



---

# **RETOCOLITE ULCERATIVA**

## **TRATAMENTO COM BIOLÓGICOS**

**GRUPO DE ESTUDOS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL DO BRASIL**  
**FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE GASTROENTEROLOGIA**  
**SOCIEDADE BRASILEIRA DE COLOPROCTOLOGIA**

Teixeira FV, Vilela EG, Damiao AOMC, Vieira A, Albuquerque IC, Parente JML, Chebli JMF,  
Ambrogini O, Saad-Hossne R, Miszputen SJ.

**ELABORAÇÃO: 07 DE OUTUBRO DE 2018.**

---

**O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É FORNECER RECOMENDAÇÕES, QUE POSSAM AUXILIAR NA TOMADA DE DECISÃO, FRENTE A PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA, EM RELAÇÃO AO BENEFÍCIO OU DANO DO TRATAMENTO COM BIOLÓGICOS. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, COM OS DESCRITORES DE ACORDO COM O PICO: PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA, I DE INDICADOR BIOLÓGICOS E O DE DESFECHOS BENEFICIO OU DANO. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, FORAM ENCONTRADOS 310 TRABALHOS SENDO UTILIZADOS 22 DESTES PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.**

---

## **INTRODUÇÃO**

---

O tratamento farmacológico da retocolite ulcerativa (RCU) visa reduzir o processo inflamatório e manter a remissão dos sintomas<sup>1,2</sup>. Apesar do progresso terapêutico, as opções de tratamento da RCU ativa de moderada a grave permanecem limitadas, devido ao controle parcial obtido com a terapia convencional (sulfassalazina, aminossalicilatos, glicocorticoides e imunossupressores) em uma substancial proporção de pacientes, e a existência de eventos adversos. Atualmente, os medicamentos de eleição para a abordagem terapêutica destes pacientes são os agentes anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ), infliximabe, adalimumabe, e golimumabe, e mais recentemente, o agente anti-integrina (vedolizumabe), antagonista seletivo desta molécula de adesão no intestino.

---

## RESULTADOS

---

### INDUÇÃO DE REMISSÃO

#### 1.1- Infliximabe

##### 1.1.1 Monoterapia / comboterapia

Alguns estudos compararam o infliximabe associado a azatioprina *versus* infliximabe associado a placebo e azatioprina associado a placebo, e outros, compararam infliximabe com placebo.

Estudos como ACT1 e ACT2 envolvendo pacientes com colite ulcerativa de atividade moderada a grave (Escore de Mayo 6-12) refratários aos corticosteroides isoladamente ou em associação com azatioprina ou 6 mercaptopurina (ACT 1) ou também com 5-aminossalicilatos (ACT 2) foram realizados visando a avaliação da resposta clínica na semana 8. Foram excluídos pacientes com uso prévio de anti-TNF. Esta ocorreu em maior proporção nos pacientes tratados com infliximabe (5 mg / kg IV) se comparados ao grupo placebo (69% vs 37% no ACT 1;  $p < 0,001$ ) e (65% vs 29% no ACT 2;  $p < 0.001$ ). Os pacientes em uso de infliximabe também apresentaram maior taxa de resposta clínica na semana 30 ( $p \leq 0,002$  em ambos os estudos) <sup>3</sup>(A).

Pacientes com colite ulcerativa corticorefratários, foram randomizados para infliximabe (5 mg / kg) IV nas semanas 0 e 2 ou placebo. A taxa de remissão (escore de sintomas da colite ulcerativa menor que 2) foi de 39% no grupo infliximabe e 30% no placebo até a 6ª semana, com uma diferença de 9% entre os grupos que não foi estatisticamente significativa (IC 95% 19 a 34%;  $p = 0,76$ ). Neste período a qualidade de vida relacionada a saúde utilizando IBDQ e EQ-5D não foi significativamente diferente entre os grupos ( $p=0.22$  e  $0.3$ , respectivamente) <sup>4</sup>(A).

No UC-SUCCESS foram randomizados 239 pacientes com colite ulcerativa moderada a grave (Mayo score 6-12), sem terapia prévia com inibidores TNF. Na semana 16 houve uma taxa de remissão clínica livre de corticoide (Mayo score  $\leq 2$ ) maior com a associação de infliximabe com azatioprina (39,7%) comparado a do infliximabe apenas (22,1%;  $p = 0,0170$ ) ou da azatioprina apenas (23,7%;  $p = 0,813$ ). As maiores mudanças, para melhor qualidade de vida no IBDQ e SF-36, desde o início do estudo, foram para a associação infliximabe e azatioprina ( $p < 0,05$  comparado com uso apenas de azatioprina ou apenas de infliximabe) <sup>5</sup>(A).

### 1.1.2 Terapia de resgate

É consenso de que pacientes com diagnóstico de colite aguda grave e fulminante devam ser internados e submetidos a tratamento com altas doses de corticoide endovenoso. Naqueles que não respondem ao tratamento após um período de 48 a 72 horas algum tipo de terapia de resgate deve ser introduzida antes de se indicar um tratamento cirúrgico. Apesar de tratamento intensivo cerca de 50 a 60% são submetidos a tratamento cirúrgico e com colectomia. Os autores concluíram que o infliximabe estaria indicado como terapia de resgate no tratamento de pacientes com colite moderada e grave visando reduzir o número de colectomias<sup>6</sup>(B). Na falha do uso de corticoide endovenoso no controle dos sintomas, pacientes com colite grave foram randomizados a receber infliximabe (N=24) ou placebo (N=21). Os autores observaram a redução significativa no número de colectomias nos pacientes que receberam uma única dose de infliximabe (5mg/ kg de peso) comparados aqueles que receberam placebo (IFX = 29% vs. placebo = 67%), (odds ratio = 4,9; IC95% 1,4-17;  $p = 0,017$ ), em um seguimento de 3 meses <sup>6</sup>(B). Nesse estudo, após a randomização, verificou-se que o grupo de pacientes que tinha diagnóstico prévio de RCU teve maior número de pacientes que receberam infliximabe quando comparado ao grupo de pacientes que manifestavam com a doença pela primeira vez (21 vs 9). Podemos, portanto inferir que a amostra de pacientes com provável dano tecidual maior secundário a doença relacionado ao tempo seu tempo de evolução foi alocada para o grupo infliximabe.

A despeito disso, após análise multivariada, a amostra de pacientes que manifestava a doença pela primeira vez e que conseqüentemente foi alocada com maior número de pacientes para o grupo placebo, também se beneficiou da utilização do infliximabe (OR = 3,6; IC95% 1,0 –13,7). Os resultados da mesma coorte de pacientes foram avaliados 3 anos após de tratamento <sup>7</sup>(B). Cerca de 50% dos tratados com infliximabe não tiveram necessidade de cirurgia e, a maioria deles manteve-se em remissão sem uso de corticoides. Todavia, 76% daqueles recrutados para o grupo placebo foram colectomizados, (p=0,012) <sup>7</sup>(B). Podemos concluir, portanto, que o benefício do tratamento de resgate com infliximabe mantém-se em longo prazo <sup>7</sup>(B).

#### 1.1.2 .1 Infliximabe versus Ciclosporina

Autores compararam os resultados do uso da ciclosporina versus infliximabe como terapia de resgate em pacientes com RCU grave não responsiva a corticoide. Foram incluídos seis estudos retrospectivos (coorte histórico), com um total de 321 pacientes analisados (142 no grupo ciclosporina vs 179 no grupo infliximabe). Não houve diferença entre os grupos na taxa de colectomia aos 3 meses (odds ratio (OR) = 0,86; IC95% 0,31 a 2,41; p = 0,775) e aos 12 meses (OR = 0,60; IC95% 0,19 a 1,89; p = 0,381). Não foi encontrada diferença no número de reações adversas (OR = 0,76; IC95% 0,34 a 1,70; p = 0,508) e nas complicações pós-operatórias (OR = 1,66; IC95% 0,26 a 10,50; p = 0,591) <sup>8</sup>(B).

Em ensaio clínico aberto randomizado controlado (N=115), cujo objetivo foi comparar ciclosporina com infliximabe, não verificada diferença entre as drogas em relação à eficácia na RCU grave sem resposta ao uso de corticoide. A resposta clínica no 7º dia foi de aproximadamente 85% em ambos os grupos (p > 0,50). Não houve diferença também na taxa de colectomia em 3 meses (ciclosporina 18% vs infliximabe 21%, p = 0,66) e no número de eventos adversos graves (p = 0,23) <sup>9</sup>(B).

Outro estudo clínico também aberto comparou a eficácia entre as duas drogas. Pacientes com RCU grave corticorefratários, (N = 83) receberam ciclosporina (n =45) ou infliximabe (n = 38). A ciclosporina aumentou o risco de colectomia em 20% (NNH = 5; IC95% 2 a 2116) em até 3 meses e em 21% (NNH = 5; IC95% 2 a 215) em até 1 ano<sup>10</sup>(B).

## 1.2 Adalimumabe

O estudo ULTRA 1 avaliou a eficácia do adalimumabe (ADA) na indução da remissão até 8 semanas em pacientes com colite ulcerativa moderada a grave que não obtiveram resposta com corticosteroides e/ou imunossuppressores, Foram incluídos 186 pacientes (média de idade= 37 anos) que foram randomizados para uso de adalimumabe (160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2, em seguida, 40 mg a cada duas semanas) versus placebo, por via subcutânea. Outros 390 pacientes foram randomizados, seguindo uma alteração do protocolo, para adalimumabe alta dose (160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2, em seguida, 40 mg a cada duas semanas) versus baixa dose (80 mg na semana 0 e em seguida 40 a cada duas semanas) versus placebo, por via subcutânea. Nenhum paciente neste estudo tinha sido tratado com anti-TNF previamente. Os desfechos avaliados foram:  $\epsilon$  remissão clínica (escore Mayo  $\leq 2$ , sem subescore individual superior a 1 e redução  $\geq 1$  do sangramento retal em 8 semanas) e resposta clínica (redução do escore Mayo  $\geq 3$ , redução  $\geq 30\%$  do valor inicial e redução do subescore de sangramento retal  $\geq 1$  ou subescore de sangramento retal absoluto 0 ou 1). Neste estudo 18,5% dos pacientes do grupo ADA 160 mg dose inicial (p = 0,031 vs. placebo, NNT = 11) e 10% com ADA 80 mg dose inicial (não significativa vs. placebo) entraram em remissão na 8ª semana, em comparação com 9,2% do grupo placebo. A resposta clínica na 8ª semana foi de 54% com ADA 160 mg dose inicial (não significativa vs. placebo) e 51,5% com ADA 80 mg dose inicial (não significativa vs. placebo), em comparação com 44,6% com placebo<sup>11</sup>(A).

Um segundo estudo (ULTRA 2), no qual 40% dos pacientes tinham sido tratados previamente com anti-TNF, mostrou uma taxa de remissão clínica superior nos pacientes tratados com adalimumabe do que naqueles tratados com placebo na semana 8 (16,5% vs. 9,3%;  $p = 0,019$ )<sup>12</sup>(A).

A incidência de eventos adversos foi similar com ADA ou placebo no ULTRA 1 (50,2% vs. 48,4%, respectivamente). O evento adverso mais frequente foi a piora ou *flare-up* da colite ulcerativa (ADA 3,6% vs placebo 4,0). A maioria dos eventos adversos foi de gravidade leve a moderada<sup>11</sup>(A).

Uma metanálise, que inclui ULTRA 1 e ULTRA 2, teve como objetivo verificar as taxas de remissão na 8ª semana de tratamento evidenciou efeito clinicamente relevante favorável ao ADA, com risco relativo (RR) 1,85 (IC95% 1,26 a 2,72);  $I^2 = 0\%$  e NNT = 13 (IC95% 7 a 42). Enquanto 17,2% (65/378) dos pacientes do grupo Adalimumabe estava em remissão, esta taxa para o grupo Placebo foi de 9,3% (35/376)<sup>13</sup>(A).

Outro ensaio clínico, duplo-cego, avaliou o uso do ADA na terapia de indução e manutenção de 273 pacientes com colite ulcerativa moderada a grave não responsivos a corticosteroides e/ou imunossuppressores, sem uso prévio de anti-TNF<sup>17</sup>. Os pacientes foram randomizados para receber ADA 160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2, em seguida, 40 mg a cada duas semanas, ou 80 mg na semana 0 e em seguida 40 a cada duas semanas, ou placebo, por via subcutânea. Até a 8ª semana não houve diferença com significativa na taxa de remissão, porém, mais pacientes tratados com ADA 160 mg dose inicial tiveram resposta clínica se comparados ao grupo com placebo (50% versus 35%;  $p = 0,044$ )<sup>14</sup>(A).

### 1.3 Golimumabe

O ensaio clínico PURSUIT-SC avaliou a eficácia do golimumabe no período de indução da remissão da colite ulcerativa moderada a grave<sup>15</sup>(A).

O PURSUIT-SC foi um ensaio clínico integrado que incluiu um estudo de determinação da dose e um estudo de confirmação da dose, duplo-cegos, que avaliou a terapia com golimumabe subcutâneo em pacientes sem terapia prévia com anti-TNF- $\alpha$ , portadores de colite ulcerativa moderada a grave (Mayo score 6-12 e subescore endoscópico  $\geq 2$  pontos), que não responderam à terapia convencional. No estudo de confirmação da dose, as taxas de resposta clínica na semana 6 foram 51% entre os pacientes tratados com golimumabe 200 mg, seguido de golimumabe 100 mg, e 30,3% naqueles do grupo placebo, uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). O golimumabe também foi associado a uma taxa significativamente maior de remissão do que o placebo (17,8% comparado com 6,4%;  $p < 0,0001$ )<sup>15</sup>(A).

### 1.4 Vedolizumabe

Em 4 ensaios clínicos randomizados (ECRs), foi demonstrado que o vedolizumabe é eficaz na indução da remissão em adultos com RCU<sup>19</sup>. A taxa de indução de remissão clínica com vedolizumabe em 4 a 6 semanas (77%), observada em 606 adultos com RCU apresentou falha inferior a do grupo placebo (92%); RR = 0,86 (IC95% 0,8 a 0,91); NNT = 6 a 12;  $I^2 = 0\%$ . O vedolizumabe também mostrou menor taxa de falha na resposta clínica (48%) em 6 semanas, na análise de 3 ECRs (N= 601 adultos), quando comparado ao grupo com placebo (72%) RR = 0,68 (IC95% 0,59 a 0,78); NNT = 4 a 7;  $I^2 = 0\%$ . A recidiva clínica em 52 semanas foi de 56,7% no grupo de vedolizumabe comparado com 84,1% do grupo placebo ( $p < 0,0001$ , NNT = 4), em 1 ECR (N=373 adultos). Não houve diferença com significância estatística para eventos adversos (qualquer ou grave) entre os grupos<sup>16</sup>(A).

A terapia de indução de remissão com vedolizumabe (na dose de 300 mg) foi comparada com placebo por via endovenosa na 6 em 374 pacientes com colite ulcerativa ativa na coorte 1 do estudo GEMINI 1<sup>20</sup>. A taxa de resposta foi de 47,1% no grupo Vedolizumabe versus 25,5% no grupo placebo ( $p < 0,001$ ). A remissão clínica ocorreu em 16,9% no grupo vedolizumabe e em 5,4% no grupo placebo ( $p = 0,001$ ). Nesta coorte, 42,2% dos pacientes eram experimentados de anti-TNF <sup>17</sup>(A).

### RECOMENDAÇÕES

**Na indução de remissão, todos os agentes biológicos (adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe) apresentam resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa superior ao placebo. (A) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE ALTA**

**A comboterapia com Infliximabe associado a Azatioprina em pacientes com RCU de atividade moderada a grave, sem uso prévio de anti-TNF, é mais eficaz que a monoterapia com infliximabe na taxa de indução de remissão (B) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA**

**Como terapia de resgate, a Ciclosporina e o infliximabe podem ser usados em pacientes com RCU grave não respondedores ao corticoide. (B) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA**

**O Infliximabe utilizado como terapia de resgate em pacientes com colite aguda grave ou fulminante é eficaz em curto (3 meses) e longo prazo (3 anos) na redução da necessidade de colectomia. (B) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA**

**O infliximabe e o golimumabe foram comparáveis em termos de eficácia na indução da remissão. (B) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA**

## MANUTENÇÃO DE REMISSÃO

### 2.1 Infliximabe

Naqueles pacientes que respondem ao tratamento de indução da remissão, o infliximabe deve ser utilizado na manutenção da remissão. No ACT 1, a resposta clínica até a semana 54 ocorreu em 46% dos pacientes que receberam infliximabe 5 mg / kg IV comparado a 20% no grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Houve melhora na qualidade de vida significativa com o uso do infliximabe quando comparado com placebo. Não houve diferença na proporção de pacientes com eventos adversos entre os grupos infliximabe e placebo, entretanto, mais eventos adversos ocorreram entre os pacientes com infliximabe do estudo ACT 1 do que entre aqueles do ACT 2 (87,6% comparado com 81,8%). O evento adverso mais comum no ACT 1 foi o agravamento da colite ulcerativa (infliximabe 19,0% vs placebo 33,1%), enquanto que no ACT 2 foi a cefaleia (infliximabe 15,7% vs placebo 14,6%). Houve mais eventos adversos graves no grupo placebo de ambos ECRs (ACT 1 infliximabe 21,5% vs placebo 25,6%; ACT 2 infliximabe 10,7% vs placebo 19,5%). Um número maior de pacientes interrompeu o tratamento por evento adverso no grupo placebo em ambos ECRs <sup>3</sup>(A). A longo prazo, o estudo ACT-1 e ACT-2 *Extension* incluiu 229 dos 489 pacientes tratados nos estudos ACT-1 e ACT-2 e estes pacientes foram acompanhados por um período de até três anos com tempo médio de seguimento de 113 semanas. Dezesesseis pacientes (7%) tiveram a dose de infliximabe otimizada para 10mg/kg a cada 8 semanas. Dos 229 pacientes, 70 (30.6%) pacientes interromperam uso do infliximabe: 24 (10.5%) devido a efeitos adversos, 11 (4.8%) por perda de eficácia, 1 (0.4%) necessitou de colectomia e 34 (14.8%) por outras razões que incluía retirada do consentimento informado, perda de seguimento não aderência do paciente. Na semana 104, 67,9% (108 dos 159) dos pacientes que ainda estavam em acompanhamento apresentavam-se sem sinais de atividade da doença<sup>18</sup>(B).

## 2.2 Adalimumabe

O estudo ULTRA 2, no qual 40% dos pacientes tinham sido tratados previamente com anti-TNF, mostrou uma taxa de remissão clínica superior nos pacientes tratados com adalimumabe do que naqueles tratados com placebo na semana 52 (17,3% vs. 8,5%;  $p = 0,004$ ). Esta diferença também foi favorável ao ADA, até um ano, entre os pacientes sem terapia prévia com anti-TNF (22% vs. 12,4%;  $p = 0,029$ ; NNT = 11) e com terapia anti-TNF prévia (10,2% vs. 3%;  $p = 0,039$ ; NNT = 14). Dos pacientes que estavam em remissão na semana 8, 8,5% do grupo ADA e 4,1% do placebo permaneceram em remissão na semana 52 ( $p = 0,047$ )<sup>12</sup>(A).

A incidência de eventos adversos foi similar com ADA ou placebo no ULTRA 2 (82,9% vs. 83,8). O evento adverso mais frequente foi a piora ou *flare-up* da colite ulcerativa (ADA 22,6% vs placebo 29,2%). A maioria dos eventos adversos foi de gravidade leve a moderada. Um maior número de pacientes do grupo placebo interrompeu o tratamento devido a um evento adverso (13,1%) do que os pacientes randomizados para o grupo ADA (8,9%)<sup>11,12</sup>(A).

No estudo de Suzuki et al que avaliou o uso do ADA na terapia de indução e manutenção de 273 pacientes com colite ulcerativa moderada a grave não responsivos a corticosteroides e/ou imunossuppressores, sem uso prévio de anti-TNF, na 52ª semana mais pacientes em terapia de manutenção com ADA, comparado com placebo, tiveram resposta clínica (31% versus 18%;  $p = 0,021$ ) e remissão (23% versus 7%;  $p = 0,001$ ). Não houve diferença no número de eventos adversos graves entre os grupos<sup>14</sup>(A).

A longo prazo, uma extensão do estudo ULTRA 1 e 2 avaliou a eficácia do uso do adalimumabe até o quarto ano de acompanhamento. A partir da semana 52, 600 dos 1094 pacientes incluídos no ULTRA 1 ou 2 receberam adalimumabe 40mg a cada 2 semanas ou necessitaram do reajuste de dose para 40mg semanalmente (141 pacientes). Foi realizada análise *intention to treat*. Deste total, 199 ainda estavam em acompanhamento ao final de 4 anos. A taxa de remissão

baseada no escore de Mayo parcial (sem o critério endoscópico), a remissão pelo escore IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), a cicatrização de mucosa e a descontinuação do corticoide na semana 208 foi de 24,7%, 26,3%, 27,7% e 59,2%, respectivamente. Considerando apenas a população de pacientes que passou a ser acompanhada no período denominado de ULTRA 3 (a partir da semana 52), a remissão pelo escore parcial de Mayo foi de 63,6% e a cicatrização de mucosa foi de 59,9% (*non responder imputation*)<sup>19</sup>(B).

### 2.3 Golimumabe

No ensaio clínico PURSUIT-M, que teve como objetivo avaliar a eficácia do golimumabe na manutenção da remissão, os pacientes cuja doença tinha respondido à terapia de indução em dois ensaios prévios (incluindo PURSUIT-SC) foram randomizados para golimumabe sc 50 mg, golimumabe sc 100 mg ou placebo. A resposta clínica foi mantida durante 54 semanas em 47,0% no grupo golimumabe 50 mg, 49,7% no grupo 100 mg e 31,2% no placebo ( $p = 0,010$  e  $p < 0,001$ , respectivamente)<sup>20</sup>(A). A proporção de pacientes que estavam em remissão em ambas as semanas 30 e 54 foi maior no grupo golimumabe 100 mg (27,8%) e no golimumabe 50 mg (23,2%) do que no grupo placebo (15,6%;  $p = 0,004$  e  $p = 0,122$ , respectivamente), embora a diferença entre golimumabe 50 mg e placebo não tenha sido estatisticamente significativa. O número de eventos adversos foi similar nos grupos 50 mg e 100 mg. No entanto, entre os pacientes com golimumabe 50 mg, 8,4% tiveram um evento adverso grave e 5,2% interromperam o tratamento devido a um evento adverso, em comparação com 14,3% e 9,1%, respectivamente, no grupo de pacientes que utilizaram a dose de 100 mg. A principal causa de interrupção de tratamento, contudo, foi piora clínica da doença<sup>20</sup>(A).

## 2.4 Vedolizumabe

Metanálise que incluiu 4 ensaios clínicos randomizados (ECRs), e avaliou a eficácia do vedolizumabe na indução da remissão nas semanas 4 e 6, também avaliou sua eficácia ano final do primeiro ano. A recidiva clínica em 52 semanas foi de 56,7% no grupo de vedolizumabe comparado com 84,1% do grupo placebo ( $p < 0,0001$ , NNT = 4), em 1 ECR (N=373 adultos). Não houve diferença com significância estatística para eventos adversos (qualquer ou grave) entre os grupos<sup>16</sup>(A).

O estudo GEMINI 1, mencionado anteriormente, também incluiu uma coorte 2, na qual participaram 521 pacientes e avaliou vedolizumabe *open-label*. Os pacientes da coorte 1 e da coorte 2 que apresentaram resposta clínica ao vedolizumabe na semana 6 ( $n = 373$ ), foram randomizados para receber vedolizumabe 300 mg (uma vez a cada 8 semanas *versus* 4 semanas) EV ou placebo, por até 52 semanas. Apenas 56% completaram o tratamento e todos foram incluídos na análise por intenção de tratamento (ITT). Houve remissão clínica na 52ª semana em 41,8% com vedolizumabe 8 / 8 semanas ( $p < 0,001$  vs. placebo, NNT = 4); 44,8% com vedolizumabe 4 / 4 semanas ( $p < 0,001$  vs. placebo, NNT = 4) e 15,9% com placebo. A resposta clínica continuou até a semana 52 em 56% com vedolizumabe 8 / 8 semanas ( $p < 0,001$  vs. placebo, NNT = 3); 52% com vedolizumabe 4 / 4 semanas ( $p < 0,001$  vs. placebo, NNT = 4) e em 23,8% com placebo. O vedolizumabe 8 / 8 ou 4 / 4 semanas esteve associado com aumento na cicatrização mucosa ( $p < 0,001$  para ambas as comparações com placebo). Não houve diferença significativa comparando as duas terapias agrupadas de vedolizumabe com o grupo placebo<sup>17</sup>(A).

### 3. Golimumabe versus infliximabe versus adalimumabe versus vedolizumabe

Por falta de estudos comparativos diretos entre os vários agentes biológicos no tratamento da colite ulcerativa com atividade moderada a grave, uma meta-análise comparou indiretamente esses agentes (meta-análise em rede). Foram incluídos cinco ECRs que avaliam a eficácia do golimumabe (1 ECR), infliximabe (2 ECRs) e adalimumabe (2 ECRs), no tratamento da RCU ativa de moderada a grave de pacientes adultos sem uso prévio de terapia anti-TNF. Os desfechos avaliados incluíram a resposta clínica, remissão clínica, cicatrização da mucosa após terapia de indução (6-8 semanas), terapia de manutenção (1 ano), bem como a resposta clínica e remissão sustentada (indução com a manutenção)<sup>21</sup>(B).

Para terapia de indução não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre golimumabe e adalimumabe ou entre golimumabe e infliximabe. O uso de infliximabe foi estatisticamente superior ao uso de adalimumabe na indução para todos os desfechos considerados. Na manutenção de remissão, o golimumabe e o infliximabe apresentaram eficácia semelhante para alcançar tanto a remissão clínica como a remissão clínica sustentada, enquanto o adalimumabe não foi significativamente superior ao placebo na remissão clínica sustentada<sup>21</sup>(B).

O golimumabe e o infliximabe também apresentaram eficácia semelhante para alcançar a manutenção, a resposta clínica, resposta clínica sustentada e a cicatrização da mucosa. O golimumabe na dose de 50 mg e 100 mg foi estatisticamente superior ao adalimumabe para resposta clínica e resposta clínica sustentada e o golimumabe 100 mg foi também superior ao adalimumabe na cicatrização da mucosa. Portanto, esta meta-análise em rede (evidência indireta) sugere que o infliximabe foi estatisticamente superior ao adalimumabe na indução, e que o golimumabe foi estatisticamente superior ao adalimumabe para desfechos sustentados. O infliximabe e o golimumabe foram comparáveis em termos de eficácia<sup>21</sup>(B).

Outra meta-análise em rede com 7 ECRs, com pacientes apresentando as mesmas características da meta-análise anterior e incluindo um ECR comparando vedolizumabe com placebo, mostrou que todos os agentes biológicos (adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe) apresentaram mais resposta clínica, remissão clínica e cicatrização mucosa do que o placebo na terapia de indução. Foi sugerido também que o infliximabe foi mais eficaz que o adalimumabe na indução da resposta clínica (OR = 2,36; IC95% 1,22 a 4,63) e na cicatrização da mucosa (OR = 2,02; IC95% 1,133 a 3,59). Não houve outras comparações indiretas com significância estatística<sup>22</sup>(B).

### RECOMENDAÇÕES

**Na manutenção de remissão, o golimumabe e o infliximabe apresentaram eficácia semelhante na taxa de remissão clínica e remissão clínica sustentada, e cicatrização da mucosa. (B) EVIDÊNCIA DE QUALIDADE MODERADA**

---

## REFERÊNCIAS

---

1. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis* 2008; 2(1):24-62. [PMID: 21172195]
2. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(3):501-23. [PMID: 20068560]
3. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005 8; 353(23):2462-76. [PMID: 16339095]
4. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kühbacher 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. [PMID: 12801957]
5. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146(2):392-400.e3. [PMID: 24512909]
6. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö 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. [PMID: 15940615]
7. Gustavsson A, Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis - 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(8):984-9. [PMID: 20937043]
8. Chang KH, Burke JP, Coffey JC. Infliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28(3):287-93. [PMID: 23114475]
9. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012 1; 380(9857): 1909-15. [PMID: 23063316]
10. Croft A, Walsh A, Doecke J, Cooley R, Howlett M, Radford-Smith G. Outcomes of salvage therapy for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: ciclosporin vs. infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(3):294-302. [PMID: 23786158]
11. 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. [PMID: 21209123]
12. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142(2):257-65.e1-3. [PMID: 22062358]
13. 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. *Int J Clin Exp Med* 2015 15;8(1):86-93. [PMID: 25784977]
14. Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2014; 49(2):283-94. [PMID: 24363029]
15. 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. [PMID: 23735746]
16. 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. *Inflamm Bowel Dis* 2015 3. [PMID: 25844963]

17. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013 22; 369(8):699-710. [PMID: 23964932]
18. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Long term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and ACT-2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:201-211.
19. Colombel JF, Sandborn WJ, Gosh S, Wolf DC, Panaccione R et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA and *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1771-1780.
20. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146(1):96-109.e1. [PMID: 23770005]
21. Thorlund K, Druyts E, Toor K, Mills EJ. Comparative efficacy of golimumab, infliximab, and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta-analysis accounting for differences in trial designs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9(5):693-700. [PMID: 25763862]
22. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, Bonovas S. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014 20; 160(10):704-11. [PMID: 24842416]
23. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
24. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
25. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: [http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old\\_levels.htm](http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm).
26. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

---

## ANEXO I

---

### 1. Dúvida Clínica

Os biológicos são eficazes e efetivos no tratamento da retocolite ulcerativa?

### 2. Pergunta Estruturada

P: Retocolite ulcerativa
I: Biológicos
C: --
O: benefício ou dano

**Tabela 1** – Componentes do PICO

### 3. Estratégia de Busca de Evidência

#1 - (((Inflammatory Bowel Diseases) OR (Colitis, Ulcerative)) NOT (Crohn Disease))

#2 - (Antibodies, Monoclonal OR Antibodies, Monoclonal, Humanized OR Tumor Necrosis Factor-alpha OR anti-TNF OR Infliximab OR Adalimumab OR Golimumab OR Vedolizumab OR Integrins)

#3 - Random\*

(((Inflammatory Bowel Diseases) OR (Colitis, Ulcerative)) NOT (Crohn Disease)) AND (Antibodies, Monoclonal OR Antibodies, Monoclonal, Humanized OR Tumor Necrosis Factor-alpha OR anti-TNF OR Infliximab OR Adalimumab OR Golimumab OR Vedolizumab OR Integrins) AND Random\*

#### 4. Trabalhos Recuperados

A obtenção da evidência a ser utilizada seguiu as etapas de: elaboração da questão clínica, estruturação da pergunta, busca da evidência, avaliação crítica e seleção da evidência, exposição dos resultados e recomendações.

As bases de informação científica consultadas foram Medline via Pubmed. Busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados, foi realizada.

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
<b>Primária</b>	
PubMed-Medline	<b>310</b>

**Tabela 2** – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica.

#### 5. Critérios de inclusão dos trabalhos selecionados

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida por dois pesquisadores com habilidade na elaboração de revisões sistematizadas, de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, e descritos, nos componentes do PICO, separando-se, por fim, os trabalhos com potencial relevância.

##### 5.1 Segundo os desenhos de estudo

Revisões narrativas, relatos de casos, séries de casos, trabalhos com apresentação de resultados preliminares foram, a princípio, excluídos da seleção. Revisões sistemáticas e meta-análises foram utilizadas com o princípio de recuperação de referências que porventura haviam sido perdidas em primeiro momento a partir da estratégia de busca inicial. Foram incluídas revisões sistemáticas com meta-análise e ensaios clínicos controlados randomizados (ECRs) e/ou estudos comparativos observacionais. A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (scores) discriminatórios JADAD<sup>23</sup> para os ECRs.

## 5.2 Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

## 5.3 Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

## 6. Método de avaliação crítica

Quando, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (**Tabela 3**). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD<sup>23</sup>, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE<sup>33</sup> (evidência forte ou moderada) (**tabela 4**).

Quando a evidência selecionada foi definida como estudo comparativo (coortes observacionais ou ensaio clínico não randômico), esta era submetida a um *Check-list* apropriado de avaliação crítica (**Tabela 5**), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE<sup>24</sup> considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

<b>Dados do estudo</b> Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	<b>Cálculo da amostra</b> Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
<b>Seleção dos pacientes</b> Critérios de inclusão e exclusão	<b>Pacientes</b> Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
<b>Randomização</b> Descrição e alocação vendada	<b>Seguimento dos pacientes</b> Tempo, perdas, migração
<b>Protocolo de tratamento</b> Intervenção, controle e cegamento	<b>Análise</b> Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
<b>Desfechos considerados</b> Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	<b>Resultado</b> Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

**Tabela 3** - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

<b>GRADE Working Group – GRAUS DE EVIDÊNCIA</b>		
<b>QUALIDADE</b>	<b>RACIONAL</b>	<b>RISCO DE VIESES</b>
<b>ALTA</b>	<b>ESTUDOS FUTUROS DIFICILMENTE MODIFICARÃO A CONFIANÇA OBTIDA NA ESTIMATIVA DE EFEITO</b>	<b>BAIXO</b>
<b>MODERADA</b>	<b>ESTUDOS FUTUROS PROVAVELMENTE TERÃO IMPACTO NA CONFIANÇA OBTIDA DE ESTIMATIVA DO EFEITO, E PROVAVELMENTE MODIFICARÃO ESSA ESTIMATIVA</b>	<b>MODERADO</b>
<b>BAIXA</b>	<b>ESTUDOS FUTUROS MUITO PROVAVELMENTE TERÃO IMPORTANTE IMPACTO NA CONFIANÇA OBTIDA DE ESTIMATIVA DO EFEITO, E PROVAVELMENTE MODIFICARÃO ESSA ESTIMATIVA</b>	<b>ALTO</b>
<b>MUITO BAIXA</b>	<b>HÁ INCERTEZA SOBRE A ESTIMATIVA DE EFEITO</b>	<b>MUITO ALTO</b>

**Tabela 04 – Critério de classificação de acordo com o Grade**

<b>Representatividade dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos)</b>	<b>Definição da exposição (máx. 1 ponto)</b>	<b>Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (máx. 1 ponto)</b>	<b>Comparabilidade na base do desenho ou da análise (máx. 2 pontos)</b>	<b>Avaliação do desfecho (máx. 1 ponto)</b>	<b>Tempo apropriado de seguimento (máx. 2 pontos)</b>	<b>Score e nível da evidência</b>
---	--	---	---	---	---	-----------------------------------

**Tabela 5 - Roteiro de avaliação crítica de estudos coortes**

## 7. Exposição dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (**tabela 6**).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

**Tabela 6** - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

## **8. Recomendações**

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

O grau de recomendação a ser utilizado advém diretamente da força disponível dos estudos incluídos segundo Oxford<sup>25</sup>, e da utilização do sistema GRADE<sup>26</sup>.

## **9. Conflito de interesse**

Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos participantes da elaboração desta diretriz.

## **10. Declaração final**

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES