

POSICIONAMENTO DO GEDIIB FRENTE À CONSULTA PÚBLICA PARA ATUALIZAÇÃO DO PCDT DE RETOCOLITE ULCERATIVA

Diretoria 2019/2020

Rogério Saad-Hossne
Presidente

Eduardo Garcia Vilela
Vice-Presidente

Ligia Yukie Sasaki
Secretária Geral

Genoile Oliveira Santana
Secretária Adjunta

José Miguel Luz Parente
Tesoureiro

Antônio Carlos S. Moraes
Tesoureiro Adjunto

Em novembro de 2019, o Ministério da Saúde publica a atualização do Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) de retocolite ulcerativa (RCU). Tal publicação representa um grande avanço no manejo dos pacientes com RCU no Brasil, visto que o documento que regulamentava a dispensação de medicamentos havia sido publicado há 17 anos. Dentre as principais conquistas, grave refratária contemplando-se inclusive a população pediátrica.

Nos próximos dias, antes da publicação definitiva do PCDT, o documento ficará durante 20 dias em consulta pública, ou seja, disponível para que a população se manifeste quanto as modificações e inclusões realizadas nesse novo PCDT. A manifestação da comunidade científica é de fundamental importância uma vez que profissionais médicos e grupos multiprofissionais que trabalham com doenças inflamatórias intestinais (DII) podem contribuir de forma ativa na construção de um documento oficial que será determinante na assistência dos pacientes.

Cabe-nos ressaltar que, durante o período de consulta pública da recomendação preliminar deste PCDT, houve uma expressiva participação da população, com um total de 1404 contribuições. No entanto, foram apenas 121 contribuições técnico-científicas, sendo apenas 93 realizadas por profissionais de saúde. Considerando que só o nosso grupo que se dedica ao estudo e ao tratamento das DII – Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB) – possui quase 600 membros, parece evidente que a participação de nossos membros foi inexpressiva. Portanto, o GEDIIB convoca seus membros e todos aqueles que se dedicam ao estudo das DII, para uma maior participação nesta consulta pública que ficará disponível pelos próximos 20 dias.

O posicionamento oficial do GEDIIB frente a atualização do PCDT é de concordância parcial. Destacaremos a seguir os pontos que estamos em desacordo:

- a não incorporação de adalimumabe (ADA), golimumabe (GOLI), tofacitinibe (TOFA) e ustekinumabe (UST) para o tratamento da RCU moderada-grave
- preferência por ciclosporina e não pelo Infliximabe, no tratamento da colite aguda grave refratária a corticoterapia endovenosa (terapia de resgate)
- a não consideração do ajuste de dose do vedolizumabe em caso de perda de resposta com redução da frequência para cada 4 semanas, conforme previsto em bula

Não incorporação de adalimumabe (ADA), golimumabe (GOLI), tofacitinibe (TOFA) e ustekinumabe (UST)

Adalimumabe

O adalimumabe é aprovado pela ANVISA para o tratamento da RCU. A terapia com ADA na RCU foi inicialmente descrita com a publicação do estudo ULTRA 1, que avaliou a eficácia da droga na indução de remissão clínica em pacientes virgens de tratamento com biológico. Foram incluídos 390 pacientes randomizados em três grupos: ADA na posologia de indução com 160/80mg nas semanas 0 e 2, seguido de 40mg nas semanas 4 e 6, 80/40mg na indução

Diretoria 2019/2020

Rogério Saad-Hossne
Presidente

Eduardo Garcia Vilela
Vice-Presidente

Ligia Yukie Sasaki
Secretária Geral

Genoile Oliveira Santana
Secretária Adjunta

José Miguel Luz Parente
Tesoureiro

Antônio Carlos S. Moraes
Tesoureiro Adjunto

(semanas 0 e 2) seguido de 40mg a cada duas semanas e o grupo placebo. Ao final de 8 semanas, aproximadamente 19% dos pacientes do grupo 160/80mg apresentaram remissão clínica contra 9,2% dos pacientes no grupo placebo ($p=0,031$) (1). Ademais, o estudo ULTRA 2 (2) incluiu pacientes com RCU moderada a grave tratados com ADA tiveram taxas de remissão livre de esteroides superiores aos tratados com ao placebo. Além disso, aqueles que receberam adalimumabe apresentaram menor número de hospitalizações (3). Recentemente, em um estudo observacional e multicêntrico realizado no Brasil, Zacharias e colaboradores revelaram a efetividade do adalimumabe em pacientes com RCU moderada a grave refratários e/ou virgens de outros biológicos. Os autores observaram taxas de resposta e remissão clínica na semana 52 de 61% e 47%, respectivamente (4).

Um fato a favor de medicamentos com mecanismo de ação sistêmica como são os anti-TNFs é deles serem indicados em portadores de DII com manifestações extraintestinais (MEI) As MEIS podem acometer de 6 a 47% dos portadores Crohn e RCU. Na população pediátrica, a incidência de MEI pode atingir 2/3 dos casos (22). A sacroileíte, lesão inflamatória das articulações sacroilíacas pode estar associada a DII em 20 a 50% dos casos. Além disso, existe o risco de 1 a 10% de progressão para espondilite anquilosante.

As MEI oftalmológicas também são um problema. Cerca de 1% dos portadores de DII manifestam doenças oculares como a episclerite e a uveíte. Essas doenças que podem levar a perda permanente da visão. Ademais, manifestação cutâneas não são incomuns: eritema nodoso (4,2 a 7,5%) e pioderma gangrenoso (0,6 a 2,1%) podem se manifestar em concomitância com a DII (5).

Por isso, uma vez que o adalimumabe tem ação sistêmica e que também está indicado para o tratamento de outras doenças inflamatórias imunomediadas (artrite reumatoide, psoríase, espondilite anquilosante) pode ser indicado na DII associada a MEI.

Um outro ponto positivo à incorporação é a perda de resposta. É estimado que a taxa de perda de resposta aos anti-TNF ocorra entre 10 a 15% ao ano. Seria importante incluir outros agentes da mesma classe, principalmente naqueles pacientes que responderam satisfatoriamente ao anti-TNF e perderam resposta ao longo do tempo. Além disso, não é incomum a interrupção do tratamento devido a eventos adversos. Reações alérgicas relacionadas aos anti-TNF são descritas em 5 a 8%, o que pode levar a interrupção do tratamento e conseqüente necessidade de substituição por outro agente da mesma classe.

Seria razoável dizer que, uma vez que o ADA já está incorporado ao PCDT do tratamento da doença de Crohn, deveria ser considerada a incorporação desse biológico no PCDT da RCU. Seguem outras justificativas à incorporação do ADA:

- é de uso subcutâneo o que favorece a auto aplicação e conseqüente melhor adesão ao tratamento
- por ser de uso subcutâneo, não necessita de centros ou unidades de infusão para ser administrado
- já foi aprovado pela ANVISA para crianças maiores de 6 anos e faz parte da lista de medicamentos indicados por vários consensos de especialistas (8)

Golimumabe

A eficácia do golimumabe nos pacientes com RCUI ativa moderada a grave refratários a esteroides e/ou 5ASA e/ou tiopurinas foi estabelecida pelo estudo PURSUIT (9). Todos os pacientes eram virgens de anti-TNF. Os pacientes que mostraram resposta a terapia de indução na semana 6, estudo também mostrou a superioridade do golimumabe em relação ao placebo na remissão livre de corticoide na semana 54 (10).

Outros estudos conduzidos em cenários de “vida real” confirmaram a eficácia do golimumabe no tratamento da RCU. Tanto em pacientes virgens de tratamento quanto naqueles que falharam a outras terapias anti-TNF (11,12). Em um desses trabalhos, os resultados demonstram uma redução significativa na atividade clínica, bioquímica e endoscópica da doença, bem como um efeito poupador de esteroides em pacientes com doença previamente refratária (11). Em outro estudo, a taxa de permanência de uso da medicação em 1 ano foi de 63%, sugerindo a eficácia da medicação nesse período (12). Chama atenção também que o golimumabe não mostrou diferença na resposta clínica entre virgens ou previamente expostos a outro anti-TNF (12). Esse fato indicou que o golimumabe poderia ser usado como terapia anti-TNF de primeira linha, bem como para resgatar pacientes falhados a outras medicações dessa classe. Ademais, as diretrizes do ACG (22) e ECCO (5) recomendaram o uso do golimumabe na RCU moderada a grave. Por ser um agente anti-TNF e também de uso subcutâneo, as justificativas para a incorporação do golimumabe são semelhantes as já apontadas para o adalimumabe.

Tofacitinibe

O tofacitinibe é uma pequena molécula de uso oral. O TOFA inibe as enzimas citoplasmáticas JAK1, JAK3, e, em menor grau, a JAK2 (14-16). A ocupação dos receptores resulta no bloqueio da sinalização de diversas citocinas, incluindo as interleucinas (IL) 2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 e interferon-gama (14-16). Estas citocinas pró-inflamatórias estão diretamente envolvidas na patogênese da DII exercendo funções na sinalização de diferentes vias inflamatórias, incluindo ativação e proliferação linfocitária (14-17).

O TOFA foi avaliado em estudos clínicos multicêntricos randomizados na RCU permitiram a consolidação de um programa de fase III (OCTAVE) em pacientes com RCU moderadamente ou gravemente ativa (18,19). No estudo de indução OCTAVE 1, a remissão clínica na semana 8 foi 18,5% no grupo TOFA (10 mg via oral, duas vezes ao dia) versus 8,2% no grupo placebo (P=0.007). No estudo de indução OCTAVE 2 de metodologia similar, a remissão clínica na semana 8 foi observada em 16,6% no grupo TOFA versus 3,6% no grupo placebo (P<0.001) (19). Uma observação interessante é a de que em ambos os estudos os efeitos do tratamento foram similares nos que receberam ou não tratamento prévio com antagonistas do TNF (19). No estudo de manutenção (OCTAVE sustain trial), duas doses foram avaliadas, 10 mg duas vezes ao dia (n=197) e 5 mg duas vezes ao dia (n=198) e comparadas ao placebo (n=198) por 52 semanas. As taxas de remissão na semana 52 foram 34,3% e 40,6% nos grupos de 5 mg e 10 mg de TOFA, respectivamente, comparados com 11,1% no grupo placebo (P<0.001 para ambas as comparações com placebo) (19). Estes achados enfatizam que pacientes com exposição prévia a agentes biológicos podem ser tratados com TOFA e apresentarem taxas de remissão clínica e cicatrização de mucosa em torno de 30%-45%, semelhante aos pacientes virgens de anti-TNF.

Diretoria 2019/2020

Rogério Saad-Hossne
Presidente

Eduardo Garcia Vilela
Vice-Presidente

Ligia Yukie Sasaki
Secretária Geral

Genoile Oliveira Santana
Secretária Adjunta

José Miguel Luz Parente
Tesoureiro

Antônio Carlos S. Moraes
Tesoureiro Adjunto

Diretoria 2019/2020

Rogério Saad-Hossne
Presidente

Eduardo Garcia Vilela
Vice-Presidente

Ligia Yukie Sasaki
Secretária Geral

Genoile Oliveira Santana
Secretária Adjunta

José Miguel Luz Parente
Tesoureiro

Antônio Carlos S. Moraes
Tesoureiro Adjunto

A principal justificativa da incorporação do TOFA ao PCDT da RCU reside no fato dele não ser um medicamento biológico, e, portanto, não induzir a imunogenicidade (produção de anticorpos contra droga que levam a eventos adversos como perda de resposta e fenômenos alérgicos). Além custo de tratamento entre todos os medicamentos biológicos aprovados no mercado brasileiro quanto por não necessitar de gastos adicionais, tanto no processo logístico (cadeia fria para transporte e armazenamento) quanto para a administração (medicamento de uso oral).

Ustequinumabe

O ustequinumabe (UST) é um anticorpo monoclonal que bloqueia a subunidade p40 da interleucina-12 e da interleucina-23. O UST está indicado para o tratamento da psoríase, da artrite psoriática e da doença de Crohn (21,28). Recentemente, a ANVISA aprovou o UST para o tratamento da RCU moderada-grave refratária à terapia convencional (29). A eficácia e segurança do UST na RCU foi comprovada em um multicêntrico, randomizado e placebo controlado denominado UNIFI (21). Foram incluídos 961 pacientes para o estudo. O UST foi avaliado após a indução com a dose de 130 mg, 6 mg/Kg e placebo em pacientes com RCU moderada-grave virgens ou previamente expostos à terapia com outros agentes biológicos. Os pacientes respondedores a terapia de indução ao final de 8 semanas após a indução foram randomizados para o tratamento de manutenção para receber placebo ou UST na dose de 90 mg SC a cada 8 ou 12 semanas por um período de 44 semanas. As taxas de remissão clínica com UST após a indução (UST dose 130 mg = 15,6% e UST dose 6 mg/Kg = 15,5%) foram superiores ao placebo (5,3%). Na fase de manutenção, ao final de 44 semanas de tratamento, as taxas de remissão clínica nos pacientes que receberam o UST 90 mg SC a cada 8 semanas (43,8%) ou a cada 12 semanas (38,4%) foram superiores à dos que receberam placebo (24,0%) (21). Esses dados publicados deram subsídio à aprovação do UST para o tratamento da RCU pela ANVISA (29).

São três as justificativas para a incorporação do ustequinumabe para o tratamento da RCU: mecanismo de ação diferente, uso subcutâneo e perfil de segurança.

- o UST é um agente que bloqueia as interleucinas 12 e 23 e consequentemente controla o processo mediado pela via TH1 e TH17. É sabido que cerca de 30 a 50% dos pacientes são não respondedores primários a qualquer medicamento usado no tratamento das DII (30). Seria conveniente e importante termos vários mecanismos de ação distintos para indicar quando necessário.
- como vimos anteriormente nesse texto quando nos referimos ao adalimumabe e ao golimumabe, o uso subcutâneo pode ter vantagens claras em relação ao uso endovenoso. Principalmente quando se refere à praticidade de uso domiciliar sem envolver centros de infusão. Isso de certa forma pode trazer melhor adesão à terapia. Ademais, o UST tem uma vantagem de poder ser administrado a cada 8 ou 12 semanas.
- somada às vantagens de ser um mecanismo de ação diferente, de uso subcutâneo, e de posologia cômoda, o UST tem um perfil de segurança superior aos outros imunossupressores como os anti-TNF e o TOFA. O UST tem um perfil de segurança semelhante ao vedolizumabe (31).

Preferência por ciclosporina e não pelo Infliximabe, no tratamento da colite aguda grave refratária a corticoterapia endovenosa (terapia de resgate)

A manifestação aguda e grave da RCU se apresenta em 25% dos pacientes portadores da doença (24). Nesses casos, é fundamental a internação hospitalar e o tratamento com drogas endovenosas na tentativa do controle do processo inflamatório. Em 2/3 dos casos é possível o terapia e devem receber outros medicamentos para evitar a necessidade de uma cirurgia (24,25).

Vários estudos revelaram que tanto a ciclosporina quanto o infliximabe são indicados nesse cenário que descrevemos acima de refratariedade ao corticoide endovenoso. Um estudo de meta-análise não mostrou diferenças significativas entre infliximabe e ciclosporina nas taxas de colectomia, de reações adversas a medicamentos, bem como, em complicações pós-operatórias, quando comparadas as duas drogas. Todavia, um estudo avaliou a custo-efetividade do infliximabe em relação à ciclosporina. Para um paciente com peso corporal de 70 kg, os custos do tratamento com infliximabe, ciclosporina e cirurgia durante um período de 1 ano foram de € 17.062, € 14.784, € 13.979, respectivamente. Os números associados de QALYs foram 0,80, 0,70 e 0,58 para infliximabe, ciclosporina e cirurgia, respectivamente. A taxa de custo-efetividade incremental para infliximabe foi de € 24.277 por QALY ganho em comparação com a ciclosporina e de € 14.639 por QALY ganho em comparação à cirurgia. Esse estudo concluiu que o regime de indução com infliximabe tem o melhor custo-benefício em comparação à ciclosporina e a cirurgia para pacientes com RCU aguda grave refratária a corticosteroides intravenosos (26).

Além da vantagem econômica do uso do Infliximabe em relação à ciclosporina, a escolha do tratamento deve ser baseada na experiência pessoal com cada medicamento. Como o infliximabe é utilizado de forma rotineira na doença de Crohn em pacientes ambulatoriais, já existe maior familiaridade com esse fármaco entre os profissionais de saúde. Por outro lado, a ciclosporina é usada menos frequentemente e somente em centros específicos que já possuem familiaridade, experiência com dosagem, monitorização da concentração da droga e manejo de eventos adversos (4). Ademais, os pacientes que são resgatados com ciclosporina necessitarão de outro medicamento como droga de manutenção. O infliximabe, além de ser eficaz no resgate também poderá ser usado como medicamento de manutenção da remissão clínica (20, 27).

Entendemos, portanto, que o infliximabe é a droga de escolha no resgate da colite grave refratária a terapia com corticoides endovenosos. Em nossa opinião, o uso da ciclosporina está indicada em casos excepcionais e por escolha pessoal de cada serviço médico.

Não consideração do ajuste de dose do vedolizumabe em caso de perda de resposta

Assim como previsto para os agentes anti-TNF, em caso de perda de resposta, é possível a otimização da dose do vedolizumabe com diminuição da frequência de administração da droga para cada 4 semanas. Este ajuste está previsto na bula da medicação (32) e é passível de resgate de resposta em até 35% dos pacientes que perderam resposta, segundo dados de seguimento dos pacientes que entraram nos estudos de extensão do pivotal GEMINI 1 (33).

PROPOSTA DE INCORPORAÇÃO NA CONITEC

Diretoria 2019/2020

Rogério Saad-Hossne
Presidente

Eduardo Garcia Vilela
Vice-Presidente

Ligia Yukie Sasaki
Secretária Geral

Genoile Oliveira Santana
Secretária Adjunta

José Miguel Luz Parente
Tesoureiro

Antônio Carlos S. Moraes
Tesoureiro Adjunto

Diante de tudo exposto, sugerimos a incorporação no novo PCDT de TODOS os fármacos biológicos (de uso subcutâneo ou endovenosa) e molécula pequena registrados e aprovados pela ANVISA para o tratamento da RCU. A sugestão desta sociedade é de elaborar uma diretriz de indicado o tratamento com biológicos ou com molécula pequena nos seguintes cenários clínicos:

- pacientes com índice de atividade da doença igual ou maior a 6 pelo escore de Mayo (com subescore de endoscopia de pelo menos 2), refratários ao uso de corticoides, aminossalicilatos e imunomoduladores (tiopruinas ou metotrexato) por um período mínimo de três meses
 - pacientes portadores de colite aguda grave e refratários a corticoterapia endovenosa devem receber infliximabe como a primeira opção de resgate. O uso da ciclosporina deve ser uma opção de cada serviço que tenha familiaridade, experiência com dosagem, monitorização da concentração da droga e manejo de eventos adversos

Diretoria 2019/2020

Rogério Saad-Hossne
Presidente

Eduardo Garcia Vilela
Vice-Presidente

Ligia Yukie Sasaki
Secretária Geral

**Genoile Oliveira
Santana**
Secretária Adjunta

José Miguel Luz Parente
Tesoureiro

**Antônio Carlos S.
Moraes**
Tesoureiro Adjunto

Este posicionamento deve ser divulgado na presente data.

São Paulo, 03 de dezembro de 2019.

Rogério Saad Hossne
Presidente

Referências

1. 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.
2. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-65.e1-3. eagan BG, Sandborn WJ, Lazar A, Thakkar RB, Huang B, Reilly N, et al. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):110-8. e3.
3. Zacharias P, Damião AOMC, Moraes AC, Teixeira FV, Ludvig JC, Nones RB, Saad-Hossne R, Sasaki LY, Silva RPLD, Facchin I, Olandoski M, Kotze PG. Adalimumab for ulcerative colitis: results of a Brazilian multicenter observational study. *Arq gastroenterol*. 2017 dec;54(4):321-327
4. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(6):649-70.
5. Suhler EB, Adán A, Brézin AP, Fortin E, Goto H, Jaffe GJ et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. *Ophthalmology*. 2018. Jul;125(7):1075-1087.
6. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. ; Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3279-89.
7. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, Carpi JM, Bronsky J et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care- an Evidence-Based Guideline from ECCO and ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 May 30.
8. golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):85-95; quiz e14-5.
9. 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.
10. Samaan M, Pavlidid P, Digby-Bell J, et al. Golimumab: Early experience and medium term outcomes from two UK tertiary centres. *Frontline Gastroenterology* 2018.
11. Taxonera C, Rodríguez C, Bertoletti F, Menchén L, Arribas J, Sierra M et al. Clinical Outcomes of Golimumab as First, Second or Third Anti-TNF Agent in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis. 2017 Aug;23(8):1394-1402.

12. Janssen. Simponi. Bula de produto. 2019. [Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8460292013&pIdAnexo=1817594]
13. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2017;66:199-209.
14. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. JAK inhibition in inflammatory bowel disease. *Exp Rev Clin Immunol*. 2017;13:693-703.
15. De Vries LCS, Wildenberg ME, De Jonge WJ, D'Haens GR. The future of Janus Kinase inhibitors in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2017;11:885-93.
16. Boland BS, Sandborn WJ, Chang JT. Update on Janus kinase antagonists in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43:603-17.
17. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;367:616-24.
18. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-36.
19. Danese S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Rutgeerts P, Reinisch W. Review article: the role of anti-TNF in the management of ulcerative colitis -- past, present and future. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 May;37(9):855-66
20. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, Adedokun OJ, Li K, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Danese S, Targan S, Abreu MT, Hisamatsu T, Szapary P, Marano C; UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1201-1214
21. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114(3)
22. Jang HJ, Kang B, Choe BH. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl Pediatr*. 2019 Jan;8(1):4-15. doi: 10.21037/tp.2019.01.06
23. Narula N, Fine M, Colombel JF, Marshall JK, Reinisch W. Systematic Review: Sequential Rescue Therapy in Severe Ulcerative Colitis: Do the Benefits Outweigh the Risks? *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1683-1694
24. Chang KH, Burke JP, Calvin Coffey J. Infliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* (2013) 28:287-293
25. Chaudhary MA, Fan F. Cost-Effectiveness of Infliximab for the Treatment of Acute in the Netherlands. *Biol Ther* (2013) 3:45-60
26. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, Vilien M, Ström M, Danielsson A, Verbaan H, Hellström PM, Magnuson A, Curman B. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005 Jun;128(7):1805-11.

Diretoria 2019/2020

Rogério Saad-Hossne
Presidente

Eduardo Garcia Vilela
Vice-Presidente

Ligia Yukie Sasaki
Secretária Geral

Genoile Oliveira Santana
Secretária Adjunta

José Miguel Luz Parente
Tesoureiro

Antônio Carlos S. Moraes
Tesoureiro Adjunto

27. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, Mascelli MA. Discovery and mechanism of ustekinumab. A human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs*. 2011 Nov-Dec; 3(6): 535–545
28. <https://gediib.org.br/noticias/anvisa-aprova-o-uso-do-ustequinumabe-para-retocolite-ulcerativa-rcu/> acessado 29/11/2019
29. Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2018 May 25;12(6):635-643
30. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Aug;48(4):394-409
31. Takeda CAI. Entyvio. Bula de produto. 2009 [Available from: https://www.takeda.com/siteassets/pt-br/home/what-we-do/produtos/entyvio_1014_0816_vps.pdf.
32. Loftus EVJ, Colombel J-F, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017 Apr;11(4):400–11.