



DOENÇA DE CROHN
TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

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

Zaltman C, Amarante H, Brenner MM, Costa MHM, Flores C, Leal R F, Santana G, Zeroncio M.

ELABORAÇÃO: 28 DE NOVEMBRO DE 2017.

A DOENÇA DE CROHN (DC) SE CARACTERIZA PRIMARIAMENTE POR INFLAMAÇÃO CRÔNICA DO TRATO GASTROINTESTINAL COM ETIOLOGIA AINDA NÃO TOTALMENTE ESCLARECIDA. OS ANTICORPOS TÊM SIDO CONSIDERADOS MEDICAMENTOS EFICAZES NA INDUÇÃO E MANUTENÇÃO DA REMISSÃO NA DC. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É FORNECER RECOMENDAÇÕES, QUE POSSAM AUXILIAR NA TOMADA DE DECISÃO, FRENTE A PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN, EM RELAÇÃO AO PAPEL TERAPÊUTICO DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, COM OS DESCRITORES DE ACORDO COM O PICO^{1,2}: DOENÇA DE CROHN, MONOCLONAIS ANTI-TNFA, INFliximabe (IFX), ADALIMUMABE (ADA), CERTOLIZUMABE (CZP), ANTICORPOS ANTI-INTEGRINA (VEDOLIZUMABE), USTEQUINUMABE (UTQ), BENEFÍCIO, DANO. FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE, FORAM ENCONTRADOS 575 ESTUDOS , SENDO QUE 45 FORAM SELECIONADOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) se caracteriza primariamente por inflamação crônica do trato gastrointestinal com etiologia ainda não totalmente esclarecida. Entretanto, novos conhecimentos sobre o sistema imunológico da mucosa intestinal, sobretudo os dependentes de alterações genéticas e relacionados a atividade pró-inflamatória do TNF- α no mecanismo das lesões teciduais, propiciaram o desenvolvimento de anticorpos monoclonais anti-TNF α . Os anticorpos monoclonais anti-TNF α , tais como infliximabe (IFX), adalimumabe (ADA) e certolizumabe (CZP), têm sido considerados medicamentos eficazes na indução e manutenção da remissão na DC. Outra classe de fármacos biológicos conhecidos como anticorpos anti-integrina (vedolizumabe) foi introduzida na prática clínica. O vedolizumabe é um inibidor da integrina $\alpha 4\beta 7$ e bloqueia a migração de leucócitos através do endotélio intestinal. O ustequinumabe (UTQ) é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra a subunidade p40 comum da interleucina (IL) -12 e IL-23, duas importantes citocinas pró-inflamatórias na fisiopatologia da DC.

RESULTADOS

TERAPIA BIOLÓGICA ANTI-TNF- α

Infliximabe

O IFX é um anti-TNF- α , composto pela junção das regiões variáveis de ligação do anticorpo monoclonal murino específico para o fator de necrose tumoral humano (A2) com as regiões constantes da imunoglobulina humana IgG1.

- **Indução da remissão**

O primeiro estudo (multicêntrico, duplo cego) publicado com IFX em pacientes (N = 108) com DC moderada a grave, refratários a 5-ASA e esteróides, foi feito em 1997, mostrando que a droga foi eficaz quando comparada ao placebo, em infusão única na dose de 5mg, 10mg ou 20mg/kg, sem diferença de resultados entre essas doses. Comparando IFX com placebo, até quatro semanas, a taxa de resposta clínica foi de 64% em pacientes tratados com 5-20 mg/kg de IFX vs. 17% [NNT = 1,6]) e a remissão foi de 33 vs. 4% (NNT = 4), respectivamente. As taxas de efeitos adversos (EAs) foram semelhantes nos grupos³(**B**).

Em 1999, autores demonstraram que infusões de IFX (5mg/kg [n = 31] e 10mg/kg [n = 32]) nas semanas 0, 2 e 6 foram superiores ao placebo (n = 31) no fechamento de fístulas (abdominal ou perianal), em um seguimento de 18 semanas. O número de pacientes com redução $\geq 50\%$ do número de fístulas com drenagem ativa foi de 62% no grupo IFX (5-10mg/kg) versus 26% no placebo (NNT=3). A cura aparente foi seguida pela formação de abscessos em 11% dos pacientes tratados com IFX, devido à oclusão do orifício fistuloso no plano cutâneo, com manutenção da sua abertura no trato gastrointestinal. Os EAs mais comuns com o IFX foram cefaleia, abscesso, infecção do trato respiratório superior e fadiga⁴(B).

- **Manutenção da remissão**

Um dos principais estudos utilizando o IFX como droga eficaz na manutenção da remissão foi o ensaio clínico randomizado (ECR) ACCENT I (*A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regimen in Patients with Fistulizing Crohn's Disease*), multicêntrico e duplo cego que incluiu 573 pacientes com DC luminal (CDAI entre 220 a 400) os quais receberam IFX (5,0 mg/Kg IV), sendo avaliados quanto à resposta ao final de duas semanas. Nesta fase, 58% dos pacientes responderam a essa primeira dose com redução de 70 pontos no CDAI a partir do valor basal e redução de pelo menos 25% na pontuação total. Os pacientes que apresentaram resposta ao IFX foram randomizados em três grupos: **grupo I** - infusões intravenosas de placebo nas semanas 2 e 6 e a cada oito semanas até a 46ª semana; **grupo II**: 5,0 mg/kg de IFX com estes mesmos intervalos e **grupo III**: 5,0 mg/kg de IFX nas semanas 2 e 6 seguido de 10 mg/kg a cada oito semanas até o final do seguimento⁵(B). Na 30ª semana, 39% dos pacientes do grupo II encontravam-se em remissão clínica com CDAI inferior a 150; 45% no grupo III e 21% do grupo I, sendo esta diferença significativa (RRA=0,18 com IC95%: 0,05 a 0,297 e NNT=5 comparando-se o grupo I e II e RRA=0,23 com IC95%: 0,106 a 0,354 e NNT=4 comparando-se o grupo I e III, respectivamente). Após a semana 54, 40% do grupo IFX atingiram remissão clínica com retirada do corticoide contra 15% do grupo placebo, sem diferenças significativas entre as duas doses de 5 ou 10mg/kg.

A incidência de infecções graves foi semelhante em todos os grupos de tratamento⁶(B).

Objetivando analisar o comportamento do IFX na DC fistulizante, um estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo (ACCENT II, 2004) avaliou a eficácia da terapia de manutenção de IFX em 306 pacientes adultos com DC e uma ou mais fístulas, com drenagem ativa, abdominais ou perianais, de pelo menos três meses de duração. Os pacientes receberam IFX 5 mg/kg por via intravenosa nas semanas 0, 2 e 6.

Um total de 195 pacientes que tiveram uma resposta nas semanas 10 e 14, assim como 87 pacientes que não tiveram resposta foram então randomizados para receber placebo ou IFX 5 mg/kg IV a cada oito semanas (nas semanas 14, 22, 30, 38 e 46) sendo então seguidos até a semana 54. Entre os respondedores, o tempo de perda de resposta foi significativamente maior para pacientes que receberam terapia de manutenção de IFX do que para aqueles que receberam manutenção com placebo (mais de 40 semanas versus 14 semanas, $p < 0,001$); 42% versus 62% perderam a resposta (NNT = 5). Entre os não respondedores na comparação IFX vs. placebo 21% e 16% tiveram subsequente resposta, respectivamente, porém sem significância estatística ($p = 0,6$). O IFX não reduziu o risco de novos abscessos relacionados à fístula em 54 semanas (RRA = 5,1%; IC95% -0,32 a 0,13, NNT = NS). Deve-se salientar que neste estudo foram misturados pacientes com fístulas abdominais e perianais, comprometendo a análise dos resultados. Os pacientes do grupo de manutenção com IFX foram mais que duas vezes propensos a ter anticorpos antinucleares e quase quatro vezes a ter anticorpos contra o DNA de cadeia dupla do que os pacientes da manutenção com placebo. Não houve diferença no número de pacientes com efeitos adversos entre os dois grupos (NNT = NS)⁷(B).

- **Infliximabe em terapia combinada**

No ECR *SONIC study*, duplo cego, foi avaliada a eficácia da monoterapia com IFX, da monoterapia com azatioprina (AZA) e das duas drogas combinadas, em 508 pacientes adultos com DC moderada a grave e que não foram expostos à terapia imunossupressora ou biológica prévia. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber uma infusão intravenosa de IFX 5 mg / kg nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada 8 semanas mais as cápsulas orais diárias de placebo; AZA oral 2,5 mg / kg / dia, mais uma infusão de placebo; ou terapia combinada com os dois fármacos. Os pacientes receberam medicação de estudo até a 30ª semana e poderiam continuar, em uma extensão cega, até a 50ª semana. A terapia combinada (IFX com AZA) foi superior à monoterapia com IFX para a indução de remissão livre de corticosteroides na 26ª semana (57% vs. 45%, respectivamente; $p < 0,05$; NNT = 4 a 55). A monoterapia com a AZA foi a terapia menos efetiva (remissão livre de corticosteroides de 30% na 26ª semana, $p < 0,01$ vs. ambos regimes baseados em IFX). A cicatrização da mucosa (definida como o desaparecimento de úlceras) foi maior no grupo de tratamento combinado (AZA com IFX) em comparação com os outros dois grupos. Houve infecções graves em 3,9% dos pacientes no grupo terapia combinada, 4,9% no grupo ilFX e 5,6% no grupo AZA (não há significância estatística para nenhuma das comparações, NNT = NS)^{8,9}(A).

Uma meta-análise em rede confirma que o IFX ou a combinação de IFX e AZA são mais eficazes do que o placebo na indução da remissão na DC, em pacientes adultos¹⁰(A).

Em outro estudo, 113 pacientes adultos com DC moderada a grave (CDAI entre 220 e 400), dependentes de corticosteroide (recidiva luminal com redução de corticoide por pelo menos duas vezes), foram randomizados para IFX 5 mg / kg ou placebo, com infusão nas semanas 0, 2 e 6. Todos os pacientes receberam AZA 2-3 mg / kg / dia ou 6 mercaptopurina (6-MP) 1-1,5 mg / kg / dia. O sucesso clínico (remissão, sem a utilização de corticosteroides) foi definido como CDAI <150 sem corticosteroides. Na 24ª semana, verificou-se benefício com aumento na taxa de remissão clínica para o grupo da terapia combinada (ARA = 27,5%; IC95%: -44% a -10%, NNH=4)¹¹(A).

O tratamento precoce (estratégia "top-down") com IFX foi comparado com uma abordagem convencional (corticosteroides + imunomoduladores, estratégia "step-up") em um ECR multicêntrico, "open-label". Foram randomizados 133 pacientes adultos com DC ativa (escore CDAI >200 pontos durante um mínimo de 2 semanas antes da randomização) de início recente (sem terapia prévia com corticosteroides, antimetabólitos ou IFX), em dois grupos: terapia inicial com IFX e AZA, ou com corticosteroides e posteriormente AZA. Foi permitido tratamento adicional com IFX e, se necessário, com corticosteroides, para controlar a atividade da doença. Embora as taxas de remissão em 1 ano tenham sido semelhantes (77% vs. 64%, respectivamente, p = 0,15), 19% na estratégia "step-up" ainda estavam com corticosteroides, em comparação com 0% na estratégia "top-down" (p <0,001). A cicatrização endoscópica foi maior usando a abordagem "top-down". Não houve diferença entre os dois grupos em relação ao número de eventos adversos graves¹²(A).

- **Infliximabe na prevenção da recorrência clínica pós-operatória**

Um ECR multicêntrico controlado por placebo, avaliou a eficácia do IFX na prevenção da recorrência pós-operatória na DC em 297 pacientes adultos (idade média 36 anos) tratados com ressecção ileocolônica dentro de 45 dias (média de 36 dias) antes da randomização, para IFX 5 mg / kg em infusão a cada 8 semanas versus placebo, por 208 semanas. O IFX não foi superior ao placebo para prevenir recorrência clínica na semana 76, mas foi capaz de reduzir a recorrência endoscópica. Uma menor proporção de pacientes no grupo IFX teve uma recorrência clínica (CDAI \geq 200 e \geq 70 pontos de aumento da linha de base, bem como a recorrência endoscópica definida como pontuação *Rutgeerts* \geq i2 ou aparecimento de nova fístula ou retorno da drenagem, ou abscesso) até a 76ª semana em comparação com o grupo placebo, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (12,9% vs. 20,0%; redução de risco absoluto [RRA] com IFX, 7,1%; IC95%: -1,3% a 15,5%; $p = 0,97$). Uma proporção significativamente menor de pacientes no grupo IFX apresentou recorrência endoscópica em comparação com o grupo placebo (30,6% vs. 60,0%; RRA com IFX, 29,4%, IC95%: 18,6% a 40,2%; NNT = 4; $p < 0,001$). Além disso, uma proporção significativamente menor de pacientes no grupo IFX teve recorrência endoscópica baseada apenas nos escores de *Rutgeerts*⁵(**B**) \geq i₂ (22,4% vs 51,3%, RRA com IFX, 28,9%, IC95%: 18,4% a 39,4%; $p < 0,001$). Este ECR foi interrompido precocemente (104 semanas) por não ter encontrado diferença no desfecho primário (recorrência clínica), porém, esta regra não foi pré-estabelecida¹³(**A**).

RECOMENDAÇÕES:

O Infiximabe:

É eficaz na indução e na manutenção da remissão da doença de Crohn em pacientes com atividade moderada a grave refratária à terapia convencional (B).

Apresenta eficácia na DC fistulizante (B).

É eficaz na prevenção da recidiva da doença de Crohn em pacientes submetidos à ileocolectomia (A).

A terapia combinada com azatioprina promove melhores resultados clínicos quando comparada à monoterapia com infliximabe ou azatioprina (A).

Adalimumabe

O adalimumabe (ADA) é um anticorpo monoclonal IgG1 recombinante completamente humano que se liga ao TNF- α solúvel.

- **Adalimumabe na indução da remissão**

O primeiro ECR duplo cego controlado com placebo publicado com ADA para pacientes com DC foi o CLASSIC I (2006). Foram randomizados 299 pacientes (18 – 75 anos) com DC moderada a grave (CDAI 220 – 450) em 4 grupos e acompanhados por 4 semanas: placebo subcutâneo (SC) na semana 0 e na semana 2; ADA 40mg na semana 0 e 20mg na semana 2; ADA 80mg na semana 0 e 40mg na semana 2; e ADA 160mg na semana 0 e 80mg na semana 2. Completaram o estudo 284 pacientes (95%) e comparando placebo vs. dose inicial de ADA de 40mg vs. 80mg vs. 160mg o estudo mostrou: taxa de remissão (escore CDAI < 150) até 4 semanas foi de 12% vs. 18% (não significativa) vs. 24% (p = 0,06) vs. 36% (p = 0,001, NNT = 5); redução no escore CDAI \geq 100 pontos até 4 semanas ocorreu em 25% vs. 34% vs. 40% vs. 50% (p < 0,05; NNT = 4). A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos com exceção à presença de reação no local da aplicação quando utilizada dose de ADA 160/80 mg. Portanto, a dose de 160/80mg de ADA SC apresentou maiores índices de remissão clínica e melhora dos sintomas quando comparada com as outras doses e com o placebo (dose ideal na indução da remissão)¹⁴(A).

O estudo GAIN (2007) avaliou o uso do ADA como terapia de indução em pacientes (n = 325) com DC moderada a grave (CDAI entre 220 a 450) que haviam apresentado perda de resposta ou que eram intolerantes ao tratamento com IFX. Os pacientes foram randomizados para tratamento com ADA SC nas doses de 160/80mg ou placebo nas semanas 0 e 2. Completaram o estudo 301 pacientes (93%) e na 4ª semana, 21% dos pacientes (34 de 159) randomizados para ADA apresentavam remissão clínica (CDAI < 150) em comparação a 7% (12 de 166) daqueles tratados com placebo, sendo esta diferença significativa (ARA = 14,2%; IC95%: -0,217 a -0,067 e NNT = 7). Houve menos eventos adversos no grupo ADA (RRA = 15,7%; IC 95% 0,05 a 0,26; NNT = 6) e não houve diferença no risco de infecções entre ADA vs. placebo (NNT = NS)¹⁵(B).

- **Adalimumabe na manutenção da remissão**

O estudo CLASSIC II foi conduzido, incluindo 55 pacientes que se encontravam em remissão clínica ao final do estudo CLASSIC I, para estabelecer a eficácia do ADA na manutenção do tratamento de pacientes com DC. Os pacientes eram elegíveis para randomização no CLASSIC II se estivessem em remissão clínica na semana 0 (semana 4 no CLASSIC I) e na semana 4. Na semana 4, aqueles em remissão foram distribuídos aleatoriamente para receber tratamento de manutenção via subcutânea com ADA 40 mg a cada duas semanas, ADA 40 mg semanalmente ou placebo da semana 4 à semana 55. Pacientes que não estavam em remissão nos dois momentos entraram em uma coorte aberta e receberam 40 mg a cada duas semanas. Todos os pacientes foram seguidos até o final da semana 56). A manutenção da remissão clínica ao final da 56ª semana ocorreu em 79% (15/19) no grupo tratado com ADA em semanas alternadas, 83% (15/18) no grupo tratado com ADA semanalmente e 44% (8/18) naqueles que receberam o placebo; p < 0,05 para cada grupo de ADA versus placebo. Dentre os pacientes que não foram randomizados, 46% se encontravam em remissão na 56ª semana ⁶(B).

O tratamento de manutenção com ADA foi bem tolerado. As taxas de eventos adversos graves foram baixas em pacientes tratados com ADA e foram semelhantes ao placebo. Nenhum paciente desenvolveu eventos adversos infecciosos graves, infecções oportunistas, tuberculose, lúpus, doenças neurológicas desmielinizantes ou linfoma; e nenhum paciente morreu¹⁶(B).

O ECR CHARM, multicêntrico e duplo cego, estabeleceu a eficácia do ADA para pacientes com DC luminal e fistulizante, moderada a grave (CDAI entre 220 a 450) por pelo menos 4 meses, em um seguimento de 56 semanas. Os participantes tiveram terapia de indução com ADA (80 mg na semana 0 e 40 mg na semana 2) e na semana 4, os pacientes foram estratificados por resposta (diminuição do CDAI > 70 pontos a partir da linha de base) e randomizados para 1 de 3 grupos: ADA 40mg semanal, ADA 40 mg a cada 2 semanas e um terceiro com placebo. Se os pacientes não tivessem resposta ou apresentassem recaídas após a semana 12, poderiam mudar para o tratamento aberto com ADA. O desfecho primário avaliado foi a percentagem de respondedores randomizados que obtiveram remissão clínica (CDAI < 150) nas semanas 26 e 56. A porcentagem de respondedores randomizados em remissão foi significativamente maior nos grupos ADA 40 mg a cada semana e 40 mg a cada 2 semanas versus placebo, na semana 26 (40%, 47% e 17%, respectivamente, $p < 0,001$) e na semana 56 (36%, 41% e 12%, respectivamente; $p < 0,001$). Na 26ª semana, foi possível verificar aumento na remissão em comparação com o placebo, tanto para o ADA em semanas intercaladas quanto semanalmente (ARA = 25,8% com IC95%: 0,150 a 0,36 e NNT = 4 e ARA = 27,8% com IC95%: 0,167 a 0,380 e NNT = 3, respectivamente). Na avaliação da 56ª semana, não houve diferença entre o tratamento com ADA em semanas intercaladas ou semanalmente. Contudo, a remissão nos grupos de pacientes tratados com ADA permaneceu maior que a do grupo placebo (ARA = 25,4% com IC95%: 0,154 a 0,343 e NNT = 4 e ARA = 31,4 com IC95%: 0,209 a 0,407 e NNT = 3, respectivamente)¹⁷(B).

Este estudo também mostrou que pacientes virgens de terapia biológica responderam mais (taxa de remissão) ao ADA do que aqueles com uso prévio de IFX, na comparação com placebo (ARA = 30,6% IC95% -0,41 a -0,19; NNT = 3). O subgrupo de pacientes que apresentaram falha prévia ao IFX obteve melhor resposta (taxa de remissão) ao ADA na comparação com placebo (ARA = 20,5%; IC95% -0,31 a -0,09; NNT = 5). Eventos adversos ocorreram em 59% dos pacientes (507 de 854) durante o período de indução, no entanto, apenas 5,3% dos casos se manifestaram na forma grave, sendo observado um caso de esclerose múltipla ¹⁷(B).

Após 56 semanas no estudo CHARM, os pacientes entraram em um estudo de extensão "open-label" (ADHERE - *Additional long-term Dosing with Humira to Evaluate Sustained Remission and Efficacy in CD*). Os pacientes ainda em terapia cega no final do estudo CHARM receberam ADA 40 mg a cada duas semanas após a entrada em ADHERE. Os pacientes com terapia aberta com ADA a cada 2 semanas ou semanalmente continuaram no mesmo regime. Durante o ADHERE, os pacientes com ADA a cada 2 semanas poderiam passar para doses semanais no caso de recaída ou de não resposta da doença. Quase metade dos participantes teve tratamento prévio com outro inibidor de TNF. A remissão foi definida como uma pontuação CDAI inferior a 150. Entre os 382 pacientes que completaram o estudo, as taxas de remissão clínica aos 2 anos (pela randomização original) foram de 37,6% nos randomizados para placebo, 41,9% com ADA a cada duas semanas e 49,8% com ADA semanalmente. Além disso, foi possível verificar redução na taxa de hospitalizações e necessidade de tratamento cirúrgico, associadas à melhoria da qualidade de vida ¹⁸(B).

Resultados a longo prazo dos ensaios CHARM e ADHERE sugerem que, ao continuar o tratamento com ADA por 4 anos, menos de um terço das pessoas mantém a remissão; a mesma proporção de pessoas pode parar o tratamento devido a eventos adversos ¹⁹(B).

A eficácia do ADA na manutenção foi provada no estudo CHARM¹⁷(B), com alguns dados interessantes sobre a cicatrização da mucosa disponíveis no estudo EXTEND (*Extend the Safety and Efficacy of Adalimumab Through Endoscopic Healing*, [ECR, duplo cego]) que incluiu 135 pacientes com idade entre 18-75 anos com DC ileocolônica ativa, moderada a grave por ≥ 4 meses que foram tratados em um regime de indução com ADA na dose de 160mg SC na semana 0 e, em seguida, 80mg na semana 2. Na semana 4, os pacientes (n = 129) foram randomizados em grupos com 40 mg de ADA ou placebo a cada duas semanas, até a semana 52. O uso de ADA sem cegamento foi administrado a pacientes com recaídas ou sem resposta, começando na semana 8. A cicatrização da mucosa foi reavaliada por ileocolonoscopia nas semanas 12 e 52. Na semana 12 a comparação ADA versus placebo mostrou: remissão clínica (CDAI < 150) em 47% vs 28% (p = 0,021, NNT = 6); remissão (com base no *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*) em 52 vs. 28% (p = 0,006, NNT = 5) e cicatrização da mucosa (com base na ileocolonoscopia) em 27 vs. 13% (p = 0,056). Esta comparação na semana 52 resultou: remissão clínica em 33% vs. 9% (p = 0,001, NNT 5); remissão em 28% vs. 3% (p <0,001, NNT 4) e cicatrização da mucosa em 24 vs. 0% (p <0,001, NNT5). Portanto, a terapia de manutenção de ADA imediatamente após a indução de ADA pode aumentar as taxas de remissão (com base no *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*) às 12 e 52 semanas, em pacientes com DC ativa²⁰(B). Em 52 semanas, houve uma menor taxa de hospitalização em pacientes que mantiveram a mucosa cicatrizada. Neste estudo, o ADA esteve associado a 5 eventos adversos graves, incluindo 3 infecções oportunistas²⁰(B).

- **Adalimumabe na doença fistulizante**

No estudo CHARM foram analisados resultados de 117 pacientes (70 ADA [grupo combinado] e 47 placebo) com fístulas por DC, 2/3 deles com lesão única e 1/3 apresentando mais de um trajeto. Na semana 26, 30% dos pacientes em manutenção com ADA (grupos combinados) tiveram fechamento completo das fístulas, sendo este número ampliado para 33% na semana 56, versus 13% no grupo placebo (ADA vs. placebo nas semanas 26 e 56 com diferença significativa, $p = 0,43$ e $p = 0,016$, respectivamente) ⁽¹⁷⁾ **(A)**.

Uma extensão do estudo CHARM ("*open-label extension*"), avaliando resultados no longo prazo, com seguimento aproximado de 2 anos, mostrou que 60% (22/37) dos pacientes tratados com ADA mantinham a cicatrização das fístulas, embora os não respondedores, por retirada (perda de eficácia, efeitos adversos, violação de protocolo), tenham atingido a marca significativa de 31%²¹ **(B)**.

No estudo GAIN, acima descrito, nos 325 pacientes incluídos 45 apresentavam fístulas perianais e não se identificaram diferenças para a resposta clínica ou remissão das lesões, com o regime de indução de 160/80mg nas semanas 0 e 2 e placebo¹⁵ **(B)**.

Com o mesmo esquema posológico e de controle em 4 semanas, um outro estudo multicêntrico, prospectivo, aberto, observacional, incluindo também pacientes que já haviam utilizado e dispensado o IFX, pelas mesmas razões, dos 22 pacientes com doença fistulizante, cinco (23%) experimentaram remissão de fístula (fechamento completo de todas as fístulas que estavam drenando na linha de base) e nove (41%) experimentaram melhora da fístula (diminuição \geq de 50% no número de fístulas que estavam drenando na linha de base), na semana 4²² **(C)**.

O estudo CHOICE aberto, de um único braço, multicêntrico, fase IIIb avaliou a segurança e eficácia do ADA em pacientes com CD moderada a grave que não responderam ou haviam perdido a resposta ao IFX. Dos 88 pacientes com pelo menos uma fístula com drenagem na linha de base, 83 tiveram dados disponíveis na última visita (as últimas datas de visita variaram da semana 4 à semana 36). A drenagem da fístula diminuiu 41,3% na última visita em comparação com a linha de base, tempo em que aproximadamente 40% dos pacientes (34 dos 88 pacientes) tiveram cura completa da fístula²³(C).

- **Adalimumabe em terapia combinada**

Em um ECR multicêntrico, aberto (DIAMOND - *Deep Remission of Immunomodulator and Adalimumab Combination Therapy for Crohn's Disease*) avaliou a eficácia do ADA com e sem azatioprina em pacientes (N = 177) com DC ativa, moderada a grave (CDAI \geq 220), virgens aos biológicos e aos imunomoduladores (AZA, 6-MP, metotrexato, tacrolimo, ou ciclosporina). Os pacientes foram randomizados para administração SC de ADA em doses de 160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2 e, posteriormente, 40 mg a cada 2 semanas até a 52^a semana (grupo de monoterapia, n = 92), ou ADA com AZA (25-100 mg por dia) (grupo combinado, n = 85), durante 52 semanas. O desfecho primário analisado foi a remissão clínica (CDAI < 150) na semana 26. A análise por intenção de tratamento com Imputação de não respondedores (NRI) mostrou que a taxa de remissão clínica na semana 26 não foi diferente entre o grupo de monoterapia e o grupo combinado (71,8% vs. 68,1%; OR = 0,84, IC95% 0,44 a 1,61; p = 0,63). A análise por protocolo também não mostrou diferença entre os dois grupos para este desfecho. A taxa de melhora endoscópica na semana 26 foi significativamente maior no grupo combinado (84,2%) do que no grupo monoterapia (63,8%, p = 0,019). No entanto, estas taxas na semana 52 não foram significativamente diferentes entre os dois grupos (79,6% contra 69,8%, p = 0,36)²⁴(A).

Durante as 52 semanas, ocorreram eventos adversos que levaram à exclusão do estudo em 19 pacientes (22,3%) no grupo de monoterapia e em 22 pacientes (24,2%) no grupo combinado. A incidência dos eventos adversos não foi diferente entre os dois grupos. Portanto, este estudo sugere que a AZA não contribui para a melhora da eficácia do tratamento com ADA, ao contrário de sua contribuição para a eficácia adicional do tratamento com IFX²⁴(**A**).

- **Adalimumabe pós ressecção ileocolônica**

Pacientes (N = 51) com DC e submetidos à ressecção ileocolônica foram randomizados para tratamento com ADA SC 160/80mg e manutenção com 40mg a cada duas semanas, AZA VO 2,0 mg/kg/dia ou mesalazina VO 3,0 g/dia, iniciando 2 semanas após a cirurgia e com acompanhamento por 2 anos. Após dois anos, 6,3% dos indivíduos randomizados para tratamento com ADA apresentaram recorrência endoscópica em comparação com 64,7% e 83,3% em relação àqueles randomizados para tratamento com AZA e mesalazina, respectivamente, sendo estas diferenças significantes e favorecendo indivíduos tratados com ADA (RRA=0,585 com IC95%: 0,207 a 0,699 e NNT=2 e RRA=0,771 com IC95%: 0,407 a 0,883 e NNT=1, para tratamento com ADA em comparação ao uso da AZA e mesalazina, respectivamente)²⁵(**B**). Com relação aos dados clínicos, 12,5% dos pacientes tratados com ADA apresentaram recorrência clínica em comparação com 64,7 e 50% daqueles submetidos ao tratamento com AZA e mesalazina, respectivamente, com diferenças significantes (RRA=0,522 com IC95%: 0,132 a 0,719 e NNT=2 e RRA=0,375 com IC95%: 0,001 a 0,568 e NNT=3, para tratamento com ADA em comparação ao uso da AZA e mesalazina, respectivamente)²⁵(**B**). Portanto, em pacientes com DC, o ADA é superior às tiopurinas e à mesalazina na prevenção da recorrência da doença pós-operatória.

RECOMENDAÇÕES:

O Adalimumabe:

É eficaz na indução e na manutenção da remissão da doença de Crohn em pacientes com atividade moderada a grave refratária à terapia convencional (B).

Pode apresentar eficácia na doença de Crohn fistulizante (B).

É eficaz na prevenção da recidiva da doença de Crohn em pacientes submetidos à ileocolectomia (B).

Não há evidência de benefício clínico na associação de adalimumabe com azatioprina em pacientes com doença de Crohn moderada a grave (A).

Certolizumabe pegol

O certolizumabe pegol (CZP) é constituído por fragmento de anticorpo monoclonal humanizado inibidor do TNF-alfa expresso na *Escherichia coli* e conjugado com duas moléculas de polietileno glicol (PEG), para administração subcutânea. CZP, ao contrário dos demais anti-TNFs, não contém a porção Fc da imunoglobulina e, portanto, não induz ativação de complemento, citotoxicidade dependente de anticorpo e apoptose. Também, por não ser uma imunoglobulina IgG1, como no caso dos outros anti-TNFs, não atravessa a barreira placentária^{26,27}(A).

O certolizumabe (CZP) pegol é um fragmento Fab' de um anticorpo humanizado recombinado contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

- **Certolizumabe pegol na indução da remissão**

Um ECR multicêntrico, duplo cego placebo controlado, avaliou a eficácia da terapia com CZP em 439 adultos (18–75 anos) com DC (CDAI 220– 450), moderada a grave, sem terapia anti-TNF prévia. Houve estratificação de acordo com a concentração da proteína C-reativa sérica (PCR) no início do estudo (<10 mg/L, \geq 10 mg/L). Os pacientes (N = 439) foram randomizados para receber CZP (400 mg por via subcutânea; n = 223) ou placebo (n = 215) nas semanas 0, 2 e 4. O desfecho primário avaliado foi a taxa de remissão clínica (CDAI \leq 150 pontos) na semana 6. A resposta clínica (redução \geq 100 pontos da pontuação CDAI da semana 0) nas semanas 2, 4 e 6, foi considerada desfecho secundário. Não houve diferença na taxa de pacientes em remissão clínica na semana 6 entre os grupos CZP vs. placebo (p = 0,174; NNT = NS), assim como na taxa de resposta clínica (p = 0,179; NNT = NS). Eventos adversos graves ocorreram em 5% e 4% dos pacientes nos grupos CZP e placebo, respectivamente²⁸(A).

No estudo PRECiSE 1 (*Pegylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease: Safety and Efficacy 1*), um ECR, multicêntrico, duplo cego, placebo controlado, incluiu pacientes adultos com DC (N = 662) ativa, moderada a grave (CDAI entre 220 a 450) sem controle da doença por pelo menos três meses, em uso de corticoides ou imunossupressores ou associação dos dois medicamentos. Esses pacientes foram randomizados para tratamento com CZP SC 400 mg ou placebo nas semanas 0, 2 e 4 e a cada quatro semanas até a 24ª semana com avaliações entre a 6ª e 26ª semanas²⁸(A). Com o objetivo de analisar resposta clínica, definida como redução superior a 100 pontos no CDAI basal e taxa de remissão clínica (CDAI \leq 150), foi possível verificar uma resposta clínica na semana 6 de 37% para o CZP e 26% para o placebo ($p < 0,05$). A resposta nas duas semanas 6 e 26 (desfecho composto) foi observada em 22% dos pacientes que receberam CZP e em 12% dos pacientes com placebo ($p = 0,05$). O CZP foi superior ao placebo na indução de remissão clínica na semana 4 e na semana 26 ($p < 0,05$ para ambas comparações), mas não em outros momentos avaliados. A terapia de indução e manutenção com CZP foi associada a uma modesta melhora nas taxas de resposta, em comparação com o placebo, mas sem melhora significativa nas taxas de remissão. A taxa de ocorrência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos, sendo as queixas de cefaleia, nasofaringite e dor abdominal as mais prevalentes entre pacientes tratados com CZP (18%, 13% e 11%, respectivamente)²⁶(A).

- **Certolizumabe pegol na manutenção da remissão**

O estudo PRECiSE 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, avaliou a eficácia da terapia de manutenção de CZP em adultos com doença de Crohn ativa por pelo menos 3 meses, com atividade moderada a grave (CDAI de 220 a 450). Como terapia de indução, 400 mg de CZP foram administrados por via subcutânea nas semanas 0, 2 e 4. Pacientes com resposta clínica, definida como redução de pelo menos 100 pontos do CDAI em relação a linha de base, na semana 6, foram estratificados de acordo com seu nível de proteína C-reativa inicial e randomizados para receber 400 mg de CZP ou placebo a cada 4 semanas até a 24ª semana com seguimento até a semana 26. Entre os pacientes com resposta à terapia de indução na semana 6, a remissão (definida por um CDAI \leq 150) na semana 26 foi alcançada em 48% dos pacientes no grupo certolizumabe e 29% no grupo placebo (CZP vs. placebo ARA = 19,3% com IC95% -0,285 a -0,097 e NNT = 5; $p < 0,001$). A resposta foi mantida na semana 26 em 63% dos pacientes (análise por intenção de tratamento) que estavam recebendo CZP versus 36% recebendo placebo ($p < 0,001$). Eventos adversos sérios infecciosos, incluindo um caso de tuberculose pulmonar, ocorreram em 3% dos pacientes que receberam CZP e em menos de 1% dos pacientes que receberam placebo²⁷(A).

Os pacientes que completaram o PRECiSE 2 foram elegíveis para entrar no PRECiSE 3, uma extensão do PRECiSE 2, estudo prospectivo e aberto, no qual os pacientes receberam CZP (400 mg) a cada 4 semanas, por 54 semanas, não sendo oferecida a opção de aumentar sua dose. Um total de 141 de 215 pacientes que receberam o CZP e 100 de 210 pacientes que receberam placebo foram elegíveis para este estudo. Este estudo teve como objetivo analisar os resultados do tratamento contínuo com CZP comparativamente à interrupção do tratamento após terapia de indução com o medicamento. A atividade da doença foi medida pelo índice *Harvey-Bradshaw* ²⁷(A).

A taxa de resposta verificada pelo índice de Harvey–Bradshaw na 26^a semana do PRECiSE 2, correspondente à semana 0 do estudo PRECiSE 3, era de 56,3% (121 de 215 pacientes) para pacientes do grupo da terapia contínua e 37,6% (79 de 210 pacientes) no grupo de pacientes que interromperam o uso do CZP ²⁷(**A**). Embora a redução na resposta tenha sido evidente ao longo do tempo nos grupos da terapia contínua e de interrupção, taxas substanciais de resposta foram sustentadas em ambos os grupos, sendo 62,8 e 47,1% para a 52^a e 80^a semanas, respectivamente, entre indivíduos tratados de maneira contínua. Os valores correspondentes para o grupo de interrupção foram de 63,3 e 45,6%, respectivamente)²⁷(**A**). O CZP foi bem tolerado neste estudo e a incidência de EAs foi semelhante tanto no grupo contínuo quanto na interrupção da droga²⁹(**B**).

Uma dose adicional ou uma nova indução com CZP podem ajudar a alcançar a resposta clínica aos 12 meses em pacientes que não responderam anteriormente. Esta é a conclusão do estudo PRECiSE 4, com base em uma extensão do estudo PRECiSE 2. Participaram deste estudo 124 pacientes que apresentaram recaída antes da semana 26 no estudo original. Um total de 49 pacientes do grupo de terapia contínua PRECiSE 2 receberam 1 dose adicional de CZP 400 mg seguido de manutenção com CZP 400 mg a cada 4 semanas. Outros 75 pacientes do grupo placebo PRECiSE 2 receberam CZP 400 mg nas semanas 0, 2 e 4, seguido de manutenção com CZP 400 mg a cada 4 semanas. Foram retirados do estudo 55 pacientes (44%) durante 52 semanas, principalmente por EAs, falta de melhora ou piora da doença. Comparando os grupos contínuo e reindução na semana 4 houve uma taxa de manutenção da resposta de 63% vs. 65%, respectivamente, e em 1 ano esse resultado foi de 55 vs. 59%³⁰(**B**).

O estudo multicêntrico WELCOME objetivou avaliar a eficácia clínica do CZP em pacientes com DC moderada a grave (CDAI 220–450), que haviam apresentado perda de resposta ou se tornaram intolerantes ao IFX (falhas secundárias)³¹(**B**).

Neste estudo, todos os pacientes receberam indução com CZP 400 mg nas semanas 0, 2 e 4, sendo então avaliados na 6ª semana. Apenas os indivíduos que apresentaram resposta clínica (queda no CDAI \geq 100 pontos) foram randomizados para tratamento de manutenção com CZP 400 mg a cada duas ou a cada quatro semanas (329 de 539 pacientes; 61%), até a 24ª semana, sendo então avaliados na 26ª semana. Completaram o estudo 150 pacientes (46%) – alta taxa de abandono. Comparando CZP a cada 2 semanas versus a cada 4 semanas resultou: resposta clínica de 37% vs. 40% (não significativa) e remissão clínica de 30% vs. 29% (não significativa)³¹(B).

- **Certolizumabe pegol na DC fistulizante**

No estudo PRECISE 1, 107 pacientes apresentavam fístulas com drenagem na linha de base; na semana 26, 30% do grupo CZP e 31% dos pacientes tratados com placebo conseguiram remissão de fístula²⁶(A).

Uma análise de subgrupo do estudo PRECISE 2, incluindo pacientes com fístulas com drenagem que responderam ao tratamento após uma terapia de indução, sendo depois randomizados para CZP e 400 mg (n = 28) ou placebo (n = 30) a cada 4 semanas, demonstrou que 36% dos pacientes no grupo CZP e teve fechamento completo da fístula na semana 26, em comparação com 17% dos pacientes que receberam placebo (p = 0,038; NNT = 5). No entanto, o fechamento parcial da fístula (\geq 50% de fechamento em duas visitas consecutivas após a linha de base, com \geq 3 semanas de intervalo) não foi estatisticamente diferente (p = 0,069) com 54% e 43% dos pacientes tratados com CZP e placebo, respectivamente, em 26 semanas. Portanto, o CZP aumenta a taxa de fechamento de fístulas em até 26 semanas nos pacientes com DC que responderam a uma terapia de indução de 6 semanas²⁷(B).

Efeitos adversos da terapia anti-TNF- α

A terapia de manutenção com anti-TNF- α não está associada a uma taxa global aumentada de infecção grave nos estudos centrais. No entanto, infecções oportunistas, como tuberculose ou infecções por fungos, podem ocorrer como uma consequência direta do uso dessas drogas. A falta de observação de uma taxa aumentada dessas infecções nos ensaios pode ser secundária ao período de seguimento relativamente curto³²(A).

Uma revisão sistemática com meta-análise incluiu 22 ECRs comparando anti-TNF α versus placebo em 7.054 pacientes com doença inflamatória intestinal e mostrou que a terapia anti-TNF α duplicou o risco de infecções oportunistas em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (RR = 2.05; IC95% 1.10 – 3.85; NNH = 500; IC95% 200 – 1.567). Entretanto, incluindo apenas pacientes com DC, na análise de 15 estudos com um total de 4.566 pacientes este aumento não mostrou significância estatística (RR = 2,34 IC95% 0,98 a 5,57; NNH = NS)³²(A).

Outra revisão sistemática com 8 estudos coorte histórico, comparou terapia com IFX até 3 meses após a cirurgia abdominal versus não tratamento em 1.641 pacientes com DC. Comparando IFX pré-operatório versus não tratamento, a terapia com IFX esteve associada com um risco moderadamente aumentado de complicações infecciosas (6 estudos, N = 1.159; OR = 1,50; IC 95% 1,08-2,08, NNH = 6-41), principalmente distante do local cirúrgico (OR = 2,07; IC 95%, 1,30-3,30). Não houve diferença na taxa de complicações não infecciosas na análise de 4 estudos com um total de 834 pacientes³³(A).

A terapia anti-TNF- α pode estar associada a um pequeno ou não aumento do risco de neoplasia (melanoma) em comparação com a população em geral, mas o risco pode estar aumentado quando em associação com terapia imunomoduladora (tiopurinas ou metotrexato)^{34,35}(A).

Uma revisão sistemática com meta-análise (6 ECRs – CLASSIC I e II, CHARM, GAIN, EXTEND e ADHERE), incluindo dados de 1.594 pacientes (3.050 pacientes por ano de exposição) com DC, comparou a terapia combinada de ADA com imunomodulador versus ADA em monoterapia para avaliar o risco de malignidade. Os imunomoduladores foram definidos como qualquer imunomodulador (tiopurina ou metotrexato), ou tiopurina isoladamente. Comparando a monoterapia com ADA versus a incidência esperada na população geral, não houve diferença significativa na incidência de câncer de pele não melanoma ou outros tipos de câncer. A terapia combinada esteve associada com aumento da incidência de câncer de pele não melanoma (taxa de incidência padronizada 3.04, IC 95% 1.66-5.1) e aumento da incidência de outras doenças malignas (taxa de incidência padronizada [SIR] 4.59, IC 95% 2.51-7.7), na comparação com a população geral. O ADA em terapia combinada também esteve associado com aumento do risco de câncer de pele não melanoma (RR corrigido = 3,46; IC 95% 1,08-11,06, para terapia combinada vs. qualquer imunomodulador e RR corrigido = 4,01; IC 95% 1,24-13, para terapia combinada vs. somente tiopurina) e aumento do risco de outras neoplasias (RR corrigido = 2,82; IC 95%: 1.07-7.44, para terapia combinada vs. qualquer imunomodulador; RR corrigido = 2.61; IC 95% 0,93-7,31 [não significativo], para terapia combinada vs. apenas a tiopurina)³⁴(A).

Uma revisão sistemática com meta-análise (9 ECRs, 3 coortes e 14 séries de casos) avaliou a taxa de linfoma não-Hodgkin (LNH) em pacientes com DC adultos que receberam terapia anti-TNF e comparou essa taxa com a de um registro populacional e uma população de pacientes com DC tratados com imunomoduladores (8.905 pacientes com 21.178 pacientes/ano de seguimento). Dos 26 estudos incluídos, 22 eram referentes à terapia com IFX, 3 com ADA e 1 com CZP e uma média de 66% dos pacientes estavam em uso concomitante de imunomoduladores. Foram relatados 13 casos de NHL (6,1 por 10 000 pacientes-ano) entre os que fizeram uso de inibidores TNF e a maioria apresentava exposição prévia ao imunomodulador (6-MP ou AZA) ³⁵(A).

Em comparação com a taxa esperada de LNH no banco de dados da *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER), [1,9 por 10.000 pacientes-ano), os inibidores TNF estavam associados ao risco aumentado de LNH (SIR = 3,23, IC 95% 1,5-6,9). Em comparação com a taxa de LNH em pacientes tratados com imunomoduladores isolados (4 por 10.000 pacientes-ano), os inibidores de TNF- α não estavam associados com risco aumentado de LNH (SIR = 1.7, IC 95% 0.5-7.1). Houve heterogeneidade significativa na taxa de LNH em todos os estudos. Portanto, o uso de agentes anti-TNF- α com imunomoduladores está associado a um risco aumentado de LNH em pacientes adultos com DC, mas a taxa absoluta desses eventos é baixa³⁵(A).

Um estudo de coorte histórico comparou 4.554 pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) expostos a inibidores TNF- α com 16.429 pacientes com DII não expostos, em um seguimento de 5 anos. Os inibidores do TNF- α foram associados ao aumento do risco de doença desmielinizante central (incluindo esclerose múltipla, neurite óptica, mielite transversa e outras doenças desmielinizantes centrais) em pacientes com doença inflamatória intestinal (hazard ratio 2.19, IC95% 1.02-4.71)³⁶(A).

Uma revisão sistemática de 5 estudos de coorte (2 retrospectivos e 3 prospectivos) avaliou o uso de anti-TNF- α durante a gravidez e o risco de desfecho adverso em 1.216 mulheres com DII (409 gravidezes expostas a agentes anti-TNF e 832 não expostas). As inconsistências entre os estudos incluíram tempo, duração, dosagem e frequência variada, ou não especificada da exposição à terapia anti-TNF- α .³⁷(B).

Não foram encontradas diferenças significativas em relação aos desfechos: taxa de aborto na análise de 5 estudos com 1.242 gestações; parto prematuro na análise de 4 estudos com 1.055 gestações; baixo peso ao nascer na análise de 3 estudos com 943 gestações; má formação congênita na análise de 5 estudos com 1.216 gestações. Portanto, a exposição ao inibidor do fator de necrose tumoral durante a gravidez pode não estar associada a desfechos desfavoráveis da gravidez em mulheres com doença inflamatória intestinal³⁷(B).

RECOMENDAÇÕES:

O certolizumabe:

É eficaz na indução e na manutenção da remissão da doença de Crohn em pacientes com atividade moderada a grave refratária à terapia convencional (A).

Pode apresentar benefícios clínicos quando utilizado em pacientes com doença de Crohn moderada a grave com falha ou intolerância ao infliximabe (B).

Terapia biológica com anticorpos anti-integrina (vedolizumabe)

O vedolizumabe (VDZ) é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que reconhece especificamente a integrina $\alpha 4\beta 7$ presente na superfície de linfócitos, inibindo a migração destas células da corrente sanguínea para a mucosa intestinal através do endotélio vascular. Seu mecanismo de ação promove imunossupressão seletiva para o trato gastrointestinal.

Os ECRs GEMINI II³⁸(**B**) e III são ensaios multicêntricos de fase III, duplo cegos, ocultação de alocação não descrita, controlados por placebo, com objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do VDZ na DC moderada a grave, incluindo pacientes que não apresentaram terapia prévia com anti-TNF α e pacientes que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a agentes imunomoduladores ou anti-TNF- α .

O GEMINI II³⁸(**B**) foi concebido para avaliar a eficácia e segurança do VDZ como tratamento de indução (dose nas semanas 0 e 2, com avaliação na semana 6) e tratamento de manutenção (nas semanas 6-52). Em contraste, o GEMINI III foi concebido para avaliar a eficácia e a segurança do VDZ apenas como tratamento de indução, com doses nas semanas 0, 2 e 6, e avaliação nas semanas 6 e 10.

O estudo GEMINI II³⁸(**B**) teve duas coortes. A coorte 1 foi randomizada para o ensaio de indução, enquanto a coorte 2 recebeu indução aberta e foi randomizada para avaliação de manutenção. A coorte 1 recebeu VDZ 300 mg ou placebo, respectivamente, na semana 0 e 2, e a coorte 2 recebeu 300 mg VDZ, de maneira aberta, na semana 0 e semana 2. A resposta à terapia foi avaliada na semana 6. Respondedores do braço de tratamento em ambas as coortes foram randomizados para VDZ 300 mg a cada 8 semanas, VDZ 300 mg a cada 4 semanas ou placebo. Os não respondedores do braço tratamento receberam VDZ a cada 4 semanas. O braço placebo do experimento de indução recebeu placebo durante a fase de manutenção.

- **Vedolizumabe na indução da remissão**

Foram incluídos 368 pacientes (idade média 37 anos) com DC ativa por ≥ 3 meses (índice de CDAI 220-450). Todos os pacientes não tiveram resposta ou tiveram efeitos colaterais inaceitáveis com glicocorticoides, agentes imunossupressores ou antagonistas do fator de necrose tumoral. A remissão definida como pontuação CDAI ≤ 150 e resposta CDAI-100 definida como redução \geq de 100 pontos no escore CDAI (CDAI de 0 – 600). Na semana 6, comparando VDZ versus placebo a taxa de remissão foi de 14,5% vs. 6,8%, respectivamente ($p = 0,02$, NNT = 13) e a resposta CDAI-100 de 31,4% vs. 25,7%, respectivamente (não significativa). No coorte 2, com 747 pacientes que receberam VDZ open-label, houve remissão em 17,7% e resposta CDAI -100 em 34,4%. Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de remissão clínica em pacientes com falha terapêutica anterior ao anti-TNF- α com 4,3% do grupo placebo em comparação com 10,5% do grupo VDZ (ARA 6,2%; IC95%: -1,4–13,7; $p = 0,11$). Além disso, a resposta CDAI-100 em pacientes com falha prévia ao anti-TNF- α não alcançou diferença estatisticamente significativa com 22,9% do grupo placebo em comparação com 23,8% do grupo VDZ (ARA 1,0%; IC95%: -11,8–13,7; $p = 0,88$). Portanto, a terapia de indução com VDZ pode aumentar a taxa de remissão em pacientes com DC³⁸(B).

- **Vedolizumabe na manutenção da remissão**

Um total de 119 pacientes da fase de indução (randomizada) acima descrita e 674 pacientes da coorte com terapia *open-label* (alta taxa de abandono do estudo), que apresentaram resposta (redução ≥ 70 pontos no escore CDAI) para VDZ às 6 semanas foram randomizados para VDZ 300 mg IV uma vez a cada 8 semanas ou a cada 4 semanas versus placebo por 1 ano. O tratamento foi descontinuado por 52% dos pacientes (principalmente devido à falta de eficácia), mas todos foram incluídos na análise por intenção de tratamento.

As taxas de remissão 52 semanas foram: 39% com VDZ uma vez a cada 8 semanas ($p < 0,001$ versus placebo, NNT= 6); 36,4% com VDZ uma vez a cada 4 semanas ($p = 0,004$ versus placebo, NNT= 7) e 21,6% com placebo³⁸(**B**).

As taxas de resposta CDAI-100 em 52 semanas foram: 43,5% com VDZ uma vez a cada 8 semanas ($p = 0,01$ versus placebo, NNT =8); 45,5% com VDZ uma vez a cada 4 semanas ($p = 0,005$ versus placebo, NNT= 7) e 30,1% com placebo³⁸(**B**).

A taxa de remissão clínica foi estatisticamente significativa em pacientes com falha terapêutica anterior ao anti-TNF- α com 12,8% do grupo placebo em comparação com 28,0% no VDZ a cada grupo de 8 semanas (ARA 15,2%; IC 95%: 3,0–27,5, $p = 0,01$) e 27,3% no grupo VDZ a cada 4 semanas (ARA 14,5%, IC95%: 2,0–26,9; $p = 0,02$)³⁸(**B**).

Não houve diferença significativa entre os grupos na remissão durável (remissão em $\geq 80\%$ das visitas do estudo, incluindo a visita final)³⁸(**B**).

Os eventos adversos mais comuns com VDZ incluíram nasofaringite, infecções, e infecções graves (nenhum valor de p reportado)³⁸(B). Portanto, a terapia de manutenção com VDZ pode melhorar os sintomas em pacientes com resposta prévia à indução com VDZ.

O ECR GEMINI III é um estudo multicêntrico, duplamente cego, controlado por placebo na terapia de indução de VDZ para pacientes com CD (CDAI 220–400) e falha terapêutica prévia com anti-TNF- α (ou seja, uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a ≥ 1 anti-TNF- α). Os pacientes (N = 315) foram randomizados 1: 1 para indução com VDZ 300 mg IV na semana 0, 2 e 6 ou placebo. O desfecho primário avaliado foi a remissão clínica na semana 6. Os desfechos secundários foram remissão clínica na semana 6 na população geral (N = 416; pacientes com falha anti-TNF- α [N = 315] mais aqueles sem exposição prévia a anti-TNF- α [N = 101]), remissão clínica na semana 10 também em ambas populações, remissão clínica duradoura (definida como remissão nas semanas 6 e 10 em ambas as populações) e resposta CDAI-100 na semana 6 em pacientes com falha anterior a anti-TNF- α . Este estudo não mostrou diferença com significância estatística para o desfecho primário. Entretanto, o desfecho secundário, remissão clínica na população geral (com falha + virgens anti-TNF α ; N = 416) na semana 6, atingiu significância estatística com 26,6% no grupo VDZ, em comparação com 12,1% no grupo placebo (p = 0,001)³⁹(B). Na semana 10, uma maior proporção de pacientes com falha prévia à terapia anti-TNF- α que recebeu VDZ estava em remissão (26,6%) na comparação com aqueles que receberam placebo (12,1%) (p = 0,001; RR = 2,2, IC95%, 1,3-3,6). Houve também uma maior taxa de pacientes com falha prévia à terapia anti-TNF- α que receberam VDZ com resposta CDAI-100 na semana 6 em relação àqueles que receberam placebo (39,2% vs.22,3%; p = 0,001; RR = 1,8; IC95% 1,2-2,5)³⁹(B).

O VDZ é eficaz na remissão clínica na semana 10, mas não na semana 6, na DC moderada a grave em pacientes com falha à terapia anti-TNF- α . O VDZ é eficaz quanto à resposta clínica (CDAI-100) nas semanas 6 e 10 na DC moderada a grave em pacientes com falha à terapia anti-TNF- α . Melhores resultados podem ser obtidos em pacientes sem uso prévio de anti-TNF- α . A taxa de eventos adversos foi semelhante entre todos os grupos³⁹(**B**).

Análises "post hoc" dos dados de eficácia para 516 pacientes sem uso prévio de anti-TNF α e 960 pacientes com falha a anti-TNF α dos ensaios GEMINI 2 e GEMINI 3 foram feitas nas semanas 6, 10 e 52. Foram avaliados os desfechos remissão clínica (CDA \leq 150), resposta clínica (redução \geq 100 pontos no CDAI), remissão clínica duradoura (remissão em \geq 80% das visitas do estudo, incluindo a visita final) e remissão sem corticosteroides. Entre os pacientes que responderam à indução com VDZ na semana 6, 48,9% de pacientes sem uso prévio de anti-TNF- α e 27,7% de pacientes com falha aos anti-TNF- α estavam em remissão com VDZ na semana 52 (versus 26,8% e 12,8% com placebo; $p < 0,05$ para todas comparações). A eficácia clínica foi semelhante em relação ao número ou ao tipo de anti-TNF- α utilizado previamente. Os perfis de segurança foram semelhantes em ambas as subpopulações⁴⁰(**B**).

Os pacientes dos estudos C13004 (fase II), GEMINI 2 e GEMINI 3 (ambos fase III) e pacientes virgens de VDZ foram incluídos no estudo GEMINI LTS⁴¹(**C**) (GEMINI long-term safety [LTS]), um estudo de extensão, aberto, de fase III e de braço único, cujo objetivo principal foi avaliar o perfil de segurança do tratamento com VDZ 300 mg IV, a cada 4 semanas no longo prazo. Os resultados de resposta clínica e remissão, definidos pelo Índice *Harvey-Bradshaw* (pontuações variando de 0 a \geq 18 com pontuações mais altas, indicando maior atividade da doença) e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foram avaliados por até 152 semanas de tratamento. ⁴¹(**C**).

Os dados provisórios por até 100 semanas de tratamento com VDZ no GEMINI LTS serão relatados aqui com um seguimento total de aproximadamente 3 anos (152 semanas de exposição) para pacientes que completaram o estudo GEMINI 2 de 52 semanas⁴¹(C).

Entre os pacientes com resposta na semana 6 no GEMINI 2 que receberam VDZ continuamente, 83% (n = 100/120) e 89% (n = 62/70) dos pacientes, com dados disponíveis (*análise as observed*), estavam em remissão após 104 e 152 semanas, respectivamente. O aumento na frequência da dose de cada 8 (GEMINI 2) para cada 4 semanas (GEMINI LTS) melhorou os resultados em pacientes que tinham sido retirados antecipadamente do GEMINI 2, com 47% deles (n = 27/57) com resposta clínica e 32% (n = 18/57) em remissão na semana 52 do GEMINI LTS. A exposição anterior dos pacientes a anti-TNF- α não alterou os benefícios encontrados. Os benefícios de longo prazo da HRQL também foram observados⁴¹(C).

Conclui-se que os benefícios clínicos do VDZ continuaram com o tratamento a longo prazo, independentemente da exposição anterior a anti-TNF; e o aumento da frequência da dose empregada (para cada 4 semanas) pode melhorar os resultados em pacientes que perdem resposta ou remissão na dose convencional a cada 8 semanas⁴¹(C).

- **Vedolizumabe na DC fistulizante**

Uma análise de subgrupo do estudo GEMINI 2 avaliou o fechamento de fístulas em pacientes com fístulas com drenagem na linha de base até a semana 52. Houve um aumento no número de fístulas sem drenagem com o uso de VDZ a cada 8 semanas na comparação com placebo em 52 semanas (41,2% vs. 11,1%, respectivamente – ARA = 30,1%; IC95% 2,6 - 57,6%; NNT = 3, IC95% 2–39). O poder deste estudo (análise de subgrupo) para detectar uma diferença de 30% entre o grupo placebo e VDZ, a cada 8 semanas, com nível de significância de 5% (IC95%), é de apenas 53,2%. Não houve diferença entre o grupo VDZ a cada 4 semanas e placebo (NNT = NS)³⁸(B).

- **Efeitos adversos com o uso de Vedolizumabe**

Dados de 2.932 pacientes com retocolite ulcerativa ou DC de 4 ECRs e 2 estudos de extensão comparando VDZ vs. placebo foram analisados com base nos dados individuais dos pacientes, sem avaliação da qualidade dos estudos. A taxa de eventos adversos graves em pacientes com DC foi: 25,1 eventos por 100 pessoa-ano (IC 95%: 22,9-27,4) com VDZ na análise de 1.723 pacientes de 4 ensaios e 31,8 eventos por 100 pessoa-ano (IC 95% 21,5-42) com placebo na análise de 355 pacientes de 2 ensaios. A taxa de infecção grave ou infestação foi: 5,6 eventos por 100 pessoas-ano (IC 95%: 4,6-6,5) com VDZ na análise de 1.723 pacientes de 4 ensaios e 3 eventos por 100 anos-pessoa (IC 95%: 0.1-6) com placebo na análise de 355 pacientes de 2 ensaios. Concluindo este estudo que VDZ pode não aumentar o risco de eventos adversos graves ou infecção em pacientes com DC⁴²(B).

RECOMENDAÇÕES

O vedolizumabe:

É eficaz na indução e manutenção da remissão da doença de Crohn em pacientes com atividade moderada a grave refratária à terapia convencional e/ou falha à terapia anterior com biológicos anti-TNF α (B).

Pode apresentar eficácia na DC fistulizante perianal (B).

Anticorpos anti-interleucina (Ustequinumabe)

O ustequinumabe (UTQ) é um anticorpo monoclonal humano dirigido contra a IL-12 e IL-23, duas importantes citocinas pró-inflamatórias na fisiopatologia da DC.

- **Indução da remissão com UTQ**

Uma revisão sistemática com meta-análise incluindo 6 ECRs avaliou a eficácia e segurança dos anticorpos monoclonais anti-interleucina-12/23p40 (incluindo o UTQ) em 2.324 pacientes com DC ativa moderada a grave. Quatro ECRs avaliaram o UTQ (UNITI-1, UNITI-2, CERTIFI e Sandborn WJ 2008). Os desfechos resposta clínica definida como ≥ 100 pontos de melhora no escore CDAI e remissão clínica definida como pontuação CDAI < 150 pontos, foram avaliados. Comparando o UTQ 1–6 mg/kg IV versus placebo, o UTQ reduziu o risco de falha na indução da resposta clínica, até 6 semanas, em análise de 4 ECRs com 1.947 pacientes (RR = 0,77; IC95% 0,69 a 0,87; NNT 5–11, falha na indução da resposta clínica de 76% no grupo placebo); assim como reduziu o risco de falha na indução da remissão clínica até 6 semanas, na análise de 4 ECRs com 1.947 pacientes, porém com intervalo de confiança incluindo diferença que pode não ser clinicamente importante (RR = 0,91; IC95% 0,86 a 0,95; NNT = 9–23, com falha na indução da remissão em 88% no grupo placebo)⁴³(A).

Não houve diferença no número de eventos adversos graves, entre os dois grupos, na análise de 4 ECRs com um total de 2.023 pacientes.

Portanto, o UTQ aumenta a resposta clínica e pode aumentar a remissão clínica em pacientes com doença de Crohn ativa, moderada a grave⁴³(A).

- **Manutenção da remissão com UTQ**

Um ECR (IM-UNITI trial) incluiu 397 pacientes adultos (idade média de 43 anos) com CD moderada a grave e que apresentaram resposta clínica à terapia de indução com UTQ em 8 semanas, nos ECRs UNITI-1 e UNITI-2. Os pacientes foram randomizados para 1 dos 3 regimes de manutenção por via subcutânea com UTQ durante 40 semanas e seguidos até a semana 44: UTQ 90 mg a cada 8 semanas, UTQ 90 mg a cada 12 semanas ou placebo. O cegamento foi mantido administrando tratamentos a cada 4 semanas e usando placebo entre os tratamentos ativos. Os pacientes que atenderam aos critérios de perda de resposta ($CDAI \geq 220$ e ≥ 100 pontos de aumento da linha de base) nas semanas 8 – 32 receberam UTQ 90 mg a cada 8 semanas. Foram excluídos 2,3% dos pacientes das análises, devido à administração de formulação inicial da droga com problemas de estabilidade. Os desfechos resposta e remissão clínica foram descritos na RS com meta-análise acima descrita. As taxas de resposta clínica na semana 44 foram: 59,4% com UTQ a cada 8 semanas ($p = 0,02$ vs. placebo, NNT 7); 58,1% com UTQ a cada 12 semanas ($p = 0,03$ vs. placebo, NNT 8) e 44,3% com placebo. As taxas de remissão clínica na semana 44 foram: 53,1% com UTQ a cada 8 semanas ($p = 0,005$ versus placebo, NNT 6); 48,8% com UTQ a cada 12 semanas ($p = 0,04$ versus placebo, NNT 8) e 35,9% com placebo. As taxas de eventos adversos foram semelhantes entre os grupos de tratamento (80,3% – 83,5%), sendo os eventos adversos mais comuns infecções, artralgia, cefaleia, nasofaringite, dor abdominal e febre⁴⁴(A).

Outro ECR (Estudo CERTIFI) incluindo 526 pacientes (idade média de 39 anos) com DC moderada a grave randomizou para terapia de indução com UTQ IV (1 mg/kg vs. 3 mg/kg vs. 6 mg/kg) versus placebo por 8 semanas. Os valores médios da CDAI basal foram significativamente menores nos grupos placebo e UTQ 1 mg em comparação com os grupos UTQ com dose mais alta⁴⁵(A).

Um grupo de 145 pacientes, todos com falha a um tratamento prévio com antagonista do fator de necrose tumoral na linha de base, e que tiveram resposta clínica ao UTQ na semana 6, foram novamente randomizados para injeções subcutâneas de UTQ 90 mg versus placebo nas semanas 8 e 16, como terapia de manutenção. A resposta clínica foi definida como diminuição ≥ 100 pontos no escore CDAI e remissão clínica como CDAI < 150 ⁴⁵(A).

Comparando UTQ 90 mg vs. placebo como terapia de manutenção, na semana 22 o UTQ aumentou as taxas de resposta clínica (69,4% vs. 42,5%; $p < 0,001$; NNT 38), resposta sustentada definida como resposta clínica em cada visita durante a fase de manutenção (55,6% vs. 32,9%; $p = 0,005$; NNT 5) e remissão clínica (41,7% vs. 27,4%; $p = 0,03$; NNT 7). Conclui-se que a terapia de manutenção com UTQ pode melhorar a resposta clínica e a remissão na semana 22 em pacientes com doença de Crohn moderada a grave, resistentes aos antagonistas do fator de necrose tumoral que tiveram resposta inicial ao UTQ⁴⁵(A).

RECOMENDAÇÕES:

O ustequinumabe é eficaz na indução e na manutenção da remissão da doença e Crohn em pacientes com atividade moderada a grave refratária à terapia convencional, incluindo pacientes com falha anterior à terapia anti-TNF- α (A).

REFERÊNCIAS

1. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35. PMID: 9321530
2. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405. PMID: 10228190
3. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99:956-63. PMID: 2394349
4. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9. PMID: 12047962
5. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85. PMID: 14985485
6. Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:734-46. PMID: 25728587
7. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95. PMID: 20393175
8. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148:344-54.e5; quiz e14-5. PMID: 25448924
9. Lémann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:1054-61. PMID: 16618399
10. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-667. PMID: 18295023
11. Regueiro M, Feagan BG, Zou B, Johanns J, Blank MA, Chevrier M, et al. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology* 2016;150:1568-1578. PMID: 26946343
12. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33; quiz 591. PMID: 16472588

- 13.** Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-38. PMID: 17470824
- 14.** Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, Panaccione R, Wolf D, Kent JD, Bittle B, Li J, Pollack PF. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9. PMID: 17299059
- 15.** Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65. PMID: 17241859
- 16.** Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, D'Haens GR, Robinson AM, et al. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1296-309. PMID: 20298496
- 17.** Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, et al. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1236-47. PMID: 24134498
- 18.** Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142:1102-1111.e2. PMID: 22326435
- 19.** Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut* 2009;58:940-8. PMID: 19201775
- 20.** Hinojosa J, Gomollón F, García S, Bastida G, Cabriada JL, Saro C, et al. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:409-18. PMID: 17269996
- 21.** Lichtiger S, Binion DG, Wolf DC, Present DH, Bensimon AG, Wu E, et al. The CHOICE trial: adalimumab demonstrates safety, fistula healing, improved quality of life and increased work productivity in patients with Crohn's disease who failed prior infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1228-39. PMID: 20955442
- 22.** Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis* 2016;10:1259-1266. PMID: 27566367
- 23.** Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1731-42. PMID: 24019080
- 24.** Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-38. PMID: 17634458
- 25.** Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50. PMID: 17634459

- 26.** Sandborn WJ, Schreiber S, Feagan BG, Rutgeerts P, Younes ZH, Bloomfield R, et al. Certolizumab pegol for active Crohn's disease: a placebo-controlled, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:670-678.e3. PMID: 21642014
- 27.** Lichtenstein GR, Thomsen OØ, Schreiber S, Lawrance IC, Hanauer SB, Bloomfield R, et al. Continuous therapy with certolizumab pegol maintains remission of patients with Crohn's disease for up to 18 months. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:600-9. PMID: 20117244
- 28.** Sandborn WJ, Schreiber S, Hanauer SB, Colombel JF, Bloomfield R, Lichtenstein GR. Reinduction with certolizumab pegol in patients with relapsed Crohn's disease: results from the PRECiSE 4 Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:696-702.e1. PMID: 20363366
- 29.** Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G, Colombel JF, Vermeire S, Mitchev K, et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:688-695.e2. PMID: 20451663
- 30.** Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1268-76. PMID: 23649185
- 31.** Kopylov U, Ben-Horin S, Zmora O, Eliakim R, Katz LH. Anti-tumor necrosis factor and postoperative complications in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2404-13. PMID: 22467533
- 32.** Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF, Robinson AM, Lau W, Huang B, et al. Increased risk of malignancy with adalimumab combination therapy, compared with monotherapy, for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146:941-9. PMID: 24361468
- 33.** Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:874-81. PMID: 19558997
- 34.** Nyboe Andersen N, Pasternak B, Andersson M, Nielsen NM, Jess T. Risk of Demyelinating Diseases in the Central Nervous System in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *JAMA Intern Med* 2015;175:1990-2. PMID: 26437461
- 35.** Narula N, Al-Dabbagh R, Dhillon A, Sands BE, Marshall JK. Anti-TNF α therapies are safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1862-9. PMID: 2498398
- 36.** Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-21. PMID: 23964933
- 37.** Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, D'Haens G, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014;147:618-627.e3. PMID: 24859203
- 38.** Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, Lukas M, Xu J, James A, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:97-106. PMID: 27930408

39. Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2017 1;11:412-424. PMID: 27683798
40. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66(5):839-851. PMID: 26893500
41. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD007572. PMID: 27885650
42. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946-1960. PMID: 27959607
43. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanss J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367:1519-28. PMID: 23075178
44. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2009; 62:1013-20. PMID: 19230606 (http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php)
45. 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.
46. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.
47. 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. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
48. 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.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Qual o papel (benefício e dano) dos medicamentos biológicos no tratamento da Doença de Crohn?

2. Pergunta Estruturada

| |
|----------------------------|
| P: Doença de Crohn |
| I: Medicamentos biológicos |
| C: ----- |
| O: benefício ou dano |

Tabela 1 – Componentes do PICO

3. Estratégia de Busca de Evidência

| |
|--|
| #1 – (Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohns Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis) |
| #2 - (Antibodies, Monoclonal OR Tumor Necrosis Factor-alpha OR Interferon-alpha OR Leukocyte Interferon OR alpha Interferon) |
| #3 - Random* |

Tabela 2 – Estratégia de busca utilizada para as bases de informação científica

1ª RECUPERAÇÃO = #1 AND #2 AND #3 = 575

(Crohn Disease OR Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohns Disease OR Inflammatory Bowel Disease 1 OR Granulomatous Enteritis OR Granulomatous Colitis OR Terminal Ileitis OR Regional Ileitis) AND (Antibodies, Monoclonal OR Tumor Necrosis Factor-alpha OR Interferon-alpha OR Leukocyte Interferon OR alpha Interferon) AND Random*

4. Trabalhos Recuperados

A obtenção da evidência a ser utilizada para análise da eficácia e dano do uso dos medicamentos biológicos no tratamento da Doença de Crohn 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, Central e Lilacs via BVS, EMBASE e CINAHL via EBSCO. Busca manual a partir de referências de revisões (narrativas ou sistemáticas), como também dos trabalhos selecionados, foi realizada.

O número de trabalhos recuperados até a última data de busca (22/10/2017) com a estratégia de busca final foi 575.

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 a ferramenta "A Measurement Tool to Assess Reviews" (AMSTAR)⁴⁶ para as RSs e instrumentos (escores) discriminatórios JADAD⁴⁷ e GRADE⁴⁸ 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 JADAD⁴⁷, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore ≥ três (3), consistentes (grau A), e segundo o escore GRADE⁴⁸ (evidência forte ou moderada).

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 4), permitindo a classificação do estudo, segundo o escore NEW CASTLE OTAWA SCALE⁴⁹, considerando os estudos coortes consistentes com escore ≥ 6 e inconsistentes < 6.

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

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

| | | | | | | |
|--|---|--|--|--|--|---|
| Representati- vidade dos expostos e seleção dos não expostos (máx. 2 pontos) | Definição da exposição (máx. 1 ponto) | Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo (máx. 1 ponto) | Comparabili- dade na base do desenho ou da análise (máx. 2 pontos) | Avaliação do desfecho (máx. 1 ponto) | Tempo apropriado de seguimento (máx. 2 pontos) | Score e nível da evidência |
|--|---|--|--|--|--|---|

Tabela 4 - 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 5).

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

Tabela 5 - 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 Oxford⁵⁰, e da utilização do sistema GRADE⁴⁸.

9. Conflito de interesse

Cyrla Zaltman -Apoio científico: Abbvie, Janssen, UCB, Takeda.

Pesquisa Clínica- Abbvie, Janssen, Takeda, UCB, Ferring; Palestrante- Abbvie, Janssen, UCB; Advisory board – Abbvie, UCB, Janssen.

Heda Amarante: Apoio científico: Abbvie, Janssen, Takeda, UCB , Ferring e Pfizer. Pesquisa clínica: Abbvie, Janssen, Takeda.

Marta Machado Brenner – Apoio científico-Janssen, abbvie, UCB; Palestrante-UCB, Takeda, Janssen, Abbvie; Advisory board- Janssen, UCB;

Marcia Henriques Magalhães Costa- Apoio científico: Abbvie, Janssen, UCB, Takeda; Palestrante- Abbvie, Janssen, UCB.

Cristina Flores- Apoio científico-Janssen, Abbvie, Takeda ; Palestrante: Janssen, Abbvie, Takeda e UCB ;Advisory board- Janssen.

Raquel Franco Leal- Apoio científico: Abbvie, Takeda.

Genoile Santana- Apoio científico - Abbvie, Ferring, Janssen, Pfizer, Takeda, UCB; Pesquisa clínica- Sanofi, Takeda; Palestrante- Abbvie, Janssen, Takeda, UCB; Advisory board - Janssen, Pfizer, UCB.

Marco Antonio Zeroncio- Apoio científico - Abbvie, Ferring, Janssen, Pfizer, Takeda, UCB; Palestrante- Abbvie, Janssen, Takeda, UCB; Advisory board - Janssen, Pfizer, UCB, Takeda, Abbvie.

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