



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ**  
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CAJURU**  
**PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM COLOPROCTOLOGIA**

**PERCEPÇÃO E ATITUDE DE PRESCRITORES FRENTE AO POSICIONAMENTO DE  
NOVAS TERAPIAS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA  
INTESTINAL**

CURITIBA - PR

2021

**ROBERTA KRAUSE ROMERO**

**PERCEPÇÃO E ATITUDE DE PRESCRITORES FRENTE AO POSICIONAMENTO DE  
NOVAS TERAPIAS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA INFLAMATÓRIA  
INTESTINAL**

**Trabalho apresentado ao Hospital  
Universitário Cajuru da Pontifícia  
Universidade Católica do Paraná, como  
requisito para a conclusão do Programa de  
Residência Médica em Coloproctologia.**

**Orientador: Prof. Dr. Paulo Gustavo Kotze**

**Curitiba  
2021**

## RESUMO

**Introdução e Objetivo:** Na última década, novas terapias com diferentes mecanismos de ação foram aprovadas para o tratamento da doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU) moderadas a graves. No entanto, o posicionamento ideal dos agentes como terapias de primeira ou segunda linha ainda não é bem definido devido à falta de ensaios comparativos *head-to-head*, que ajudariam os médicos prescritores a selecionar o tratamento mais adequado para seus pacientes. Diante desse cenário, o objetivo dessa pesquisa foi avaliar a percepção e atitude de médicos que tratam Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) frente ao posicionamento de novas terapias na estratégia de tratamento dos pacientes portadores de DII em diferentes cenários, excetuando-se os agentes anti-TNF. **Metodologia:** Utilizou-se questionário anônimo desenvolvido como ferramenta de pesquisa para se determinar o posicionamento dos médicos que tratam DII frente a escolha de determinadas opções de tratamento em diferentes cenários, através de questões de múltipla escolha. Para aplicação do questionário foi utilizada a ferramenta *Google Forms*. **Resultados:** 150 médicos responderam à pesquisa, sendo em sua maioria gastroenterologistas e coloproctologistas. Nos cenários envolvendo a DC, o ustekinumabe (UST) foi a droga mais frequentemente escolhida entre os prescritores, na maioria dos cenários. Na RCU, o vedolizumabe (VEDO) foi a medicação mais escolhida. Dentre as justificativas para escolha da droga, as mais utilizadas foram a melhor eficácia pelo mecanismo de ação nesse tipo de doença e aspectos ligados à segurança destacada. **Conclusões:** O UST foi o novo biológico dominante em relação ao VEDO na DC na maioria dos cenários analisados, especialmente pelo seu mecanismo de ação. Por outro lado, o VEDO foi a escolha dominante em relação ao UST e TOFA nos cenários de RCU, principalmente pelos motivos ligados à sua eficácia (pelo mecanismo de ação) e perfil de segurança destacado. Estudos científicos comparativos de análise de resultados em pacientes são necessários em nosso meio para melhor se definir o posicionamento das drogas em nosso país.

**Palavras-chave:** Doença de Crohn; Retocolite Ulcerativa; Ustekinumab; Integrinas; Inibidores da Janus Kinase; Produtos Biológicos.

## ABSTRACT

**Background and Aims:** In the last decade, new therapies with different mechanisms of action have been approved for the treatment of moderate to severe Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). However, the ideal positioning of agents as first or second line therapies is not yet well defined due to the lack of comparative head-to-head trials, which would help prescribing physicians to select the most appropriate treatment for their patients. In view of this scenario, the objective of this survey was to evaluate the perception and attitude of Brazilian physicians who treat Inflammatory Bowel Diseases (IBD) in view of the positioning of new therapies in the treatment strategy of IBD patients in different scenarios, except for anti-tumor necrosis factor (TNF) agents. **Methodology:** An anonymous questionnaire was used to determine the position of physicians who treat IBD in relation to the choice of certain treatment options in different settings, through multiple choice questions. To apply the questionnaire, the Google Forms tool was used. **Results:** 150 physicians responded to the survey, most of whom were gastroenterologists and coloproctologists. In scenarios involving CD, Ustekinumab (UST) was the most commonly chosen agent among prescribers in most settings. In the UC, Vedolizumab (VEDO) was the most commonly chosen medication. Among the reasons for specific choices, the most used were the higher effectiveness due to the mechanism of action and aspects related to safety. **Conclusions:** UST was the new biological dominant in relation to VEDO in CD in most scenarios, especially due to its mechanism of action. On the other hand, VEDO was the dominant choice in relation to UST and TOFA in UC scenarios, mainly for reasons related to its effectiveness (by the mechanism of action) and safety profile. Comparative scientific studies of patient outcome analysis are needed to better define the positioning of drugs in our country.

**Keywords:** Crohn's disease; Ulcerative colitis; Ustekinumab; Integrins; Janus Kinase inhibitors; Biological products.

## INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA:

As doenças inflamatórias intestinais (DII), que compreendem a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC), são distúrbios inflamatórios crônicos do trato gastrointestinal caracterizados por períodos alternados de remissão e atividade. A prevalência das DII na América do Norte e Europa foi relatada em 249 e 505 por 100.000 pessoas, respectivamente.<sup>1</sup> As taxas de prevalência, incidência e mortalidade no Brasil ainda são desconhecidas, apesar de relatos regionais descreverem um aumento no número de casos novos de DC e RCU.<sup>2</sup> Presume-se que uma desregulação da resposta imune da mucosa à microflora intestinal em um hospedeiro geneticamente predisposto seja subjacente ao desenvolvimento das DII, com consequente desequilíbrio na produção de várias citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias.<sup>3</sup>

Tradicionalmente, o arsenal farmacológico para o tratamento das DII inclui derivados salicílicos (sulfassalazina, mesalazina), imunossupressores (ex., azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato), corticosteroides (ex., prednisona, hidrocortisona, metilprednisolona, budesonida) e antibióticos. Esse arsenal terapêutico, tido como “convencional”, não parece interferir na história natural da doença, apesar de melhorar a sintomatologia de muitos pacientes.<sup>4</sup>

Nos últimos 20 anos, observou-se uma verdadeira revolução no tratamento das DII, com a introdução dos medicamentos biológicos (anticorpos monoclonais). O primeiro grupo de medicamentos biológicos foi constituído pelos bloqueadores do Fator de Necrose Tumoral (TNF). As taxas de resposta clínica com esses agentes variam de 35% a 58% na DC e de 51% a 69% na RCU.<sup>5,6,7,8,9,10</sup> No entanto, até 20% a 30% dos pacientes são considerados não-respondedores primários a esse tipo de tratamento.<sup>11</sup> Além disso, um número substancial de pacientes desenvolve perda secundária de resposta, exigindo otimização da dose (23% a 46% dos pacientes) ou mudança para outro biológico em até 5% a 13% dos casos. Portanto, novos agentes biológicos e pequenas moléculas com diferentes mecanismos de ação tornaram-se necessários.<sup>12,13,14,15,16</sup>

À medida que o número de novos tratamentos (biológicos e novas moléculas) disponíveis para o manejo das DII aumenta, os médicos devem fazer escolhas em relação a qual medicamento iniciar com base nas características e valores individuais do paciente. Por mais de uma década, os anti-TNFs foram os únicos biológicos aprovados, mas agora estão disponíveis medicamentos mais novos, com diferentes mecanismos de ação, que podem ser utilizados como primeira ou segunda linha no manejo tanto da DC como da RCU. Embora existam vários algoritmos para auxílio na tomada de decisões, uma

abordagem única não é totalmente prática para pacientes com características clínicas ou comorbidades distintas.<sup>17</sup>

Há variação na frequência de uso de agentes biológicos na DII em todo o mundo. Isso é consequência de diferentes fatores, como experiência dos médicos, acesso a medicamentos em sistemas de saúde públicos e privados, questões regulatórias locais e processos de educação médica continuada que também variam em diferentes regiões do globo. Atualmente, como os biológicos representam a terapia mais eficaz para se obter melhores resultados nas DII, é possível que o uso desses agentes possa estar diretamente relacionado a diferentes resultados, como redução de cirurgias abdominais e hospitalizações.<sup>2</sup>

A terapia anti-TNF tem sido a base do tratamento da DII moderada a grave há mais de 20 anos, com o infliximabe (IFX) sendo o primeiro anti-TNF aprovado no final dos anos 90. Os anti-TNFs demonstraram melhora dos sintomas clínicos, possibilidade de cicatrização da mucosa e redução de hospitalizações e cirurgias. O IFX e o adalimumabe (ADA) são aprovados pela ANVISA para RCU e DC. O golimumabe é aprovado apenas para RCU e o certolizumabe pegol somente para uso na DC.<sup>18</sup> Os agentes anti-TNF representaram um marco importante no tratamento de pacientes com DII, mudando o paradigma do tratamento e a vida de muitos pacientes.<sup>19</sup>

Nos últimos cinco anos, novas terapias, como agentes biológicos com diferentes mecanismos de ação (vedolizumabe e ustequinumabe) ou pequenas moléculas (tofacitinibe), foram aprovadas para o tratamento das DII.<sup>20,21,22,23</sup> Além disso, o desenvolvimento de diferentes estratégias de tratamento (como o uso precoce de imunossupressão combinada e a abordagem *treat-to-target*) também contribuiu para melhores resultados para os pacientes.<sup>24,25,26</sup>

A via de sinalização Janus quinase (JAK) / transdutor e ativador da transcrição (STAT) (JAK-STAT) está implicada na regulação da imunidade inata e adaptativa e da hematopoiese, pois participa do crescimento, sobrevivência, diferenciação e migração celular. Assim, a via de sinalização JAK-STAT é ativada via ligação de citocinas nas células T e desencadeia sua diferenciação em células T auxiliares, mediadoras da resposta inflamatória nas DII.<sup>3</sup>

Os inibidores da JAK (iJAK) são uma nova classe de medicamentos de pequenas moléculas que modulam as vias inflamatórias, bloqueando um ou mais dos receptores de citocinas que ativam as tirosino-quinases intracelulares, que são proteínas ativadas pela ligação das citocinas com seus respectivos receptores, e estão sendo cada vez mais utilizados no tratamento de doenças imunomediadas. O tofacitinibe (TOFA), um iJAK não

seletivo, foi aprovado no Brasil para RCU moderada a grave, refratária ou intolerante aos agentes anti-TNF. Embora o TOFA esteja associado às vantagens da administração oral, início rápido de ação e baixa imunogenicidade, existem situações de segurança a serem levadas em consideração, como o risco de tromboembolismo, infecções por herpes zoster e hiperlipidemia; cada uma com nuances específicas referentes a estratégias de prevenção e monitoramento. Considerações como gravidez, amamentação e histórico de malignidade também devem ser analisadas com extrema cautela, uma vez que poucos dados estão disponíveis para orientação com o uso dos inibidores da JAK.<sup>27</sup>

Ao contrário dos anticorpos monoclonais usados para tratar as DII, os iJAK são pequenas moléculas, o que facilita a administração oral e distribuição de medicamentos no local da ação no trato gastrointestinal. Esses agentes são tipicamente absorvidos rapidamente e têm meia-vida curta (dentro de algumas horas) e estão sendo desenvolvidos para ter absorção sistêmica limitada, potencialmente reduzindo o risco de eventos adversos.<sup>3</sup>

O Ustekinumabe (UST), anticorpo monoclonal que causa bloqueio da subunidade p40 das interleucinas (IL) -12 e IL-23, foi aprovado para uso em pacientes com DC, após sua segurança e eficácia terem sido demonstradas nos estudos UNITI.<sup>22,28</sup> O UNITI-1 foi o estudo que avaliou a segurança e a eficácia do UST em pacientes com DC moderada a severamente ativa que falharam ou foram intolerantes aos anti-TNF. Embora a eficácia tenha sido menor em pacientes que falharam anteriormente à terapia anti-TNF, o tratamento com UST mostrou clara superioridade em comparação com o placebo.

O UST é eficaz no tratamento da DC, mesmo em não-respondedores biológicos anteriores. Dados de mundo real publicados em um estudo multicêntrico no Canadá, no qual o UST foi utilizado *off-label* em pacientes que falharam em uma ou mais terapias anti-TNF, demonstraram que mais de 50% dos pacientes apresentaram melhora clínica e objetiva (endoscópica ou de imagem) e 25% dos pacientes apresentaram remissão aos 6 meses. Com relação à durabilidade do tratamento, o UST parece ser menos imunogênico que o IFX e o ADA, com apenas 2,3% dos pacientes desenvolvendo anticorpos antidrogas nos testes de registro, aumentando a durabilidade do tratamento e a possibilidade de monoterapia com esse medicamento. Não parece haver risco aumentado em relação à infecção por tuberculose com o uso de UST durante os ensaios clínicos. São necessários mais dados sobre o UST na gravidez <sup>22,29,30</sup>

Em setembro de 2019, foram publicados os resultados de um grande ensaio clínico de fase 3, o estudo UNIFI, para avaliar a segurança e eficácia da terapia de indução e manutenção com UST em pacientes com RCU moderada a gravemente ativa.<sup>31</sup> O UNIFI

foi iniciado em julho de 2015 e incluiu um total de 961 pacientes com RCU demonstrando que o UST também foi eficaz e seguro na indução e manutenção da remissão em pacientes com RCU. Com base nesses resultados, o UST foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e pelo FDA para o tratamento da RCU moderada a grave em setembro de 2019 e outubro de 2019, respectivamente. Recentemente, no final de 2019, teve essa aprovação finalizada no Brasil. O principal desafio que permanece é o posicionamento do UST na RCU em comparação com outros medicamentos com diferentes mecanismos de ação na ausência de ensaios *head-to-head*.<sup>32,33</sup>

A inibição do recrutamento de leucócitos para a mucosa intestinal durante o processo inflamatório é um novo alvo terapêutico. O vedolizumabe (VEDO) é o primeiro e atualmente único medicamento aprovado nesse grupo de agentes biológicos seletivos ao intestino. Os ensaios de registro GEMINI estabeleceram a eficácia do VEDO na indução e manutenção da remissão em DC e RCU, com resultados mais favoráveis em pacientes virgens a anti-TNFs.<sup>20,21</sup> Nos últimos anos, uma grande quantidade de dados do mundo real surgiu apoiando resultados clínicos, endoscópicos e histológicos positivos em pacientes tratados com VEDO, além de solidificar os dados de segurança com a droga.<sup>34</sup>

À medida que os leucócitos trafegam pela corrente sanguínea, é ativada uma via de adesão sequencial altamente coordenada, envolvendo rolagem, ativação, adesão e migração através da parede vascular. Os leucócitos infiltrantes secretam citocinas pró-inflamatórias, levando à ativação das células endoteliais e à regulação positiva das moléculas de adesão, com aumento do recrutamento de células inflamatórias. As moléculas de adesão pertencem à família das integrinas (moléculas de adesão da superfície celular de leucócitos), que lhes permitem parar de rolar e iniciar a migração através da parede vascular. As integrinas envolvidas na migração das células T são o antígeno 1 associado à função leucocitária (LFA-1 ou  $\alpha 2\beta 2$ ) e as duas  $\alpha 4$ -integrinas ( $\alpha 4\beta 1$  e  $\alpha 4\beta 7$ ).<sup>34</sup>

O VEDO é um anticorpo monoclonal humanizado por IgG que inibe a integrina  $\alpha 4\beta 7$ , bloqueando seletivamente o tráfego de leucócitos do endotélio vascular para as camadas da parede intestinal. Seu mecanismo de ação depende do bloqueio específico da interação entre o heterodímero da integrina  $\alpha 4\beta 7$ , impedindo seu acoplamento à molécula de adesão celular da adenosina da mucosa endotelial (MAdCAM-1). Assim, reduz a população de células inflamatórias no nível da mucosa intestinal. O VEDO recebeu aprovação regulamentar (FDA) e Agência Europeia de Medicamentos dos EUA para o tratamento de pacientes com RCU e DC moderada a grave, em 2014. Foi liberado também para uso no Brasil há alguns anos. A resposta clínica e as taxas de remissão, no



acompanhamento a longo prazo, também foram evidenciadas em estudos abertos de longo prazo. Além disso, devido à sua seletividade intestinal, o VEDO está teoricamente relacionada à menor imunossupressão sistêmica, e seu perfil de segurança pode ser favorável quando comparado a outros anticorpos monoclonais.<sup>35</sup> Paradigmas de tratamento em evolução são explorados, incluindo dados sobre o papel da VEDO na DC perianal, complicações e recorrências pós-operatórias, manifestações extra-intestinais e gravidez.<sup>34</sup>

Em um estudo de coorte com quase 300 pacientes do grupo GETAID, o VEDO foi eficaz na indução da remissão completa de artropatias em quase 45% dos pacientes.<sup>36</sup> Entretanto, uma recente revisão sistemática não demonstrou eficácia do VEDO nas manifestações extra-intestinais pré-existentes e pareceu não ser eficaz no tratamento de manifestações cutâneas.<sup>37</sup> O uso de VEDO minimiza o risco de tuberculose. No consórcio VICTORY, as taxas de eventos adversos graves foram significativamente mais baixas na coorte de VEDO em comparação com pacientes tratados com anti-TNF (7,1% vs 13,1%, OR 0,51, IC95% 0,32-0,82).<sup>38</sup> O VEDO tem um perfil de segurança favorável, com baixas taxas de incidência de infecções graves, reações relacionadas à infusão e malignidades durante um longo período de tratamento.<sup>39</sup>

O estudo EVOLVE examinou retrospectivamente dados do mundo real de pacientes com RCU tratados com VEDO ou anti-TNF, sem exposição prévia a outros biológicos.<sup>40,41</sup> As taxas de resposta geral, remissão e cicatrização da mucosa foram semelhantes nos dois grupos. A taxa de persistência do tratamento (significando a duração do tratamento) foi maior entre os pacientes tratados com VEDO em comparação aos anti-TNFs. Aos 24 meses, 75,1% dos pacientes continuaram o tratamento com VEDO vs 53,8% com terapia anti-TNF ( $P < 0,01$ ). Os pacientes tratados com VEDO apresentaram uma probabilidade significativamente menor do que os pacientes tratados com anti-TNF de desenvolver exacerbação da RCU (28,3% vs 43,9%) ou eventos adversos graves (4,9% vs 10,4%). Portanto, esses dados do mundo real sugerem que a eficácia do VEDO é equivalente, ou eventualmente um pouco superior, à dos agentes anti-TNF. Em termos de segurança, o VEDO é superior aos agentes anti-TNF. O estudo EVOLVE sugere que o VEDO pode ser usado como um agente biológico de primeira linha para a RCU.

Uma análise separada do estudo EVOLVE avaliou pacientes com DC que ainda não haviam recebido tratamento com terapia biológica. A persistência do tratamento foi melhor com VEDO do que com a terapia anti-TNF aos 12 meses, mas não houve diferenças aos 18 e 24 meses. As taxas de exacerbação da DC e de cirurgias, eventos

adversos graves e infecções foram numericamente mais baixas com VEDO, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas. Esses dados novamente mostram que o VEDO é comparável aos agentes anti-TNF e, portanto, deve ser considerado uma opção razoável de tratamento em pacientes virgens de biológicos.<sup>40,41</sup>

A disponibilidade de classes diferentes de agentes biológicos com perfis variáveis de eficácia e segurança, o posicionamento de diferentes agentes no curso do tratamento, como primeira linha (em pacientes virgens de uso de biológicos prévios) e segunda linha (em pacientes com exposição prévia a agentes anti-TNF) é de extrema importância na estratégia de tratamento dos pacientes com DII. Recentemente, foi publicado o estudo VARSITY, o primeiro estudo *head-to-head* entre biológicos com diferentes mecanismos de ação na DII, que demonstrou superioridade na eficácia com uso do VEDO em relação ao ADA na RCU moderada a severa.<sup>42</sup> Contudo, há escassez de outros estudos comparativos diretos publicados sobre diferentes medicamentos, e as decisões sobre a escolha do tratamento em diferentes cenários baseiam-se principalmente na experiência do médico, algoritmos de tratamento com base em opiniões, preferência do paciente, custo do tratamento e algumas situações específicas. Compreensivelmente, há considerável variabilidade na prática em relação a escolha ideal dos biológicos e pequenas moléculas disponíveis.<sup>43</sup>

O posicionamento dessas novas opções terapêuticas na prática clínica ainda não é completamente definido. A Organização Europeia de Crohn e Colite (*European Crohn's and Colitis Organisation* - ECCO) recomenda igualmente o uso do VEDO e UST no tratamento da DC luminal ativa moderada a grave em pacientes que falharam anteriormente na terapia anti-TNF.<sup>44</sup>

Uma metanálise recentemente publicada comparando a eficácia e segurança de diferentes agentes de primeira e segunda linha no tratamento da RCU moderada a severamente ativa observou que em pacientes com exposição prévia a anti-TNF, o UST e o TOFA foram mais eficazes na indução de remissão clínica. O VEDO teve o menor risco de infecções, seguido pelo UST em testes de manutenção.<sup>45</sup>

O perfil de segurança do UST é adequado, uma vez que não foi observado aumento do risco de qualquer tipo de efeito colateral em comparação ao placebo, com perfil de segurança semelhante ao VEDO e ainda melhor que os anti-TNF em termos de risco de infecções oportunistas. Como uma vantagem comparada aos anti-TNFs, em particular ao IFX, as doses séricas de UST parecem ser mais estáveis ao longo do tempo, não estão relacionadas aos riscos relacionados à dose de eventos adversos, e o desenvolvimento de anticorpos antidrogas foi muito limitado e não é clinicamente

relevante. O UST tem a vantagem de ser administrado com uma boa margem de flexibilidade, dependendo da rapidez da resposta, pois é o medicamento que requer menos administração tanto na fase de indução quanto na de manutenção.<sup>33</sup>

Ao se comparar a efetividade e segurança do UST e VEDO em pacientes com DC refratária a anti-TNF em um estudo retrospectivo multicêntrico, Alric e colaboradores concluíram que o UST está associado a maiores taxas de persistência do tratamento e remissão clínica, particularmente naqueles com DC ileal e penetrante. Não houve diferença significativa na sobrevida livre de corticoide entre os pacientes tratados com UST e VEDO.<sup>46</sup>

Uma publicação recente sobre posicionamento de terapias no manejo da DC sugeriu um algoritmo para DC moderada a grave.<sup>47</sup> Na DC de alto risco, é preferível o uso de anti-TNF (especialmente ADA e IFX) associado a um imunossupressor, como terapia de primeira linha, ou UST em monoterapia se paciente com múltiplas comorbidades ou contraindicação a anti-TNFs. Nos pacientes com perda primária ou secundária a algum anti-TNF, UST em comboterapia deve ser o agente de segunda linha. Entretanto, se o risco de complicações associado a terapia for maior que o risco associado a gravidade da doença, sugere-se VEDO em monoterapia. Pacientes com mais idade, com comorbidades e com história de infecção ou câncer, devem ter como opção de primeira linha UST (se doença grave) e VEDO (se doença moderada), ambos em monoterapia. Se há psoríase moderada a grave concomitante, UST é o agente de escolha. VEDO não está indicado se há manifestações extra-intestinais ou na necessidade de início de ação rápido.<sup>48</sup>

Uma metanálise de rede mostrou que as evidências atuais sugerem que o IFX ou o ADA podem ser os agentes de primeira linha preferidos para DC moderada a grave em uma perspectiva de eficácia. No entanto, UST e VEDO também são eficazes nessa população de pacientes e podem oferecer um perfil de segurança superior. Em pacientes que falham a agentes anti-TNF, particularmente aqueles com não resposta primária, as evidências sugerem que o UST pode ser mais eficaz. No entanto, além da qualidade da evidência, vários outros fatores, incluindo um equilíbrio do perfil risco-benefício, julgamento clínico e experiência dos médicos, valores e preferências dos pacientes, bem como custos / recursos disponíveis, são importantes para facilitar a tomada de decisão compartilhada, desenvolvendo uma estratégia de tratamento personalizada para cada paciente e moldando a política de saúde no posicionamento de diferentes agentes. As evidências de eficácia comparativa são significativamente limitadas, baseando-se apenas em comparações indiretas. Ensaio pragmáticos *head-to-head* em pacientes virgens e expostos a biológicos são necessários para informar de maneira otimizada o

posicionamento relativo aos novos agentes disponíveis na prática clínica.<sup>43</sup> Além disso, os biomarcadores que prevêem resposta à terapia estão abrindo a porta para a medicina personalizada, complicando ainda mais os conceitos de um projeto de estudo head-to-head "justo".<sup>49</sup>

O uso de ensaios de terapia de manutenção para se avaliar a segurança das terapias pode ser enviesado, devido à inclusão seletiva de pacientes que demonstraram tolerabilidade nas fases de indução. Os resultados dessas comparações indiretas precisam ser interpretados com cautela, pois esses ensaios nem sempre refletem a prática clínica. Por exemplo, os estudos atuais não utilizaram o monitoramento terapêutico de medicamentos para entender o mecanismo plausível de falha da intervenção biológica inicial. Dadas as possíveis diferenças na eficácia das intervenções de segunda linha, dependendo do motivo subjacente à descontinuação da terapia anti-TNF anterior (não resposta primária vs. perda secundária de resposta vs. intolerância), essas informações podem ser úteis na tomada de decisões de tratamento clínico em conjunto com resultados de nossas análises.<sup>43</sup>

Este é um momento particular para o tratamento de pacientes com DII na forma moderada a grave. Escolher a melhor linha de tratamento biológico inicial ou de pequena molécula (primeira opção) pode ser uma tarefa desafiadora, dados os numerosos medicamentos e a variedade de mecanismos de ação disponíveis. Devido à ausência de estudos comparativos diretos e aos múltiplos fatores envolvidos na escolha de sequenciamento dos medicamentos, a discussão em relação ao posicionamento de anti-TNFs, anti-integrinas, inibidores de IL12 / 23 e inibidores de JAK continuarão evoluindo.<sup>17</sup>

É necessário melhor se avaliar o posicionamento dos prescritores frente a escolha dos biológicos com diferentes mecanismos de ação nas estratégias de tratamento dos pacientes portadores de DII em diferentes cenários, uma vez que há variação na frequência de uso das novas drogas disponíveis para tratamento das DII em todo o mundo. Isso é consequência de diversos fatores, como: múltiplas opções terapêuticas, diferentes cenários e fenótipos, escassez de evidências sólidas comparativas entre as drogas, experiência dos médicos, acesso a medicamentos em sistemas de saúde públicos e privados, questões regulatórias locais e processos de educação médica continuada que também variam em diferentes regiões do globo. Há falta de padronização de sequenciamento de terapias no Brasil, e analisar como os médicos estão tratando as DII em diferentes cenários pode ajudar na compreensão dos inúmeros fatores.

Diante desse cenário, o objetivo do estudo foi avaliar a percepção e atitude de médicos que tratam DII (coloproctologistas e gastroenterologistas) frente ao

posicionamento de novas terapias na estratégia de tratamento dos pacientes portadores de DII em diferentes cenários, excetuando-se os agentes anti-TNFs. Na DC, comparou-se a preferência por VEDO ou UST. Na RCU, comparou-se a preferência por VEDO, UST ou TOFA.

## **METODOLOGIA:**

Pesquisa descritiva, de opinião. Estudo por levantamento, quantitativo e qualitativo, através de questionário estruturado fechado, não validado, aplicado a médicos com experiência em tratamento das DII, dispostos a preencherem questionário dirigido.

Utilizou-se um questionário anônimo especialmente desenvolvido como ferramenta de pesquisa para se determinar o posicionamento dos médicos que tratam DII frente a escolha de determinadas opções de tratamento (biológico na DC, biológico ou pequena molécula na RCU) em diferentes cenários, através de questões de múltipla escolha.

O público-alvo para o questionário foi composto por médicos que tratam pacientes portadores de DII e prescrevem terapia biológica, pertencentes ao quadro de prescritores do GEDIIB (Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil). O questionário consta de diversas perguntas com pacientes hipotéticos com indicação de uso de terapia biológica não anti-TNF, num cenário de medicina privada.

Para aplicação do questionário foi utilizada a ferramenta *Google Forms*, que permite a criação e o envio de questionários via internet coletando automaticamente os dados e que, posteriormente, gera relatórios, gráficos e cruzamentos de dados. O ambiente virtual proporciona, de forma flexível e dinâmica, a formação de redes de pessoas que compartilham ideias e experiências em comum.

Para a realização da coleta de dados, enviamos *e-mail* de convite para participação da pesquisa a médicos prescritores de bancos de dados de *e-mails* do GEDIIB, contendo um texto de apresentação do estudo, explicando sobre o objetivo e como proceder para responder ao questionário através do link gerado pela ferramenta *Google Forms* (anexado na mensagem).

O questionário incluiu inicialmente dados demográficos dos prescritores, como tempo de prática, especialidade, número de pacientes tratados com DII por mês, perfil de hospital que trabalha (público, privado ou acadêmico), entre outros. Posteriormente, as perguntas incluíram como possíveis alternativas aos diferentes casos apresentados as seguintes opções de medicamentos: TOFA/VEDO/UST para tratamento de RCU e VEDO/UST para tratamento de DC. Todos os casos foram simulados no sistema privado de saúde, visto que as novas opções terapêuticas apresentam limitação de acesso no sistema público. Os casos simulados de DC envolveram portadores de doença de delgado, de cólon/reto, DC perianal associada, em pacientes maiores e menores que 70 anos de idade, com uso prévio de anti-TNFs ou não, com ou sem manifestações extra-intestinais. Os casos de RCU envolveram proctite, proctocolite esquerda ou pancolite,

igualmente em pacientes maiores e menores que 70 anos de idade, com uso prévio de anti-TNFs ou não, com ou sem manifestações extra-intestinais.

Após as opções terapêuticas escolhidas em cada cenário, opções de múltipla escolha para justificar a opção medicamentosa foram oferecidas. A depender do cenário foram oferecidas como justificativa: eficácia relacionada ao mecanismo de ação, acesso facilitado, segurança destacada, experiência do médico, evidência científica, comodidade posológica e rápido mecanismo de ação.

A escolha deste formato deu-se pelas facilidades por ele proporcionadas, como a possibilidade de recebimento e preenchimento on-line e a disponibilidade tecnológica presente, bastando ao respondente acessar o questionário através do link, responder às questões e clicar em “enviar” ao final.

Após o término da coleta, foram extraídos relatórios e gráficos do *Google Forms* com os resultados gerais das respostas. A partir dos resultados foram realizados alguns cruzamentos descritivos de questões para se analisar as variáveis em frequência absoluta (porcentagens).

Os dados foram coletados e armazenados em uma planilha do Microsoft Excel. A análise de dados foi realizada por estatístico, com o auxílio do programa computacional SPSS v.22.0. Os resultados foram expressos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios padrões (variáveis quantitativas) ou por frequências e percentuais (variáveis qualitativas). Variáveis qualitativas foram analisadas pelo teste de qui-quadrado. O teste t de student foi utilizado para variáveis quantitativas nas comparações. Foi considerada diferença estatística significativa quando  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS:

Após análise de todas as respostas disponíveis na plataforma do Google Forms, foram identificadas 160 respostas. Foram posteriormente excluídas 10 respostas duplicadas, resultando em um total de 150 respondedores para a análise dos dados.

As características de base dos respondedores encontram-se detalhadas na tabela 1. Conforme observado, não houve diferença significativa entre os respondedores em relação ao sexo e a média de idade dos participantes foi de 48 anos ( $\pm 10,94$ ). Cinquenta e seis por cento dos respondedores eram gastroenterologistas, enquanto 40% eram Coloproctologistas. Com relação ao tempo de prática, 50,7% tinham menos de 20 anos e 49,3% tinham mais de 20 anos. A maioria dos prescritores (54,7%) atende pacientes tanto do sistema público quanto do privado. Oitenta por cento dos participantes já precisaram de judicialização para se ter acesso a um biológico novo e 75,3% trabalham com equipe multidisciplinar.

Variável analisada	N (%)
Sexo (Masculino) N. %	76 (50,7%)
Idade média (anos)	48 $\pm$ 10,94
<b>Especialidade (N. %)</b>	
Gastroenterologia	86 (57,3%)
Coloproctologia	60 (40%)
Gastropediatria	2 (1,3%)
Cirurgião do Aparelho Digestivo	2 (1,3%)
<b>Tempo de prática (N. %)</b>	
<5 anos	15 (10%)
5-10 anos	19 (12,7%)
10-20 anos	42 (28%)
>20 anos	74 (49,3%)
<b>Prática principal (N. %)</b>	
Público e Privado	83 (55,3%)
Privado	45 (30%)
Público Universitário	22 (14,7%)
<b>Atendimento de pacientes/mês (N. %)</b>	
<20	31 (20,7%)
20-50	56 (37,3%)
50-100	40 (26,7%)
>100	23 (15,3%)

Tabela 1: características de base dos respondedores prescritores (n=150).

Em relação à DC, os dados completos relacionados às respostas encontram-se detalhados na tabela 2. Conforme observado, a droga mais escolhida dentre os 14 cenários foi o UST. O VEDO foi a droga mais votada em apenas três cenários: paciente de 70 anos portador de colite de Crohn refratário a dois anti-TNF, paciente de 45 anos portador de colite de Crohn refratário ao tratamento convencional, mas que não aceita



usar anti-TNF e paciente de 70 anos portador de colite de Crohn refratário ao tratamento convencional, mas que não aceita usar anti-TNF. Dentre as justificativas, as mais escolhidas foram: melhor eficácia pelo mecanismo de ação nesse tipo de doença e segurança destacada.

Cenários	Medicamentos		Justificativas						
	VEDO N. (%)	UST N. (%)	A N. (%)	B N. (%)	C N. (%)	D N. (%)	E N. (%)	F N. (%)	G N. (%)
1	42(28%)	108(72%)	55(36,7%)	14(9,3%)	10(6,7%)	13(8,7%)	33(22%)	5(3,3%)	20(13,3%)
2	89(59,3%)	61(40,7%)	23(15,3%)	5(3,3%)	89(59,3%)	7(4,7%)	20(13,3%)	0(0%)	6(4%)
3	77(51,3%)	73(48,7%)	48(32%)	14(9,3%)	28(18,7%)	12(8%)	26(17,3%)	9(6%)	13(8,7)
4	104(69,3%)	46(30,7%)	23(15,3%)	5(3,3%)	91(60,7%)	8(5,3%)	19(12,7%)	1(0,7%)	3(2%)
5	20(13,3%)	130(86,7%)	69(46%)	5(3,3%)	7(4,7%)	10(6,7%)	47(31,3%)	4(2,7%)	8(5,3%)
6	49(32,7%)	101(67,3%)	54(36%)	6(4%)	49(32,7%)	6(4%)	28(18,7%)	0(0%)	7(4,7%)
7	38(25,3%)	112(74,7%)	59(39,3%)	10(6,7%)	13(8,7%)	10(6,7%)	43(28,7%)	7(4,7%)	8(5,3%)
8	67(44,7%)	83(55,3%)	38(25,3%)	5(3,3%)	65(43,3%)	3(2%)	30(20%)	4(2,7%)	5(3,3%)
9	18(12%)	132(88%)	84(56%)	2(1,3%)	7(4,7%)	9(6%)	39(26%)	2(1,3%)	7(4,7%)
10	36(24%)	114(76%)	76(50,7%)	2(1,3%)	26(17,3%)	7(4,7%)	32(21,3%)	0(0%)	7(4,7%)
11	34(22,7%)	116(77,3%)	78(52%)	4(2,7%)	25(16,7%)	3(2%)	29(19,3%)	3(2%)	8(5,3%)
12	49(32,7%)	101(67,3%)	68(45,3%)	4(2,7%)	43(28,7%)	3(2%)	27(18%)	1(0,7%)	4(2,7%)
13	24(16%)	126(84%)	86(57,3%)	4(2,7%)	13(8,7%)	5(3,3%)	33(22%)	3(2%)	6(4%)
14	26(24%)	114(76%)	82(54,7%)	2(1,3%)	30(20%)	2(1,3%)	26(17,3%)	0(0%)	8(5,3%)

Tabela 2: descrição das respostas dos prescritores para os casos de Doença de Crohn segundo os medicamentos escolhidos. VEDO (vedolizumabe); UST (ustequinumabe). Justificativa A (eficácia); B (facilidade acesso); C (segurança); D (experiência pessoal); E (evidências científicas); F (posologia); G (rápida ação).

Em relação à RCU, as respostas encontram-se detalhadas na tabela 3. A droga mais escolhida foi o VEDO. O UST foi a droga mais votada em apenas dois cenários: paciente de 45 anos portador de RCU (proctocolite esquerda) refratária ao tratamento convencional otimizado, com atividade moderada a severa, virgem de biológicos, com contra-indicação ao uso de anti-TNF, apresentando manifestações extra-intestinais (eritema nodoso e artralguas tipo 1) e paciente de 70 anos portador de RCU (proctocolite esquerda) refratária ao tratamento convencional otimizado, com atividade moderada a severa, virgem de biológicos, com contra-indicação ao uso de anti-TNF, apresentando manifestações extra-intestinais (eritema nodoso e artralguas tipo 1). Dentre as justificativas, as mais escolhidas foram: melhor eficácia pelo mecanismo de ação nesse tipo de doença e segurança destacada. Não houve nenhum cenário onde o tofacitinibe foi escolhido pela maioria dos respondedores.

Cenários	Medicamentos			Justificativas						
	Vedo N. (%)	Uste N. (%)	Tofa N. (%)	A N. (%)	B N. (%)	C N. (%)	D N. (%)	E N. (%)	F N. (%)	G N. (%)
1	91(60,7%)	15(10%)	44(29,3%)	62(41,3%)	8(5,3)	16(10,7%)	12(8%)	28(18,7%)	9(6%)	15(10)
2	120(80%)	19(12,7%)	11(7,3%)	47(31,3%)	6(4%)	56(37,3%)	9(6%)	27(18%)	2(1,3%)	3(2%)
3	103(68,7%)	17(11,3%)	30(20%)	65(43,3%)	10(6,7%)	16(10,7%)	10(6,7%)	30(20%)	9(6%)	10(6,7%)
4	131(87,3%)	11(7,3%)	8(5,3%)	48(32%)	6(4%)	60(40%)	8(5,3%)	20(13,3%)	4(2,7%)	4(2,7%)
5	72(48%)	37(24,7%)	41(27,3%)	58(38,7%)	5(3,3%)	10(6,7%)	15(10%)	34(22,7%)	8(5,3%)	20(13,3%)
6	100(66,7%)	41(27,3)	9(6%)	43(28,7%)	5(3,3%)	52(34,7%)	7(4,7%)	25(16,7%)	3(2%)	15(10%)
7	98(65,3%)	27(18%)	25(16,7%)	60(40%)	9(6%)	13(8,7%)	12(8%)	31(20,7%)	9(6%)	16(10,7%)
8	120(80%)	20(13,3%)	10(6,7%)	43(28,7%)	9(6%)	50(33,3%)	8(5,3%)	30(20%)	2(1,3%)	8(5,3%)
9	50(33,3%)	84(56%)	16(10,7%)	82(54,7%)	6(4%)	20(13,3%)	5(3,3%)	31(20,7%)	3(2%)	3(2%)
10	59(39,3%)	83(55,3%)	8(5,3%)	73(48,7%)	5(3,3%)	42(28%)	1(0,7%)	27(18%)	1(0,7%)	1(0,7%)

Tabela 3: descrição das respostas dos prescritores para os casos de retocolite ulcerativa segundo os medicamentos escolhidos. VEDO (vedolizumabe); UST (ustequinumabe); TOFA (tofacitinibe). Justificativa A (eficácia); B (facilidade acesso); C (segurança); D (experiência pessoal); E (evidências científicas); F (posologia); G (rápida ação).

Após a indução com UST intravenoso nos pacientes virgens de biológicos, a maioria dos prescritores utiliza a posologia de 8 em 8 semanas para manutenção subcutânea do UST, tanto na DC (76,5%) quanto na RCU (70,7%). Esses achados encontram-se ilustrados nos gráficos 1 e 2.

Ao prescrever Ustequinumabe para doença de Crohn, em paciente virgem de biológicos, vc após a indução EV orienta a manutenção SC com que posologia na maioria dos seus pacientes?

149 respostas

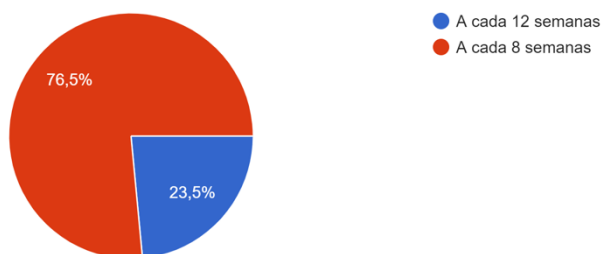


Gráfico 1: Posologia de manutenção do UST na DC.

Ao prescrever Ustequinumabe para Retocolite Ulcerativa, em paciente virgem de biológicos, vc após a indução EV orienta a manutenção SC com que posologia na maioria dos seus pacientes?

150 respostas

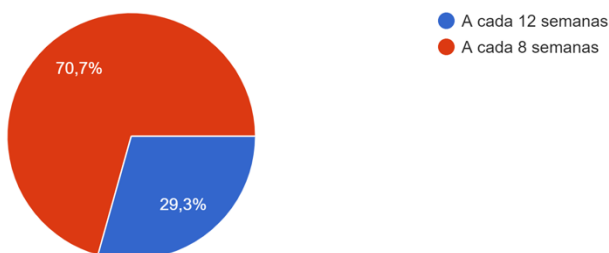


Gráfico 2: Posologia de manutenção do UST na RCU.

Em uma subanálise que comparou as respostas dos gastroenterologistas comparativamente com coloproctologistas, observou-se que os gastroenterologistas atendem um número maior de pacientes por mês ( $p=0,035$ ). Quanto a escolha das drogas na DC, houve diferença significativa apenas nos cenários 6 ( $p=0,041$ ) e 11 ( $p=0,029$ ), com os gastroenterologistas prescrevendo mais UST do que os coloproctologistas (tabela suplementar 1). Já na RCU não houve diferença significativa na escolha das drogas entre gastroenterologistas e coloproctologistas (tabela suplementar 2).

Ao se comparar as respostas dos prescritores que atuam unicamente em sistema privado com os demais (privado + público e apenas público), houve diferença estatística nos cenários 11 ( $p=0,039$ ), 12 ( $p=0,025$ ) e 13 ( $p=0,035$ ) da DC, em que se observou que os demais prescrevem proporcionalmente mais UST em comparação com os prescritores que atuam apenas no sistema privado (tabela suplementar 3). Na RCU não houve diferença significativa entre os grupos (tabela suplementar 4).

Quanto ao tempo de prática (mais de 20 anos versus menos de 20 anos), houve diferença significativa no cenário 8 ( $p=0,012$ ) de DC, onde quem tem mais de 20 anos de prática prescreveu mais UST (tabela suplementar 5). Já no cenário 10 de DC, quem tem menos de 20 anos de prática prescreveu mais UST ( $p=0,040$ ). Na RCU, houve diferença significativa no cenário 1 ( $p=0,041$ ), com o UST sendo mais prescrito por quem tem mais de 20 anos de prática (tabela suplementar 6).

## DISCUSSÃO:

O presente estudo foi realizado através de questionário com médicos prescritores especialistas no tratamento das DII no Brasil. Nos cenários envolvendo a DC, o UST foi a droga mais frequentemente escolhida entre os prescritores, na maioria dos cenários. Na RCU, o VEDO foi a medicação mais escolhida. Dentre as justificativas para escolha da droga, as mais utilizadas foram a melhor eficácia pelo mecanismo de ação nesse tipo de doença e aspectos ligados à segurança destacada.

Em relação à amostra de prescritores, 150 responderam à pesquisa, sendo em sua maioria gastroenterologistas e coloproctologistas. Houve equilíbrio entre os sexos e a idade média dos prescritores foi de 48 anos. O Grupo de Estudos das DII do Brasil (GEDIIB) possui cerca de 650 membros, portanto aproximadamente 23% colaboraram com essa pesquisa. No Brasil, é prática comum alguns cirurgiões colorretais tratar clinicamente pacientes portadores de DII, e conseqüentemente prescreverem biológicos e pequenas moléculas, não sendo esta uma prática exclusiva dos gastroenterologistas, como ocorre na maioria dos outros países. Isso se confirmou com a amostra de 60 participantes coloproctologistas no estudo, o que resultou em 40% da amostra total. No Brasil, há diferentes sistemas de saúde (público e privado), sendo comum os médicos atuarem nos dois sistemas. Assim, a presente amostra ilustrou a prática da maioria dos médicos no país, sendo a minoria ligada ao meio acadêmico universitário. A maioria dos respondedores atende entre 20 e 50 pacientes com DII ao mês e tem acesso a equipe multidisciplinar, o que demonstra a experiência da amostra como um todo.

O UST foi a droga mais escolhida dentre os cenários de DC, provavelmente pelas evidências disponíveis com a medicação. Destacam-se a metanálise em rede publicada por Singh *et al.* e outras evidências observacionais como o estudo comparativo entre UST e VEDO publicado por Alric *et al.*<sup>43,46</sup> Tal fato é ainda mais reforçado com a justificativa mais votada para a escolha da droga, que foi a de a melhor eficácia pelo tipo de mecanismo de ação do medicamento. O VEDO foi mais votado em dois cenários com pacientes idosos apresentando colite de Crohn, possivelmente pelo seu reconhecido perfil de segurança e suposta maior eficácia em cólon. Além disso, foi igualmente a droga de escolha em cenário de paciente de 45 anos apresentando colite de Crohn virgem de biológicos, já que há evidências de melhor eficácia nos pacientes com este perfil em comparação aos falhados a outros biológicos, de acordo com a literatura.<sup>35, 40, 50</sup>

A escolha por VEDO foi mais preponderante nos casos de RCU, claramente por ser uma droga com melhores evidências nesses cenários, como demonstrado com comparação direta prospectiva no estudo VARSITY.<sup>42</sup> Além disso, especula-se

possivelmente uma maior eficácia do VEDO no intestino grosso em relação ao intestino delgado, o que justificaria maior eficácia na RCU do que na DC.<sup>50</sup> Nos cenários que incluíam manifestações extra-intestinais, o UST foi o mais escolhido por sua ação sistêmica, um pensamento natural por parte dos respondedores. Há controvérsias sobre a ação do VEDO em manifestações extra-intestinais.<sup>36,37</sup> É importante se ressaltar que o UST foi aprovado apenas recentemente para RCU no Brasil (final de 2019), sendo a experiência dos médicos brasileiros com a droga menor na RCU em comparação com o VEDO, aprovado há cerca de 5 anos. O TOFA não foi a droga escolhida em nenhum dos cenários propostos, e um possível motivo para estes achados é a falta de experiência da maioria dos prescritores com a droga, devido às dificuldades de acesso à mesma.

Quanto a posologia de manutenção subcutânea do UST, a maioria dos respondedores utilizam o intervalo de 8 semanas, assim como no restante do mundo. Entretanto aproximadamente  $\frac{1}{4}$  dos participantes ainda utiliza a posologia de 12 semanas, possivelmente baseados nos estudos pivotaes ou influenciados pelo marketing das empresas que é voltado para a redução de custos, facilitando assim o acesso a medicação pelos planos de saúde suplementar.

Quando se analisa o número de pacientes com DII atendidos por mês dentre as especialidades, os gastroenterologistas demonstraram ter um número maior de pacientes. Uma das possíveis justificativas para esse achado, é o fato de grande parte dos coloproctologistas no país atenderem mais pacientes cirúrgicos. As poucas diferenças de respostas entre as especialidades, com o UST sendo mais prescrito pelos gastroenterologistas em apenas duas ocasiões, carece de explicação mais detalhada, podendo apenas ser um achado de coincidência em uma amostra de número limitado de respondedores.

Ao se comparar as respostas entre os médicos que atuam exclusivamente no sistema privado com os demais (privado + público ou apenas público), houve 3 situações em que o VEDO foi mais prescrito que o UST na DC pelos médicos prescritores do sistema exclusivamente privado, com diferença estatisticamente significativa (cenários 11, 12 e 13). Esse achado pode ser resultado de uma maior influência das equipes de marketing da indústria farmacêutica que promove o VEDO nos consultórios privados em nosso país. As diferenças observadas em relação ao tempo de prática no tratamento das DII (mais ou menos de 20 anos) apresentou resultados difíceis de serem interpretados, e talvez um número maior de respondedores poderia influenciar tais respostas.

O presente estudo está associado a algumas limitações, que precisam ser levadas em consideração para a análise dos resultados. Primeiramente, a utilização de

questionário anônimo, não validado, com número limitado de participantes pode não representar a realidade de prescrição de um país continental como o Brasil. Além disso, as respostas possivelmente podem ser induzidas pela ordem das opções de respostas das medicações e das justificativas. Apesar dessas limitações, essa pesquisa representa o primeiro estudo de posicionamento de drogas no tratamento das DII no Brasil, que demonstra o perfil de escolha de drogas em variados cenários de prática clínica. Estes resultados podem ilustrar a prática clínica referente às novas drogas em nosso país.

Em conclusão, o UST foi o novo biológico dominante em relação ao VEDO na DC na maioria dos cenários analisados, especialmente pelo seu mecanismo de ação. Por outro lado, o VEDO foi a escolha dominante em relação ao UST e TOFA nos cenários de RCU, principalmente pelos motivos ligados à sua eficácia (pelo mecanismo de ação) e perfil de segurança destacado. Gastroenterologistas tratam um maior número de pacientes com DII em relação aos cirurgiões colorretais. Estudos científicos comparativos de análise de resultados em pacientes são necessários em nosso meio para melhor se definir o posicionamento das drogas em nosso país.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46–54.e42.
2. Quaresma AB, Kaplan GG, Kotze PG. The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019 Jul;35(4):259-264.
3. Lefevre PL, Vande Casteele N. Clinical Pharmacology of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2020 Aug;14(Suppl 2):S725–S736.
4. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Jendre J-P. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut*. 2005 Feb;54(2):237-41.
5. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 May;359(9317):1541-9.
6. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005 Dec;353(23):2462-76.
7. 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 Jul;357(3):228-38.
8. 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 Jan;132(1):52-65.
9. 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 Feb;142(2):257-65.e1-3.

10. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):85-95.
11. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):685-98.
12. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):760-7.
13. Allez M, Karmiris K, Louis E, Van Assche G, Ben-Horin S, Klein A, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohns Colitis*. 2010 Oct;4(4):355-66.
14. Ben-Horin S. Loss of response to antitumor necrosis factors: what is the next step? *Dig Dis*. 2014;32(4):384-8.
15. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin- Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):674-84.
16. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of response to anti-TNFs: definition, epidemiology, and management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016 Jan;7(1):e135.
17. Chang S, Hudesman D. First-Line Biologics or Small Molecules in Inflammatory Bowel Disease: a Practical Guide for the Clinician. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020 Jan 30;22(2):7.
18. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico [acesso em 07 jan 2021]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>.
19. Peyrin-Biroulet L. Anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a huge review. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2010 Jun;56(2):233-43.



20. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug;369(8):699-710.
21. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug;13:369(8):711-21.
22. 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 Nov;375(20):1946-60.
23. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017 May;376(18):1723-1736.
24. 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 Feb;371(9613):660-667.
25. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): A cluster randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Nov;386(10006):1825-34.
26. Colombel J-F, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vanasek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Dec;390(10114):2779-2789.
27. Agrawal M, Kim ES, Colombel JF. JAK inhibitors safety in ulcerative colitis: practical implications. *J Crohns Colitis*. 2020 Aug 1;14(Suppl 2):S755-S760.
28. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012 Oct; 367(16):1519-1528.

29. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, Devlin SM, Stern N, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017 May; 45(9):1232–1243.
30. Begun J. Positioning biologics—A case-based discussion: Ustekinumab. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Sep;33 Suppl 3:16-17.
31. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019 Sep;381(13):1201-1214.
32. Ochsenkühn T, Tillack C, Szokodi D, Janelidze S, Schnitzler F. Clinical outcomes with ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or therapy-intolerant ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J.* 2020 Feb;8(1):91-98.
33. Fiorino G, Allocca M, Correale C, Roda G, Furfaro F, Loy L, et al. Positioning ustekinumab in moderate-to-severe ulcerative colitis: new kid on the block. *Expert Opin Biol Ther.* 2020 Apr;20(4):421-427.
34. Crooks B, Barnes T, Limdi JK. Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms. *Drugs Context.* 2020 Mar 2;9:2019-10-2.
35. Queiroz NSF, Rigueiro M. Safety considerations with biologics and new inflammatory bowel disease therapies. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020 Jul;36(4):257-264.
36. Tadbiri S, Peyrin-Biroulet L, Serrero M, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. Impact of vedolizumab therapy on extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a multicentre cohort study nested in the OBSERV-IBD cohort. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018 Feb;47(4):485–93.
37. Chateau T, Bonovas S, Le Berre C, Mathieu N, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Vedolizumab Treatment in Extra-Intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Crohns Colitis.* 2019 Dec;13(12):1569-1577.

38. Lukin D, Weiss A, Aniwan S, Kadire S, Tran G, Rahal M, et al. Comparative safety profile of vedolizumab and tumour necrosis factor–antagonist therapy for inflammatory bowel disease: a multicentre consortium propensity score-matched analysis. *J Crohn's Colitis*. 2018 Feb;12(Suppl 1):S036.
39. 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 May;66(5): 839–851.
40. Bressler B, Mantzaris G, Silverberg M, Zezos P, Stein D, Colby C, et al. Real-world effectiveness and safety of vedolizumab and anti-TNF in biologic-naïve Crohn's disease patients: results from the EVOLVE study. *J Crohns Colitis*. 2019 Mar;13(Suppl 1):S427-428.
41. Yarur A, Mantzaris G, Silverberg M, Walshe M, Zezos P, Stein D, et al. Real-world effectiveness and safety of vedolizumab and anti-TNF in biologic-naïve ulcerative colitis patients: results from the EVOLVE study. *J Crohns Colitis*. 2019 Mar;13(Suppl 1):S400-401.
42. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüner M, et al. Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep;381(13):1215–1226.
43. Singh S. Network meta-analysis to inform positioning of biologics in patients with Crohn's disease: Promise and perils. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2019 Feb-Apr;38-39:101614.
44. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohn's Colitis*, 2020 Jan;14(1):4–22.
45. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ, et al. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;18(10):2179-2191.e6.

46. Alric H, Amiot A, Kirchgesner J, Tréton X, Allez M, Bouhnik Y, et al. The effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in 239 patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 May;51(10):948-957.
47. Nguyen NH, Singh S, Sandborn WJ. Positioning Therapies in the Management of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol and Hepatol.* 2020 May;18(6):1268-1279.
48. Sulz MC, Burri E, Michetti P, Rogler G, Peyrin-Biroulet L, Seibold F. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion.* 2020;101(Suppl 1):43-57.
49. Pouillon L, Travis S, Bossuyt P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Head- to- head trials in inflammatory bowel disease: past, present and future. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Feb;18(2):143.
50. Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, Vermeire S, Glover SC, Rimola J, et al. Endoscopic, Radiologic, and Histologic Healing With Vedolizumab in Patients With Active Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2019 Oct;157(4):1007-1018.e7.

## TABELAS SUPLEMENTARES:

Casos	MEDICAMENTOS	ESPECIALIDADE		P value
		GASTROS	COLOPROCTOS	
1	U	61 (70,93%)	44 (73,33%)	p= 0,751
	V	25 (29,07%)	16 (26,67%)	
2	U	36 (41,86%)	25 (41,67%)	p=0,981
	V	50 (58,14%)	35 (58,33%)	
3	U	37 (43,02%)	33 (55%)	p=0,154
	V	49 (56,98%)	27 (45%)	
4	U	25 (29,07%)	20 (33,33%)	p=0,583
	V	61 (70,93%)	40 (66,67%)	
5	U	75 (87,2%)	51 (85%)	P=0,702
	V	11 (12,8%)	9 (15%)	
6	U	64 (74,42%)	35 (58,33%)	p=0,041
	V	22 (25,58%)	25 (41,67%)	
7	U	68 (79,07%)	41 (68,33%)	p=0,177
	V	18 (20,93%)	19 (31,67%)	
8	U	53 (61,63%)	29 (48,33%)	p=0,111
	V	33 (38,37%)	31 (51,67%)	
9	U	78 (90,7%)	51 (85%)	p=0,291
	V	8 (9,3%)	9 (15%)	
10	U	64 (74,42%)	48 (80%)	p=0,432
	V	22 (25,58%)	12 (20%)	
11	U	72 (83,72%)	41 (68,33%)	p=0,029
	V	14 (16,28%)	19 (31,67%)	
12	U	62 (72,1%)	38 (63,33%)	p=0,262
	V	24 (27,9%)	22 (36,67%)	
13	U	74 (86,05%)	50 (83,33%)	p=0,652
	V	12(13,95%%)	10 (16,67%)	
14	U	67 (77,91%)	44 (73,33%)	p=0,524
	V	19 (22,09%)	16 (26,67%)	

Tabela suplementar 1: Comparação entre as respostas para os casos de Doença de Crohn, segundo medicamentos e especialidade. U (ustequinumabe); V (vedolizumabe).

Casos	MEDICAMENTOS	ESPECIALIDADE		P value
		GASTRO	COLOPROCTO	
1	U	8 (9,3%)	7 (11,67%)	p= 0,394
	V	49 (56,98%)	39 (65%)	
	T	29 (33,72%)	14 (23,33%)	
2	U	10 (11,63%)	9 (15%)	p=0,554
	V	68 (79,07%)	48 (80%)	
	T	8 (9,3%)	3 (5%)	
3	U	12 (13,95%)	5 (8,33%)	p=0,205
	V	54 (62,8%)	46 (76,67%)	
	T	20 (23,25%)	9 (15%)	
4	U	6 (6,98%)	5 (8,33%)	p=0,235
	V	73 (84,88%)	54 (90%)	
	T	7 (8,14%)	1 (1,67%)	
5	U	21 (24,42%)	15 (25%)	P=0,633
	V	39 (45,35%)	31 (51,67%)	
	T	26 (30,23%)	14 (23,33%)	
6	U	26 (30,23%)	15 (25%)	p=0,783
	V	55 (63,95%)	41 (68,33%)	
	T	5 (5,81%)	4 (6,67%)	
7	U	13 (15,12%)	14 (23,33%)	p=0,084
	V	55 (63,95%)	41 (68,33%)	
	T	18 (20,93%)	5 (8,33%)	
8	U	11 (12,79%)	8 (13,33%)	p=0,761
	V	68 (79,07%)	49 (81,67%)	
	T	7 (8,14%)	3 (5%)	
9	U	44 (51,16%)	38 (63,33%)	p=0,272
	V	31 (36,05%)	18 (30%)	
	T	11 (12,79%)	4 (6,67%)	
10	U	46 (53,49%)	35 (58,33%)	p=0,844
	V	35 (40,7%)	22 (36,67%)	
	T	5 (5,81%)	3 (5%)	

Tabela suplementar 2: Comparação entre as respostas para os casos de retocolite ulcerativa, segundo medicamentos e especialidade. U (ustequinumabe); V (vedolizumabe); T (tofacitinibe).

Casos	MEDICAMENTOS	SERVIÇOS		P value
		PRIVADO	DEMAIS	
1	U	34 (75,56%)	71 (70,3%)	p= 0,514
	V	11 (24,44%)	30 (29,7%)	
2	U	21 (46,67%)	40 (39,6%)	p=0,424
	V	24 (53,33%)	61 (60,4%)	
3	U	22 (48,89%)	48 (47,52%)	p=0,879
	V	23 (51,11%)	53 (52,48%)	
4	U	14 (31,11%)	31 (30,69%)	p=0,960
	V	31 (68,89%)	70 (69,31%)	
5	U	40 (88,89%)	86 (85,15%)	P=0,544
	V	5 (11,11%)	15 (14,85%)	
6	U	30 (66,67%)	69 (68,32%)	p=0,844
	V	15 (33,33%)	32 (31,68%)	
7	U	34 (75,56%)	75 (74,26%)	p=0,868
	V	11 (24,44%)	26 (25,74%)	
8	U	26 (57,78%)	56 (55,45%)	p=0,793
	V	19 (42,22%)	45 (44,55%)	
9	U	38 (84,44%)	91 (90,1%)	p=0,325
	V	7 (15,56%)	10 (9,9%)	
10	U	30 (66,67%)	82 (81,19%)	p=0,055
	V	15 (33,33%)	19 (18,81%)	
11	U	30 (66,67%)	83 (82,18%)	p=0,039
	V	15 (33,33%)	18 (17,82%)	
12	U	25 (55,56%)	75 (74,26%)	p=0,025
	V	20 (44,44%)	26 (25,74%)	
13	U	34 (75,56%)	90 (89,11%)	p=0,035
	V	11 (24,44%)	11 (10,89%)	
14	U	31 (68,89%)	80 (79,21%)	p=0,177
	V	14 (31,11%)	21 (20,79%)	

Tabela suplementar 3: Comparação entre as respostas para os casos de Doença de Crohn, segundo medicamentos e serviços de atuação. U (ustequinumabe); V (vedolizumabe).

Casos	MEDICAMENTOS	SERVIÇOS		P value
		PRIVADO	DEMAIS	
1	U	8 (17,78%)	7 (6,93%)	p= 0,137
	V	25 (55,56%)	63 (62,38%)	
	T	12 (26,67%)	31 (30,7%)	
2	U	5 (11,11%)	14 (13,87%)	p=0,843
	V	36 (80%)	80 (79,2%)	
	T	4 (8,89%)	7 (6,93%)	
3	U	4 (8,89%)	13 (12,87%)	p=0,565
	V	30 (66,67%)	70 (69,31%)	
	T	11 (24,44%)	18 (17,82%)	
4	U	4 (8,89%)	7 (6,93%)	p=0,486
	V	40 (88,89%)	87 (86,14%)	
	T	1 (2,22%)	7 (6,93%)	
5	U	14 (31,11%)	22 (21,78%)	P=0,459
	V	19 (42,22%)	51 (50,5%)	
	T	12 (26,67%)	28 (27,72%)	
6	U	15 (33,33%)	26 (25,74%)	p=0,783
	V	29 (64,44%)	67 (66,34%)	
	T	1 (2,22%)	8 (7,92%)	
7	U	11 (24,44%)	16 (15,84%)	p=0,455
	V	27 (60%)	69 (68,32%)	
	T	7 (15,56%)	16 (15,84%)	
8	U	9 (20%)	10 (9,9%)	p=0,174
	V	32 (71,11%)	85 (84,16%)	
	T	4 (8,89%)	6 (5,94%)	
9	U	23 (51,11%)	59 (58,42%)	p=0,543
	V	18 (40%)	31 (30,7%)	
	T	4 (8,89%)	11 (10,89%)	
10	U	25 (55,56%)	56 (55,45%)	p=0,490
	V	19 (42,22%)	38 (37,62%)	
	T	1 (2,22%)	7 (6,93%)	

Tabela suplementar 4: Comparação entre as respostas para os casos de retocolite ulcerativa, segundo medicamentos e serviços de atuação. U (ustequinumabe); V (vedolizumabe); T (tofacitinibe).



Casos	MEDICAMENTOS	TEMPO DE ATUAÇÃO		P value
		< 20 anos	> 20 anos	
1	U	53 (71,62%)	52 (72,22%)	p= 0,936
	V	21 (28,38%)	20 (27,78%)	
2	U	30 (40,54%)	31 (43,06%)	p=0,758
	V	44 (59,46%)	41 (56,94%)	
3	U	30 (40,54%)	40 (55,56%)	p=0,154
	V	44 (59,46%)	32 (44,44)	
4	U	22 (29,73%)	23 (31,94%)	p=0,069
	V	52 (70,27%)	49 (68,06%)	
5	U	64 (86,49%)	62 (86,11%)	P=0,947
	V	10 (13,51%)	10 (13,89%)	
6	U	49 (66,22%)	50 (69,44%)	p=0,676
	V	25 (33,78%)	22 (30,56%)	
7	U	51 (68,92%)	58 (80,56%)	p=0,106
	V	23 (31,08%)	14 (19,44%)	
8	U	34 (45,95%)	48 (66,67%)	p=0,012
	V	40 (54,05%)	24 (33,33%)	
9	U	69 (93,24%)	60 (83,33%)	p=0,062
	V	5 (6,76%)	12 (16,67%)	
10	U	62 (83,78%)	50 (69,44%)	p=0,040
	V	12 (16,22%)	22 (30,56%)	
11	U	58 (78,38%)	55 (76,39%)	p=0,774
	V	16 (21,62%)	17 (23,61%)	
12	U	52 (70,27%)	48 (66,67%)	p=0,639
	V	22 (29,73%)	24 (33,33%)	
13	U	63 (85,14%)	61 (84,72%)	p=0,944
	V	11 (14,86%)	11 (15,28%)	
14	U	54 (72,97%)	57 (79,17%)	p=0,381
	V	20 (27,03%)	15 (20,83%)	

Tabela suplementar 5: Comparação entre as respostas para os casos de Doença de Crohn, segundo medicamentos e tempo de atuação. U (ustequinumabe); V (vedolizumabe).

Casos	MEDICAMENTOS	TEMPO DE ATUAÇÃO		P value
		< 20 anos	> 20 anos	
1	U	3 (4,06%)	12 (16,67%)	p= 0,041
	V	47 (63,51%)	41 (56,94%)	
	T	24 (32,43%)	19 (26,39%)	
2	U	9 (12,16%)	10 (13,89%)	p=0,562
	V	61 (82,43%)	55 (76,39%)	
	T	4 (5,41%)	7 (9,72%)	
3	U	8 (10,81%)	9 (12,5%)	p=0,948
	V	51 (68,92%)	49 (68,06%)	
	T	15 (20,27%)	14 (19,44%)	
4	U	5 (6,76%)	6 (8,33%)	p=0,684
	V	66 (89,19%)	61 (84,72%)	
	T	3 (4,06%)	5 (6,95%)	
5	U	17 (22,97%)	19 (26,39%)	P=0,594
	V	34 (45,95%)	36 (50%)	
	T	23 (31,08%)	17 (23,61%)	
6	U	22 (29,73%)	19 (26,39%)	p=0,842
	V	47 (63,51%)	49 (68,06%)	
	T	5 (6,76%)	4 (5,56%)	
7	U	13 (17,57%)	14 (19,44%)	p=0,678
	V	51 (68,92%)	45 (62,5%)	
	T	10 (13,51%)	13 (18,06%)	
8	U	7 (9,46%)	12 (16,67%)	p=0,141
	V	64 (86,49%)	53 (73,61%)	
	T	3 (4,06%)	7 (9,72%)	
9	U	43 (58,11%)	39 (54,17%)	p=0,365
	V	26 (35,14%)	23 (31,94%)	
	T	5 (6,76%)	10 (13,89%)	
10	U	40 (54,05%)	41 (56,94%)	p=0,931
	V	30 (40,54%)	27 (37,5%)	
	T	4 (5,41%)	4 (5,56%)	

Tabela suplementar 6: Comparação entre as respostas para os casos de retocolite ulcerativa, segundo medicamentos e tempo de atuação. U (ustequinumabe); V (vedolizumabe); T (tofacitinibe).

## **ANEXO 1 (DADOS DEMOGRÁFICOS):**

### **1. Sexo**

- a) Feminino
- b) Masculino

### **2. Idade (anos)**

### **3. Tipo de prática**

- a) Gastroenterologia
- b) Coloproctologia
- c) Gastropediatria
- d) Cirurgião do Aparelho Digestivo

### **4. Tempo de prática**

- a) <5 anos
- b) 5 – 10 anos
- c) 10 – 20 anos
- d) >20 anos

### **5. Prática principal em DII**

- a) Privada (consultório)
- b) Público não universitário
- c) Público universitário
- d) Privado + Público

### **6. Número de pacientes com DII que atende por mês**

- a) <20
- b) 20 – 50
- c) 50 – 100
- d) >100

### **7. Já judicializou para ter acesso a novos biológicos?**

- a) Sim
- b) Não

### **8. Trabalha com equipe multidisciplinar?**

- a) Sim
- b) Não

## ANEXO 2 (QUESTIONÁRIO COMPLETO):

### DOENÇA DE CROHN:

1. **Paciente de 45 anos, do sistema privado de saúde, portador de colite de Crohn em atividade, com falha a 2 anti-TNFs em comboterapia com imunossupressores. Qual biológico você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)**

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido Mecanismo de ação

2. **Paciente de 70 anos, do sistema privado de saúde, portador de colite de Crohn em atividade, com falha a 2 anti-TNFs previamente. Qual biológico você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)**

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido Mecanismo de ação

3. **Paciente de 45 anos, do sistema privado de saúde, portador de colite de Crohn em atividade, virgem de biológicos, refratário ao tratamento convencional otimizado. Paciente não aceita usar anti-TNFs. Qual biológico você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)**

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido Mecanismo de ação

4. **Paciente de 70 anos, do sistema privado de saúde, portador de colite de Crohn em atividade, virgem de biológicos, refratário ao tratamento convencional otimizado. **Paciente não aceita usar anti-TNFs. Qual biológico você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)****

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido Mecanismo de ação

5. **Paciente de 45 anos, do sistema privado de saúde, portador de Crohn luminal do íleo terminal em atividade, com falha a 2 anti-TNFs em comboterapia previamente. **Qual biológico você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)****

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido Mecanismo de ação

6. **Paciente de 70 anos, do sistema privado de saúde, portador de Crohn luminal do íleo terminal em atividade, com falha a 2 anti-TNFs previamente. **Qual biológico você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)****

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido Mecanismo de ação

7. **Paciente de 45 anos, do sistema privado de saúde, portador de Crohn luminal do íleo terminal em atividade, virgem de biológicos, refratário ao tratamento**

**convencional otimizado. Paciente não aceita usar anti-TNFs. Qual biológico você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)**

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido mecanismo de ação

**8. Paciente de 70 anos, do sistema privado de saúde, portador de Crohn luminal do íleo terminal em atividade, virgem de biológicos, refratário ao tratamento convencional otimizado. Paciente não aceita usar anti-TNFs. Qual biológico você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)**

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido mecanismo de ação

**9. Paciente de 45 anos, do sistema privado de saúde, portador de Crohn luminal do cólon sigmóide e reto com doença perianal fistulizante em atividade, com falha a 2 anti-TNFs em comboterapia previamente. Qual biológico você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)**

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido mecanismo de ação

**10. Paciente de 70 anos, do sistema privado de saúde, portador de Crohn luminal do cólon sigmóide e reto com doença perianal fistulizante em atividade, com falha a 2**

**anti-TNFs previamente. Qual biológico você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)**

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido mecanismo de ação

**11. Paciente de 45 anos, do sistema privado de saúde, portador de Crohn luminal do cólon sigmóide e reto com doença perianal fistulizante em atividade, virgem de biológicos, refratário ao tratamento convencional otimizado. Paciente tem contra-indicação para uso de anti-TNF (por exemplo, insuficiência cardíaca grau III ou IV). Qual biológico você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)**

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido mecanismo de ação

**12. Paciente de 70 anos, do sistema privado de saúde, portador de Crohn luminal do cólon sigmóide e reto com doença perianal fistulizante em atividade, virgem de biológicos, refratário ao tratamento convencional otimizado. Paciente tem contra-indicação para uso de anti-TNF (por exemplo, insuficiência cardíaca grau III ou IV). Qual biológico você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)**

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido mecanismo de ação

**13. Paciente de 45 anos, do sistema privado de saúde, portador de Crohn luminal do íleo terminal em atividade, virgem de biológicos, refratário ao tratamento convencional otimizado. Paciente tem contra-indicação para uso de anti-TNF (por exemplo, insuficiência cardíaca grau III ou IV). Paciente com eritema nodoso e artralguas tipo 1 (paralelas à atividade da doença) como manifestações extra-intestinais. Qual biológico você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)**

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido mecanismo de ação

**14. Paciente de 70 anos, do sistema privado de saúde, portador de Crohn luminal do íleo terminal em atividade, virgem de biológicos, refratário ao tratamento convencional otimizado. Paciente tem contra-indicação para uso de anti-TNF (por exemplo, insuficiência cardíaca grau III ou IV). Paciente com eritema nodoso e artralguas tipo 1 (paralelas à atividade da doença) como manifestações extra-intestinais. Qual biológico você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)**

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido mecanismo de ação



## RETOCOLITE ULCERATIVA:

1. Paciente de 45 anos, do sistema privado de saúde, portador de RCU com fenótipo de proctite refratária ao tratamento convencional, em atividade moderada a severa, com falha a 2 anti-TNFs previamente. Qual medicação você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe
- c) Tofacitinibe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido mecanismo de ação

2. Paciente de 70 anos, do sistema privado de saúde, portador de RCU com fenótipo de proctite refratária ao tratamento convencional, em atividade moderada a severa, com falha a 2 anti-TNFs previamente. Qual medicação você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe
- c) Tofacitinibe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido mecanismo de ação

3. Paciente de 45 anos, do sistema privado de saúde, portador de RCU com fenótipo de proctite refratária ao tratamento convencional otimizado em atividade moderada a severa, virgem de biológicos prévios. Qual medicação você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe
- c) Tofacitinibe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada

- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido mecanismo de ação

**4. Paciente de 70 anos, do sistema privado de saúde, portador de RCU com fenótipo de proctite refratária ao tratamento convencional otimizado em atividade moderada a severa, virgem de biológicos prévios. Qual medicação você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)**

- a) Vedolizumabe
- b) Ustekinumabe
- c) Tofacitinibe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido mecanismo de ação

**5. Paciente de 45 anos, do sistema privado de saúde, portador de RCU com fenótipo de pancolite (colite extensa ou universal) refratária ao tratamento convencional, em atividade moderada a severa, com falha a 2 anti-TNFs previamente. Qual medicação você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)**

- a) Vedolizumabe
- b) Ustekinumabe
- c) Tofacitinibe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido mecanismo de ação

**6. Paciente de 70 anos, do sistema privado de saúde, portador de RCU com fenótipo de pancolite (colite extensa ou universal) refratária ao tratamento convencional, em atividade moderada a severa, com falha a 2 anti-TNFs previamente. Qual medicação você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)**

- a) Vedolizumabe
- b) Ustekinumabe
- c) Tofacitinibe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença

- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido mecanismo de ação

7. **Paciente de 45 anos, do sistema privado de saúde, portador de RCU com fenótipo de pancolite (colite extensa ou universal), refratária ao tratamento convencional otimizado em atividade moderada a severa, virgem de biológicos prévios. Qual medicação você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)**

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe
- c) Tofacitinibe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido mecanismo de ação

8. **Paciente de 70 anos, do sistema privado de saúde, portador de RCU com fenótipo de pancolite (colite extensa ou universal), refratária ao tratamento convencional otimizado em atividade moderada a severa, virgem de biológicos prévios. Qual medicação você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)**

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe
- c) Tofacitinibe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido mecanismo de ação

9. **Paciente de 45 anos, do sistema privado de saúde, portador de RCU com fenótipo de proctocolite esquerda refratária ao tratamento convencional otimizado em atividade moderada a severa, virgem de biológicos prévios. Paciente tem contra-indicação para uso de anti-TNF (por exemplo, insuficiência cardíaca grau III ou IV). Paciente com eritema nodoso e artralgias tipo 1 (paralelas à atividade da doença) como manifestações extra-intestinais. Qual medicação você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)**

- a) Vedolizumabe

- b) Ustequinumabe
- c) Tofacitinibe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido mecanismo de ação

**10. Paciente de 70 anos, do sistema privado de saúde, portador de RCU com fenótipo de proctocolite esquerda refratária ao tratamento convencional otimizado em atividade moderada a severa, virgem de biológicos prévios. Paciente tem contra-indicação para uso de anti-TNF (por exemplo, insuficiência cardíaca grau III ou IV). Paciente com eritema nodoso e artralgias tipo 1 (paralelas à atividade da doença) como manifestações extra-intestinais. Qual medicação você usaria? (Escolha apenas UMA resposta)**

- a) Vedolizumabe
- b) Ustequinumabe
- c) Tofacitinibe

**Qual o principal motivo para sua escolha acima??**

- a) Creio em melhor eficácia pelo mecanismo de ação neste tipo de doença
- b) Acesso mais facilitado
- c) Segurança destacada
- d) Tenho melhor experiência pessoal com a droga
- e) Suporte de melhores evidências científicas
- f) Comodidade posológica
- g) Rápido mecanismo de ação