.4) | .030 |
| Deaths | 0 | 0 | 0 | 0 | |

Nota: População de segurança: todos os pacientes que receberam ao menos 1 dose do medicamento do estudo ou placebo.

AE: evento adverso; CHF: insuficiência cardíaca congestiva; E: evento; PY: paciente-ano; TB: tuberculose

^avalor de P para comparações de n (%) entre placebo e adalimumabe usando o teste exato de Fisher

^bconforme avaliado pelo investigador

Armuzzi et al. 2004 (43)

Objetivos

Avaliar a eficácia do infliximabe no manejo da retocolite ulcerativa dependente de glicocorticoides.

Métodos

Estudo clínico randomizado, aberto, controlado por metilprednisolona que avaliou o papel do infliximabe no tratamento de pacientes com RCU grave dependente de glicocorticoide. Os pacientes foram incluídos de acordo com os seguintes critérios de inclusão: (1) diagnóstico estabelecido de RCU (endoscopia mais confirmação histológica); (2) doença moderada a grave mensurada por um escore DAI (*disease activity index*) superior a 6; (3) RCU contínua dependente de esteroides por no mínimo 1 ano; (4) microscopia e cultura de fezes negativas; (5) biópsias intestinais com imunohistoquímica negativa para CMV; (6) ausência de infecção grave conhecida nos últimos três meses; (7) ausência de indicação de colectomia de urgência. Os pacientes elegíveis foram randomizados na proporção de 1:1 para receber infusão de infliximabe (5 mg/Kg) nas semanas 0, 2 e 6 semanas e, posteriormente, a cada 8 semanas (Grupo A) ou metilprednisolona (0,7-1 mg/kg) diariamente durante uma semana, seguido por um regime de redução gradual da dose, até atingir uma condição clínica assintomática.

A atividade da doença foi avaliada no recrutamento, duas semanas após a primeira infusão de infliximabe e, posteriormente, a cada 8 semanas. Remissão clínica foi definida como um escore DAI menor que 3.

Principais Resultados

Vinte pacientes foram randomizados (10 grupo A; 10 grupo B). As principais características da doença e demográficas encontram-se sintetizadas na figura 41.

Figura 41. Principais características demográficas e da doença dos pacientes incluídos no estudo (43).

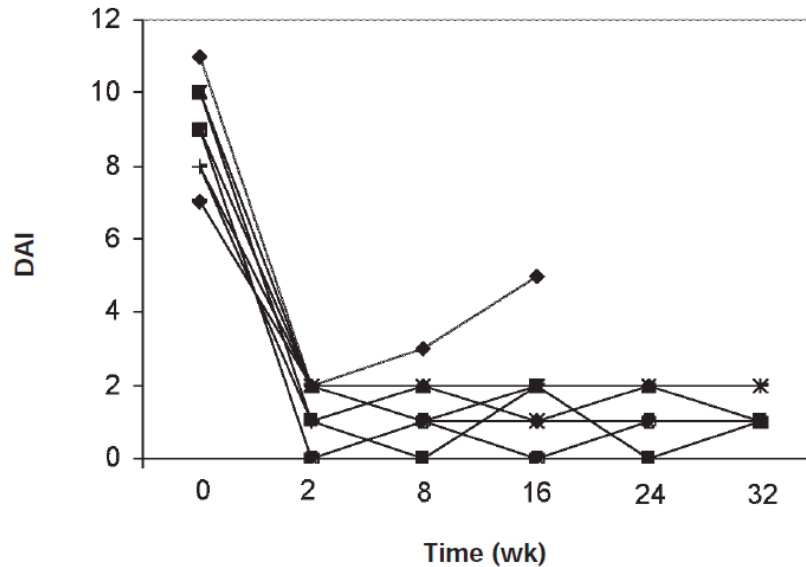
| | Steroid group | Infliximab group |
|----------------------------------|---------------|------------------|
| Age (y) | 36.3 (24-53) | 36.2 (24-50) |
| Extensive UC | 4 | 5 |
| Left sided UC | 3 | 2 |
| Distal UC | 3 | 3 |
| Duration of UC (y) | 5.5 (2-10) | 4.8 (2-8) |
| Prednisolone equivalent (gm/day) | 15.5 (10-25) | 16.0 (10-25) |
| DAI (mean \pm SD) | 8.7 \pm 1.4 | 8.9 \pm 1.4 |

Todos os pacientes do grupo A (DAI: 8.9 \pm 1.4) atingiram remissão clínica após a primeira infusão de infliximabe (DAI: 1.6 \pm 0.7; p = 0.005) e os corticosteroides foram progressivamente descontinuados. Igualmente, todos os pacientes do grupo B (DAI: 8.7 \pm 1.4) também alcançaram remissão clínica (DAI: 1.9 \pm 0.3; p = 0.005), sendo que 8 deles mantiveram doses mínimas de corticosteroides, sem qualquer recidiva em 9,7 (\pm 1,0) meses de seguimento.

Um paciente do grupo infliximabe cursou com duas recaídas (após 3 e 7 meses), exigindo intervalos mais curtos entre as infusões de infliximabe no primeiro episódio e de esteroides no segundo, para atingir a remissão clínica. Este paciente foi submetido a colectomia eletiva após 11 meses da primeira infusão de infliximabe, pois cursou com nova recaída.

Dois pacientes do grupo controle tiveram recidiva após 6 e 8 meses, respectivamente, sendo tratados com infliximabe. Um paciente, embora com evidência marcante de melhora clínica, recusou realizar a colonoscopia de controle, perdendo-se o seguimento. O outro paciente obteve remissão clínica, mas recaiu após 10 meses, necessitando novamente de tratamento com corticosteroides para obter remissão. A terapia com infliximabe não produziu AEs significativos.

Figura 42. Evolução do escore DAI (disease activity index) no seguimento dos pacientes tratados com infliximabe (grupo A) (43).



Reinisch et al. 2011(85)

Objetivos

Avaliar a eficácia e segurança do adalimumabe (ADA) na indução da remissão clínica de pacientes com RCU ativa moderada a grave e sem tratamento prévio com anti-TNF α .

Métodos

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico, fase 3, conduzido na América do Norte e Europa, de agosto de 2017 a fevereiro de 2010. Os critérios de elegibilidade consistiram em pacientes ambulatoriais adultos com RCU ativa moderada a grave, definida por um escore de *Mayo* completo (incluindo avaliação endoscópica) de 6-12 com um subescore de endoscopia de 2-3, a despeito do tratamento simultâneo e estável com corticosteróides orais e/ou imunomoduladores. O diagnóstico de RCU foi confirmado através de colonoscopia com biópsia ou sigmoidoscopia flexível com biópsia durante a triagem. Os principais critérios de exclusão foram: proctite ulcerativa, tratamento prévio com qualquer agente anti-TNF ou qualquer agente biológico, incluindo adalimumabe, bem como terapia com corticosteroides intravenosos dentro de 14 dias

antes da triagem e durante a mesma. Terapia com ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil ou metotrexato nos 60 dias prévios ao estudo ou administração de ciclosporina, tacrolimus ou micofenolato mofetil 30 dias antes da linha de base também consistiram em critérios de exclusão. Pacientes que receberam enema terapêutico ou supositório (com exceção daqueles necessários para endoscopia) nos 14 dias que antecederam a triagem endoscópica e durante o período de triagem, assim como aqueles tratados com qualquer agente investigacional dentro de 30 dias ou cinco meia-vidas antes da linha de base também foram excluídos do estudo.

No início do estudo (semana 0), os pacientes elegíveis foram randomizados para receber indução de adalimumabe (ADA 160/80) ou placebo (proporção de 1:1) ou uma de duas doses de indução de adalimumabe (ADA 160/80 ou ADA 80/40) ou placebo (proporção de 1:1:1). Os pacientes, o pessoal do local do estudo, os investigadores e o patrocinador do estudo ficaram cegos quanto ao tratamento designado durante o ensaio clínico. O desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes que atingiram remissão clínica na semana 8 (score de Mayo ≤ 2 sem subescore individual > 1). Desfechos secundários também foram mensurados na semana 8, incluindo a proporção de pacientes com resposta clínica pelo score de Mayo (diminuição no score de Mayo ≥ 3 pontos e $\geq 30\%$ do valor basal mais uma diminuição no subescore de sangramento retal ≥ 1 ou um subescore de sangramento retal absoluto de 0 ou 1).

Principais Resultados

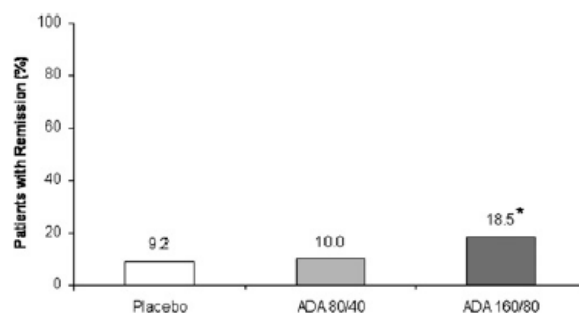
Eficácia

Um percentual de 18.5% dos pacientes alcançou remissão clínica na semana 8 no grupo ADA 160/80 (desfecho primário) contra 9.2% no grupo placebo ($p = 0.031$). Já no grupo ADA 80/40, 10% dos pacientes apresentaram remissão clínica, sendo um percentual semelhante ao observado no grupo controle ($p = 0.833$).

Comparado ao grupo placebo, os pacientes do grupo ADA 160/80 apresentaram um maior percentual de resposta clínica (54.6%) e subescores indicativos de doença leve (≤ 1) para todos os

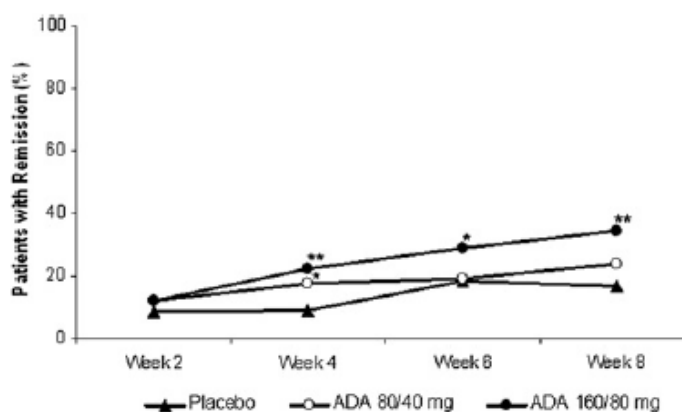
componentes do escore de *Mayo*. Porém, o percentual foi significativamente diferente apenas para o subescore de sangramento retal ($p = 0.038$) e subescore PGA ($p = 0.035$).

Figura 43. Remissão clínica na semana 8 na população ITT-A3 (85).



Nota: $n=130$ em cada grupo; * $p=0.031$ vs. placebo

Figura 44. Remissão clínica por escore parcial de Mayo (≤ 2 sem subescore > 1) ao longo do tempo na população ITT-A3 (85).



Nota: $n=130$ em cada grupo; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ vs. placebo

Figura 45. Resumo dos desfechos secundários de eficácia (85).

| | Placebo (N = 130) | ADA 80/40 (N = 130) | ADA 160/80 (N = 130) |
|-----------------------------------|----------------------|------------------------|-------------------------|
| Clinical response | 44.6% | 51.5% | 54.6% |
| Mucosal healing | 41.5% | 37.7% | 46.9% |
| Rectal bleeding subscore ≤ 1 | 66.2% | 70.0% | 77.7%* |
| PGA subscore ≤ 1 | 46.9% | 53.8% | 60.0%† |
| Stool frequency subscore ≤ 1 | 37.7% | 36.2% | 48.5% |

*p=0.038; p=0.035 vs. placebo; ADA = adalimumabe; PGA = *physician's global assessment*

Segurança

O tratamento com adalimumab foi geralmente bem tolerado em ambas as doses de indução e o perfil geral de segurança do adalimumab foi comparável ao placebo. A proporção de EAs emergentes do tratamento foi semelhante entre os grupos do estudo.

O percentual de pacientes que interromperam o estudo devido a EAs foi baixa e similar entre os grupos. A incidência de EAs graves foi maior no grupo placebo e, entre os grupos intervenção, o ADA 160/80 apresentou quase o dobro de AEs graves em relação ao ADA 80/40. Porém, as diferenças descritas não foram estatisticamente significantes. Não houveram casos de tuberculose, nem óbito.

Figura 46. Resumo dos eventos adversos emergentes do tratamento (população de segurança) (85).

| | Placebo (N = 223) n (%) | ADA 80/40 (N = 130) n (%) | ADA 160/80 (N = 223) n (%) |
|---|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Any AE | 108 (48.4) | 70 (53.8) | 112 (50.2) |
| Any severe AE | 17 (7.6) | 9 (6.9) | 19 (8.5) |
| Any serious AE | 17 (7.6) | 5 (3.8) | 9 (4.0) |
| AE leading to discontinuation | 12 (5.4) | 8 (6.2) | 12 (5.4) |
| Infectious AE | 35 (15.7) | 26 (20.0) | 32 (14.3) |
| Serious infectious AE | 3 (1.3)* | 2 (1.5)* | 0 |
| Malignancy | 2 (0.9)† | 0 | 0 |
| Injection-site reaction | 7 (3.1) | 7 (5.4) | 13 (5.8) |
| Opportunistic infection (excluding TB) | 0 | 0 | 1 (0.4)‡ |
| Congestive heart failure | 0 | 0 | 0 |
| Demyelinating disease | 0 | 0 | 0 |
| Lupus-like syndrome | 0 | 0 | 0 |
| Fatal AE | 0 | 0 | 0 |

*todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo ou placebo

Feagan et al. 2014 (41)

Objetivos

Avaliar a eficácia e segurança de golimumabe como terapia de manutenção em pacientes adultos portadores de retocolite ulcerativa ativa moderada a grave refratária à terapia convencional

Métodos

Ensaio clínico randomizado (procedimento de randomização adaptativa), fase 3, duplo-cego, que objetivou avaliar a eficácia de golimumabe como terapia de manutenção de resposta clínica em pacientes adultos portadores de RCU ativa moderada a grave e refratária à terapia convencional, que completaram a indução com golimumabe no estudo *Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment (PURSUIT-M)*. Um total de 464 pacientes (população da análise primária) previamente responsivos à terapia de indução com adalimumabe foram randomizados na proporção de 1:1:1 para receber placebo, golimumabe 50mg ou golimumabe 100mg a cada 4 semanas até a 52ª de tratamento. A alocação de tratamento usou um procedimento de randomização adaptativa baseado em três fatores: (1) local do experimento, (2) uma

classificação cruzada de 4 níveis da remissão clínica e uso de corticosteróides no baseline do estudo PURSUIT e (3) terapia de indução prévia intravenosa (1 mg/kg, 2mg/kg ou 4 mg/kg) ou subcutânea (100/50 mg, 200/100 mg ou 400/200 mg) com golimumabe. Os pacientes que responderam à indução com placebo ou os não responsivos à terapia de indução com placebo ou golimumabe, também foram elegíveis, mas não randomizados. Aqueles que responderam à indução com placebo (n=129) receberam placebo a cada 4 semanas até a semana 52. Os não responsivos à indução com golimumabe (n=405) ou placebo (n=230) foram tratados com golimumabe 100mg a cada 4 semanas até a semana 12, tendo sido avaliados na semana 16 e descontinuados se a atividade da doença não melhorasse. Os pacientes que responderam à terapia de indução e que posteriormente perderam a resposta clínica, poderiam ter o seu tratamento modificado.

O desfecho primário foi a manutenção da resposta clínica até a semana 54 entre os pacientes que responderam à indução com golimumabe. Estes foram avaliados quanto a atividade da doença através do escore de Mayo nas semanas 30 e 54 e pelo escore parcial de Mayo a cada 4 semanas (perda de resposta foi confirmada pela endoscopia) para comprovar, em cada visita, que os pacientes mantiveram a resposta clínica. Portanto, os pacientes que mantiveram a resposta clínica foram considerados em um estado de resposta clínica contínua até a semana 54.

Os principais desfechos secundários foram: (1) remissão clínica nas semanas 30 e 54; (2) cicatrização da mucosa nas semanas 30 e 54; (3) remissão clínica nas semanas 30 e 54 entre os pacientes que alcançaram remissão clínica na *baseline* do PURSUIT-M; e (4) remissão clínica livre de corticosteroides na semana 54 entre os pacientes que receberam corticosteroides concomitantes na *baseline* do PURSUIT-M. Estes desfechos se aplicaram à população responsiva à terapia de indução com golimumabe. Desfechos de segurança foram avaliados em todos os pacientes randomizados (placebo, golimumabe 50mg e golimumabe 100mg), a fim de fornecer uma comparação equilibrada dos tratamentos. Também foi feita uma análise incluindo todos os

participantes do estudo (randomizados ou não), para fornecer uma visão geral dos desfechos de segurança.

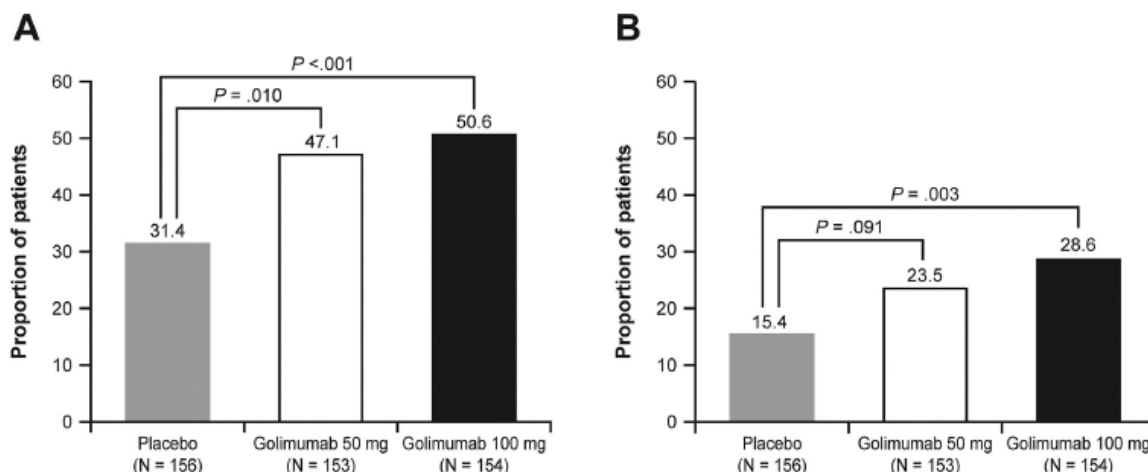
Principais Resultados

Entre a população da análise primária (N = 456), as proporções de pacientes que mantiveram uma resposta clínica até a semana 54 foram significativamente maiores nos grupos de 100mg e 50mg (49.7% e 47.0%, respectivamente) em comparação com o grupo placebo (31.2%; $P < 0.001$ e $P = 0.010$, respectivamente). O NNT para resposta clínica até a semana 54 foi de 5 e 6 para os grupos de golimumab de 100mg e 50mg, respectivamente.

Entre os responsivos à indução com golimumabe, a proporção de doentes em remissão clínica nas semanas 30 e 54 foi significativamente maior para golimumabe 100 mg (27.8%) em comparação com placebo (15.6%; $p = 0.004$). Porém, apesar do grupo golimumabe 50mg apresentar maior remissão clínica percentual (23.2%) do que placebo, a diferença não foi estatisticamente significativa. O NNT para pacientes em remissão nas semanas 30 e 54 foi de 8.

Os pacientes tratados com 100mg ou 50mg de golimumabe apresentaram maior remissão clínica (38.9% e 36.5%, respectivamente) do que placebo (24.1%), mas sem significância estatística.

Figura 47. Proporção de pacientes responsivos à indução com golimumabe que (A) manteve resposta clínica até a semana 54 e (B) atingiu remissão clínica nas semanas 30 e 54 (41).



Aproximadamente 54% dos pacientes estavam recebendo corticosteróides concomitantes na *baseline*. Destes, 23.2%, 28.2% e 18.4% nos grupos 100mg, 50mg e placebo, respectivamente, estavam em remissão clínica livre de corticosteróides na semana 54. O NNT para os pacientes que atingiram remissão clínica livre de corticosteróides, na semana 54, foi de 21 e 10 para os grupos golimumabe 100mg e 50mg, respectivamente.

Entre os pacientes responsivos à terapia de indução com golimumabe e em remissão clínica na semana 0, uma análise *post hoc* demonstrou maior tempo até a perda da remissão clínica (grupo 100mg > 50 semanas; grupo 50mg > 52 semanas) em comparação com placebo (27 semanas; $p = 0.017$ e $p = 0.207$, respectivamente).

Figura 48. Proporção de pacientes responsivos à indução com golimumabe e que manteve a remissão clínica entre aqueles que estavam em remissão clínica no início do estudo (41).

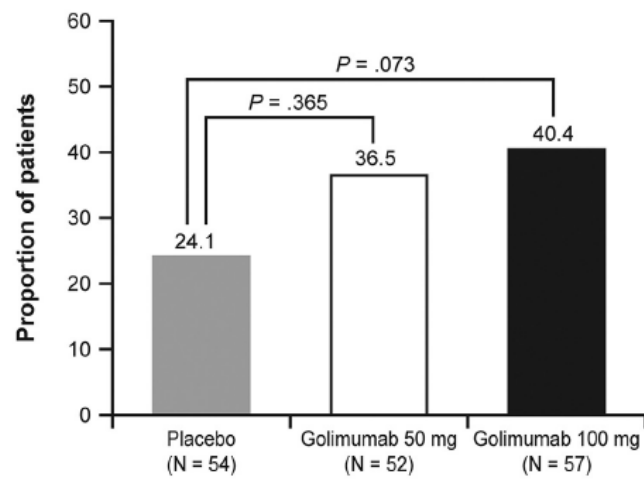
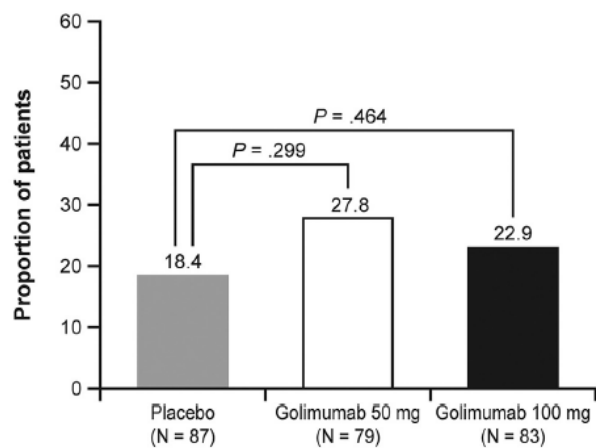
D

Figura 49. Proporção de pacientes responsivos à indução com golimumabe e que alcançou remissão clínica livre de corticosteróides, na semana 54, entre aqueles que estavam recebendo corticosteróides no início do estudo (41).

E

Dos 464 pacientes responsivos à indução com golimumabe e randomizados, 66.0%, 72.7% e 73.4% relataram um ou mais AEs nos grupos placebo, golimumabe 50mg e golimumabe 100mg, respectivamente.

Infecções graves ocorreram em 1.9%, 3.2% e 3.2% dos indivíduos dos grupos placebo, golimumabe 50mg e golimumabe 100mg, respectivamente. Já os AEs graves apresentaram a seguinte frequência relativa: 7.7% placebo, 8.4% golimumabe 50mg e 14.3% golimumabe 100mg. A proporção de pacientes que interromperam o estudo devido a um AE, até a semana 54, foi de 6.4% (placebo), 5.2% (golimumabe 50mg) e 9.1% (golimumabe 100mg).

Portanto, os resultados descritos demonstram que os medicamentos biológicos estudados (adalimumabe, vedolizumabe, golimumabe ou infliximabe) são mais eficazes que placebo ou terapia convencional na indução e manutenção da remissão clínica de curto e longo prazo de pacientes com RCU ativa moderada a grave. Além disso, estes fármacos possuem um bom perfil de segurança e baixa frequência de eventos adversos graves. A figura 50 sintetiza os principais resultados de eficácia dos ensaios clínicos incluídos na presente revisão.

Figura 50. Resumo dos principais resultados de eficácia dos estudos clínicos randomizados incluídos na presente revisão sistemática.

| Estudo | n | Intervenção | Resposta e/ou Remissão Clínicas | Taxa de Colectomia | Follow-Up |
|------------------------|--------------------------|-------------|--|--|----------------------------------|
| Armuzzi et al. 2004 | 20 | IFX | Remissão: IFX (DAI: 1.6 ± 0.7 ; $p = 0.005$) vs. MTP (DAI: 1.9 ± 0.3 ; $p = 0.005$) | N/A | 32 sem |
| Sands et al. 2001 | 11 | IFX | Falha no tratamento (2w): FX 5mg/kg: 33.3%; IFX10mg/kg: 66.7%; IFX20mg/kg: 50%; PBO: 100% | Follow up 10w: FX 5mg/kg: 67%; IFX10mg/kg: 33%; IFX20mg/kg: zero; PBO: zero | 10 sem |
| Jarnerot et al. 2005 | 45 | IFX | N/A | IFX: 29%; vs. PBO 67% ($p < 0.017$; OR = 4.9 95%IC, 1.4 -17) | 12 sem |
| Ochsenkuhn et al. 2004 | 13 | IFX | Resposta clínica (3w e 13w): IFX (83%) vs PRED (86%) Remissão (13w): IFX (50%) vs PRED (71%) | N/A | 13 sem |
| Probert et al. 2003 | 43 | IFX | Tx remissão (UCSS < 2) 6w: IFX (39%) vs. PBO (30%) (IC 95% para a diferença: -19 a 34%); $x^2 = 0.09$; $p = 0.76$ | N/A | 6 sem |
| Sandborn et al. 2014 | 761 | GOL | Resposta clínica (6w): GOL 200/100mg (51.0%) vs PBO (30.3%); $p < 0.0001$; GOL 400/200mg (54.9%) vs PBO (30.3%); $p < 0.0001$ Remissão (6w): GOL 200/100mg (17.8%) vs PBO (6.4%); $p < 0.0001$; GOL 400/200mg (17.9%) vs PBO (6.4%); $p < 0.0001$ | N/A | 6 sem |
| Sandborn et al. 2012 | 494 | ADA | Resposta clínica: 8w: ADA (50.4%) vs PBO (34.6%); $p = 0.002$; 52w: ADA (30.2%) vs PBO (18.3%); $p < 0.05$ Remissão clínica: 8w: ADA (16.5%) vs placebo (9.3%); ($P = 0.019$; da = 7.2; 95% CI: 1.2 -12.9) 52w: ADA (17.3%) vs PBO (8.5%); $p < 0.005$ ($P = 0.004$; da = 8.8; 95% CI: 2.8-14.5) | N/A | 52 sem |
| Reinisch et al. 2011 | 390 | ADA | Remissão (8w)*: ADA 80/40 (10.0%) vs PBO (9.2%); $p = 0.833$; ADA 160/80 (18.5%) vs PBO (9.2%); $p = 0.031$ Resposta clínica (8w)*: ADA 80/40 (51.5%) vs PBO (44.6%)*; ADA 160/80 (54.6%) vs PBO (44.6%)* *n=130 em cada grupo / **estatisticamente insignificantes | N/A | 8 sem |
| Feagan et al. 2014 | 464 (RD) 764 (NRD) | GOL | Manut resposta clínica até 54w: GOL 50mg (47.1%) vs PBO (31.4%); $p = 0.010$; GOL 100mg (50.6%) vs PBO (31.4%); $p < 0.001$ Remissão na 30w e 54w: GOL 50mg (23.5%) vs PBO (15.4%); $p = 0.091$; GOL 100mg (28.6%) vs PBO (15.4%); $p = 0.003$ Manut da remissão*: GOL 50mg (36.5%) vs PBO (24.1%); $p = 0.365$; GOL 100mg (40.4%) vs PBO (24.1%); $p = 0.073$ *entre aqueles que estavam em remissão na <i>baseline</i> Remissão livre de CORT na 54w*: GOL 50mg (27.8%) vs PBO (18.4%); $p = 0.299$; GOL 100mg (22.9%) vs PBO (18.4%); $p = 0.464$ *entre aqueles que estavam recebendo CORT na <i>baseline</i> | N/A | 54 sem |
| Rutgeerts et al. 2005 | 364 (ACT1) 364 (ACT2) | IFX | Resposta clínica (8w): ACT-1: IFX 5mg (69.4%) vs PBO (37.2%); $p < 0.001$; IFX 10mg (61.5%) vs PBO (37.2%); $p < 0.001$ ACT-2: IFX 5mg (64.5%) vs PBO (29.3%); $p < 0.001$; IFX 10mg (69.2%) vs PBO (29.3%); $p < 0.001$ Remissão (8w): ACT-1: IFX 5mg (38.8%) vs PBO (14.9%); $p < 0.001$; IFX 10mg (32.0%) vs PBO (14.9%); $p = 0.002$ ACT-2: IFX 5mg (33.9%) vs PBO (5.7%); $p < 0.001$; IFX 10mg (27.5%) vs PBO (5.7%); $p < 0.001$ RCS (8w e 30w): ACT-1: IFX 5mg (48.8%) vs PBO (23.1%); $p < 0.001$; IFX 10mg (45.9%) vs PBO (23.1%); $p < 0.001$ ACT-2: IFX 5mg (41.3%) vs PBO (15.4%); $p < 0.001$; IFX 10mg (53.3%) vs PBO (15.4%); $p < 0.001$ RCS (8w, 30w e 54w): ACT-1 IFX 5mg (38.8%) vs PBO (14.0%); $p < 0.001$; IFX10mg (36.9%) vs PBO (14.0%); $p < 0.001$ RES (8w e 30w): ACT-1: IFX 5mg (23.1%) vs PBO (8.3%); $p = 0.001$; IFX 10mg (26.2%) vs PBO (8.3%); $p < 0.001$ ACT-2: IFX 5mg (14.9%) vs PBO (2.4%); $p < 0.001$; IFX 10mg (22.5%) vs PBO (2.4%); $p < 0.001$ RES (8w, 30w e 54w): ACT-1: IFX 5mg (19.8%) vs. placebo (6.6%); $p = 0.002$; IFX 10mg (20.5%) vs PBO (6.6%); $p = 0.002$ | N/A | 54 sem ACT1 30 sem ACT2 |

N/A: não avaliado; DAI: índice de atividade da doença; IFX: infliximabe; MTP: metilprednisolona; PBO: placebo; PRED: prednisona; UCSS: *ulcerative colitis symptom score*; GOL: golimumabe; w: week; ADA: adalimumabe; RD: randomizado; NRD: não randomizado; da: diferença absoluta; CORT: corticosteróides; RCS: resposta clínica sustentada; RES: remissão sustentada

2. DISCUSSÃO

O caráter crônico, a prevalência predominante em indivíduos jovens, os episódios frequentes de recaídas (mesmo após o alcance da remissão clínica) (20) e o aumento do risco de câncer colorretal (8-10) são alguns dos fatores que ainda tornam o tratamento da retocolite ulcerativa desafiador, principalmente na sua apresentação ativa moderada a grave (88, 89). Adicionalmente, o impacto da doença é relevante e relacionado à redução da QV dos pacientes (90-93), hospitalizações frequentes, cirurgias e suas potenciais complicações, além de impor custos significativos ao sistema de saúde (94-96). Em termos de custos indiretos, as DII, entre elas a RCU, estão relacionadas à perda de produtividade no trabalho. O absenteísmo nestas doenças representa uma média entre 7,2 (37) e 34 dias de afastamento do trabalho por ano (36). Ainda no Brasil, em 5 anos cerca de 9% de todos os pacientes com DII já receberam benefícios previdenciários por afastamento (24).

Além disso, a retocolite grave é uma emergência médica potencialmente letal (97). Os períodos de atividade da doença, chamados de “flares”, exigem agentes terapêuticos que promovam uma rápida e segura resolução das crises, enquanto que a forma grave-moderada é a apresentação clínica mais frequente no diagnóstico desta condição (98-103).

O tratamento da RCU tem como objetivo primário promover a indução e posterior manutenção da remissão clínica de longo prazo (16, 18, 57). Nesse sentido, o tratamento da RCU ativa moderada a grave com medicamentos biológicos (anti-TNF- α , a exemplo do adalimumabe, infliximabe e golimumabe; e antagonistas das moléculas de adesão $\alpha 4$ - β -7, como o vedolizumabe) está cada vez mais consolidado (18, 56). Estes medicamentos já são recomendados por guidelines nacionais e internacionais para os pacientes com doença ativa moderada a grave refratários à terapêutica tradicional (corticosteróides e/ou imunomoduladores), dependentes de medicamentos convencionais ou que possuam intolerância ou contraindicações a estes (19, 39, 56, 61). As terapias anti-TNF melhoram o controle dos sintomas em curto e longo prazo, aumentam as taxas de

resposta e remissão da doença e podem reduzir a inflamação intestinal, hospitalizações e chegam a reduzir em até 58% o risco de cirurgias de colectomia (56).

A presente revisão sistemática identificou 10 ECRs (40-43, 47, 50, 84-87) e 7 meta-análises (44, 45, 48, 49, 82, 83) que sustentam a evidência de que infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe são mais eficazes que placebo ou terapia convencional na indução e manutenção da remissão clínica de curto e longo prazo de pacientes com retocolite ativa moderada a grave. Seis ECRs (43, 47, 50, 84, 86, 87) avaliaram a eficácia e segurança de infliximabe no tratamento de pacientes com RCU ativa moderada a grave, dependentes ou refratários a esteróides (a depender do estudo), demonstrando que infliximabe é superior a placebo ou outro controle em todos os desfechos de eficácia, incluindo indução e remissão clínica de curto e longo prazo. Além disso, foi bem tolerado, apresentando um perfil de segurança similar ao controle.

Semelhantemente ao infliximabe, a eficácia do adalimumabe em promover indução e manutenção da remissão clínica foi investigada por Sandborn et al. (42), o qual concluiu que adalimumabe foi seguro e mais eficaz do que o placebo na indução e manutenção da remissão clínica em pacientes com RCU moderada a grave refratários à terapia convencional com esteroides ou imunossupressores.

ECRs também analisaram o papel do golimumabe na indução da resposta clínica e remissão (40) de pacientes com RCU moderada a grave e na manutenção da resposta clínica (41). Os resultados de ambos os estudos demonstraram superioridade do golimumabe em termos de eficácia para os desfechos propostos e perfil de segurança similar a placebo/controle. Por fim, duas meta-análises (82, 83) estudaram ECRs tendo vedolizumabe como intervenção, concluindo que este é superior a placebo como terapia de indução e manutenção da remissão clínica na retocolite ulcerativa.

Algumas limitações da nossa revisão foram: (1) inclusão de alguns estudos com número amostral pequeno (mesmo estes atendendo aos critérios de elegibilidade), (2) análise combinada, em algumas das meta-análises incluídas, de dois ou mais dos medicamentos estudados nesta

revisão, (3) variações relevantes entre os períodos de seguimento de alguns estudos, incluindo aqueles que utilizaram o mesmo medicamento como intervenção, bem como nas definições do conceito de resposta e remissão clínicas. Em relação ao item (2), ressalta-se que a despeito da ocorrência de análise conjunta de um ou mais agentes em algumas meta-análises, todas só avaliaram estudos com adalimumabe, infliximabe, vedolizumabe e/ou golimumabe e fizeram análises individuais de um ou mais destes agentes comparando-os a placebo/controle.

Nesse contexto, semelhante ao que aconteceu com a Doença de Crohn, a qual teve seus números de internação reduzidos após a introdução dos medicamentos biológicos no Sistema Único de Saúde, os pacientes com Retocolite Ulcerativa, hoje desamparados de novas opções terapêuticas mais eficazes (39), buscam no sistema de saúde suplementar o apoio necessário para alcançarem sucesso no tratamento e uma vida com menos crises.

Além disso, o crescimento da incidência de RCU gera uma expectativa no aumento do número de hospitalizações, taxas de colectomias, câncer colorretal, acarretando no aumento dos custos diretos e indiretos, além do prejuízo à população economicamente ativa e da sociedade em geral.

Com nível de evidência 1 A e grau de recomendação A esta revisão sistemática tem recomendação forte a favor da incorporação dos medicamentos biológicos para tratamento da retocolite moderada a grave, em pacientes refratários, não responsivos ou intolerantes às terapias tradicionais, incluindo corticosteroides e imunomoduladores.

3. CONCLUSÕES

A retocolite ulcerativa é uma doença imunomediada de caráter crônico, progressivo e recidivante, sem cura definitiva e altamente debilitante. Assim, a doença gera impacto tanto para o paciente, com perda de qualidade de vida, aumento de licença médica e desemprego, como para o sistema de saúde, pois está associada a custos muito altos para manejo da doença.

A remissão da RCU, com redução de complicações decorrentes da atividade inflamatória, proporciona um controle efetivo da doença, reduzindo as taxas de hospitalização, manifestações extra-intestinais, taxas de colectomia e suas complicações, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo custos diretos e indiretos.

O tratamento com medicamentos biológicos proporciona rapidez na indução de resposta clínica e manutenção da remissão da doença, sendo recomendado pelas diretrizes de tratamento nacionais e internacionais. Além disso, através de revisão sistemática da literatura, demonstraram segurança e eficácia superior à placebo e tratamento com medicamentos sistêmicos convencionais.

Diante de tudo exposto, sugerimos a incorporação de terapia biológica para RCU com DUT no rol da ANS.

4. REFERÊNCIAS

1. Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB). Consenso sobre Tratamento da Doença Inflamatória Intestinal 2010 [Available from: http://www.gediib.org.br/files/Consensos_gediib_2010.pdf].
2. Blandizzi C, Gionchetti P, Armuzzi A, Caporali R, Chimenti S, Cimaz R, et al. The role of tumour necrosis factor in the pathogenesis of immune-mediated diseases. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2014;27(1 Suppl):1-10.
3. Jean. Frédéric. Colombel, Edouard. Louis, Laurent. Peyrin. Biroulet, William. J. Sandborn, Remo. Panaccione. The Classical Immunosuppression: Overrated or Underused? Deep Remission: A New Concept? 2012 [Available from: https://pdfs.semanticscholar.org/cb54/88f1c06df425f7248fe76d4f01bf65cac45f.pdf?_ga=2.238070464.1501046974.1554928161-1066105657.1554928161].
4. M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clinical medicine insights Gastroenterology*. 2013;6:33-47.
5. Tonutti E, Agostinis P, Bizzaro N. Inflammatory bowel diseases: where we are and where we should go. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2014;52(4):463-5.
6. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(6):649-70.
7. Danese S, Allez M, van Bodegraven AA, Dotan I, Gisbert JP, Hart A, et al. Unmet Medical Needs in Ulcerative Colitis: An Expert Group Consensus. *Digestive Diseases*. 2019;37(4):266-83.
8. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526-35.
9. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut*. 1994;35(11):1590-2.
10. Terzic J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2101-14.e5.
11. Crowley E, Muise A. Inflammatory Bowel Disease: What Very Early Onset Disease Teaches Us. *Gastroenterology clinics of North America*. 2018;47(4):755-72.
12. Gasparini RG. Incidência e Prevalência de Doenças Inflamatórias Intestinais no Estado de São Paulo - Brasil. Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Bases Gerais da Cirurgia. Acessado em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/152905/gasparini_rg_dr_bot.pdf?sequence=3&isAllowed=y.
13. Chouraki V, Savoye G, Dauchet L, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, et al. The changing pattern of Crohn's disease incidence in northern France: a continuing increase in the 10- to 19-year-old age bracket (1988-2007). *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(10):1133-42.
14. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2005;3(1):11-24.
15. Leighton JA, Shen B, Baron TH, Adler DG, Davila R, Egan JV, et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006;63(4):558-65.
16. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(3):501-23; quiz 24.
17. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19:5A-36A.
18. 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. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(7):769-84.

19. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh KL, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *Journal of clinical gastroenterology*. 2016;50(10):803-18.
20. Ghosh S, Shand A, Ferguson A. Ulcerative colitis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7242):1119-23
21. Rogler G, Bernstein CN, Sood A, Goh KL, Yamamoto-Furusho JK, Abbas Z, et al. Role of biological therapy for inflammatory bowel disease in developing countries. *Gut*. 2012;61(5):706-12.
22. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmunity reviews*. 2004;3(5):394-400.
23. 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)*. 2018;390(10114):2769-78.
24. de SBFR, Carvalho ATP, de VCAJ, 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 Health Econ*. 2018;19(3):463-70.
25. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(1):112-24.
26. Sans M, C F. Inflammatory bowel disease. In: Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin E, editors. *Diagnostic criteria in autoimmune diseases*. Totowa, NJ: Humana Press, 2008:329–34).
27. Floyd DN, Langham S, Severac HC, Levesque BG. The economic and quality-of-life burden of Crohn's disease in Europe and the United States, 2000 to 2013: a systematic review. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(2):299-312.
28. Bassi A, Dodd S, Williamson P, Bodger K. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: a single centre retrospective study. *Gut*. 2004;53(10):1471-8.
29. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Porter CQ, Ollendorf DA, Sandler RS, Galanko JA, et al. Direct health care costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in US children and adults. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1907-13.
30. Wan GJ, Kozma CM, Slaton TL, Olson WH, Feagan BG. Inflammatory bowel disease: healthcare costs for patients who are adherent or non-adherent with infliximab therapy. *J Med Econ*. 2014;17(6):384-93.
31. Gibson TB, Ng E, Ozminkowski RJ, Wang S, Burton WN, Goetzel RZ, et al. The direct and indirect cost burden of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2008;50(11):1261-72.
32. Soares C, Viana KP, Santos LL, Brito ADS, Figueiredo D. PSY54 Trends of Hospital Admission for Crohn Disease (CD) in Latin America. *Value in Health*. 2012;15(4):A108.
33. Zand A, van Deen Wk Fau - Inserra EK, Inserra Ek Fau - Hall L, Hall L Fau - Kane E, Kane E Fau - Centeno A, Centeno A Fau - Choi JM, et al. Presenteeism in Inflammatory Bowel Diseases: A Hidden Problem with Significant Economic Impact
34. Bernklev T, Jahnsen J Fau - Henriksen M, Henriksen M Fau - Lygren I, Lygren I Fau - Aadland E, Aadland E Fau - Sauar J, Sauar J Fau - Schulz T, et al. Relationship between sick leave, unemployment, disability, and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. (1078-0998 (Print)).
35. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(4):322-37.
36. Hoivik ML, Moum B, Solberg IC. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study 2013 [Available from: <https://gut.bmj.com/content/62/3/368.info>.
37. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2015;12(12):720-7.
38. van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidder HH, et al. Risk factors of work disability in patients with inflammatory bowel disease--a Dutch nationwide web-based survey: work disability in inflammatory bowel disease
39. Cabriada JL, Vera I, Domenech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP, et al. [Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on the use of anti-tumor necrosis factor drugs in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2013;36(3):127-46.
40. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):85-95; quiz e14-5.

41. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johannis J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):96-109.e1.
42. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65.e1-3.
43. Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A, Fedeli P, Leo D, Mentella MC, et al. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2004;8(5):231-3.
44. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25(1):19-37.
45. Huang X, Lv B, Jin HF, Zhang S. A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor-alpha blockers on ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(8):759-66.
46. Lopez A, Ford AC, Colombel JF, 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. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2015;47(5):356-64.
47. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1805-11.
48. Yang Z, Ye XQ, Zhu YZ, Liu Z, Zou Y, Deng Y, et al. Short-term effect and adverse events of adalimumab versus placebo in inducing remission for moderate-to-severe ulcerative colitis: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(1):86-93.
49. Song YN, Zheng P. Efficacy and safety of tumor necrosis factor-alpha blockers for ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *Journal of food and drug analysis*. 2015;23(1):1-10.
50. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johannis J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England journal of medicine*. 2005;353(23):2462-76.
51. Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, Coffey JC, Heneghan HM, Kirat HT, et al. Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Annals of surgery*. 2013;257(4):679-85.
52. Oresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A, Ferrante M, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(1):4-25.
53. Burns EM, Bottle A, Aylin P, Clark SK, Tekkis PP, Darzi A, et al. Volume analysis of outcome following restorative proctocolectomy. *The British journal of surgery*. 2011;98(3):408-17.
54. 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. *The American journal of gastroenterology*. 2016;111(4):477-91.
55. Lohmuller JL, Pemberton JH, Dozois RR, Ilstrup D, van Heerden J. Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis. *Annals of surgery*. 1990;211(5):622-7; discussion 7-9.
56. NICE. Infliximab, adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy. In: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta329/chapter/1-Guidance>
57. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*. 2015;148(5):1035-58.e3.
58. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;4:Cd000543.
59. Abdalla MI, Herfarth H. Budesonide for the treatment of ulcerative colitis. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2016;17(11):1549-59.
60. Lichtenstein GR. Budesonide Multi-matrix for the Treatment of Patients with Ulcerative Colitis. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(2):358-70.
61. Muglia VF, Prando A. Carcinoma de células renais: classificação histológica e correlação com métodos de imagem. *Radiol Bras*. 2015;48(3):166-74.
62. Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(3):Cd005112.

63. Janssen MRP. Remicade. Bula de produto. 2018 [Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1105252018&pIdAnexo=10456906].
64. Janssen MRP. Simponi. Bula de produto 2013 [Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8460292013&pIdAnexo=1817594].
65. PFS CEAT. HUMIRA. Bula de produto 2015 [Available from: <http://www.saudeireta.com.br/catinc/drugs/bulas/enbre/pfs.pdf>].
66. Takeda CAI. Entyvio. Bula de produto. 2009 [Available from: https://www.takeda.com/siteassets/pt-br/home/what-we-do/produtos/entyvio_1014_0816_vps.pdf].
67. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(23):2462-76.
68. Feagan BG, Sandborn WJ, Lazar A, Thakkar RB, Huang B, Reilly N, et al. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):110-8. e3.
69. Pancione R, Ghosh S, Middleton S, Marquez JR, Khalif I, Flint L, et al. Infliximab, azathioprine, or infliximab+ azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: the UC SUCCESS trial. *Gastroenterology*. 2011;140(5):S-134.
70. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(7):1356-63.
71. Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, Schnitzler F, Noman M, Van Assche G, et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2008;2(3):219-25.
72. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2009;44(4):431-40.
73. Targownik LE, Singh H, Nugent Z, Bernstein CN. The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(8):1228-35.
74. Jeuring SF, Bours PH, Zeegers MP, Ambergen TW, van den Heuvel TR, Romberg-Camps MJ, et al. Disease Outcome of Ulcerative Colitis in an Era of Changing Treatment Strategies: Results from the Dutch Population-Based IBDL Cohort. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(10):837-45.
75. Souza MMd, Belasco AGS, Aguilar-Nascimento JEd. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal do estado de Mato Grosso. *Revista Brasileira de Coloproctologia*. 2008;28:324-8.
76. Moreira AdL. Tratamento Cirúrgico na Retocolite Ulcerativa. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*; v 11, n 4 (2012): Doenças Inflamatórias Intestinais. 2012.
77. Consulta P. Brasil. Consulta pública nº 14 de 31 de julho de 2013 – Atualização do PCDT de Retocolite Ulcerativa. 2013 [Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/04/cp-14-retocolite-ulcerativa-2013.pdf>].
78. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011;60(5):571-607.
79. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114(3).
80. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*. 2009;151(4):264-9, w64.
81. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94.
82. Jin Y, Lin Y, Lin LJ, Zheng CQ. Meta-analysis of the effectiveness and safety of vedolizumab for ulcerative colitis. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(20):6352-60.
83. Mosli MH, MacDonald JK, Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(5):1151-9.
84. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflammatory bowel diseases*. 2001;7(2):83-8.
85. 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*. 2011;60(6):780-7.

86. Ochsenkuhn T, Sackmann M, Goke B. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2004;16(11):1167-71.
87. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kuhbacher T, Ghosh S, Arnott ID, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut*. 2003;52(7):998-1002.
88. Portela F, Magro F, Lago P, Cotter J, Cremers I, de Deus J, et al. Ulcerative colitis in a Southern European country: a national perspective. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(5):822-9.
89. Sjoberg D, Holmstrom T, Larsson M, Nielsen AL, Holmquist L, Ekbom A, et al. Incidence and natural history of ulcerative colitis in the Uppsala Region of Sweden 2005-2009 - results from the IBD cohort of the Uppsala Region (ICURE). *Journal of Crohn's & colitis*. 2013;7(9):e351-7.
90. Alcalá MJ, Casellas F, Fontanet G, Prieto L, Malagelada JR. Shortened questionnaire on quality of life for inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2004;10(4):383-91.
91. Huppertz-Hauss G, Lie Hoivik M, Jelsness-Jorgensen LP, Henriksen M, Hoie O, Jahnsen J, et al. Health-related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease 20 Years After Diagnosis: Results from the IBSEN Study. *Inflammatory bowel diseases*. 2016;22(7):1679-87.
92. Romberg-Camps MJ, Bol Y, Dagnelie PC, Hesselink-van de Kruijs MA, Kester AD, Engels LG, et al. Fatigue and health-related quality of life in inflammatory bowel disease: results from a population-based study in the Netherlands: the IBD-South Limburg cohort. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(12):2137-47.
93. Theede K, Kiszka-Kanowitz M, Nordgaard-Lassen I, Mertz Nielsen A. The Impact of Endoscopic Inflammation and Mucosal Healing on Health-related Quality of Life in Ulcerative Colitis Patients. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(8):625-32.
94. Bodger K, Yen L, Szende A, Sharma G, Chen YJ, McDermott J, et al. Medical resource utilization and associated costs in patients with ulcerative colitis in the UK: a chart review analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2014;26(2):213-21.
95. de Boer AG, Sprangers MA, Bartelsman JF, de Haes HC. Predictors of health care utilization in patients with inflammatory bowel disease: a longitudinal study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1998;10(9):783-9.
96. Sulz MC, Siebert U, Arvandi M, Gothe RM, Wurm J, von Kanel R, et al. Predictors for hospitalization and outpatient visits in patients with inflammatory bowel disease: results from the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2013;25(7):790-7.
97. Sobrado CW, Sobrado LF. MANAGEMENT OF ACUTE SEVERE ULCERATIVE COLITIS: A CLINICAL UPDATE. *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva : ABCD = Brazilian archives of digestive surgery*. 2016;29(3):201-5.
98. Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, Iacob R, Dumitru E, Tantau M, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2004;16(11):1153-9.
99. Ling KL, Ooi CJ, Luman W, Cheong WK, Choen FS, Ng HS. Clinical characteristics of ulcerative colitis in Singapore, a multiracial city-state. *Journal of clinical gastroenterology*. 2002;35(2):144-8.
100. Lok KH, Hung HG, Ng CH, Kwong KC, Yip WM, Lau SF, et al. Epidemiology and clinical characteristics of ulcerative colitis in Chinese population: experience from a single center in Hong Kong. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(3):406-10.
101. Niriella MA, De Silva AP, Dayaratne AH, Ariyasinghe MH, Navarathne MM, Peiris RS, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease in two districts of Sri Lanka: a hospital based survey. *BMC gastroenterology*. 2010;10:32.
102. Nuij VJ, Zelinkova Z, Rijk MC, Beukers R, Ouwendijk RJ, Quispel R, et al. Phenotype of inflammatory bowel disease at diagnosis in the Netherlands: a population-based inception cohort study (the Delta Cohort). *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(10):2215-22.
103. Yazdanbod A, Farzaneh E, Pourfarzi F, Azami A, Mostafazadeh B, Adiban V, et al. Epidemiologic profile and clinical characteristics of ulcerative colitis in northwest of Iran: a 10-year review. *Tropical gastroenterology : official journal of the Digestive Diseases Foundation*. 2010;31(4):308-11.