

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

Em setembro de 2023, o Ministério da Saúde publica a atualização do Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT) de retocolite ulcerativa (RCU) com a recomendação preliminar de incorporação da mesalazina em grânulos sachê (2g) para o tratamento de retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos. Tal publicação representa um importante avanço no manejo dos pacientes com RCU no Brasil, visto que as formulações em grânulos podem ser de especial interesse porque reduzem a carga de pílulas e estimulam a adesão, potencialmente aumentando a tolerabilidade e aceitabilidade do tratamento, pois podem ser tomadas uma vez ao dia.

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.

Vários tipos de mesalazina estão disponíveis para serem administradas oralmente no tratamento das doenças inflamatórias intestinais, em especial, a retocolite ulcerativa. As formulações orais são desenvolvidas para direcionar a entrega de mesalazina à área doente do intestino para fornecer atividade anti-inflamatória local, alcançando a liberação máxima da droga em diferentes locais e horários. A mesalazina oral não recoberta em formulações específicas é prontamente absorvida pelo estômago e intestino delgado proximal; no entanto, algumas preparações foram desenvolvidas usando mecanismos de pró-droga ou de liberação modificada para entregá-la ao intestino distal. As formulações atualmente aprovadas no mercado brasileiro são: a) Eudragit-S (liberado em pH > 7, principalmente no íleo terminal e cólon); b) mesalazina em microgrânulos (liberada em todo o trato intestinal de forma dependente do tempo); e c) Eudragit-S com sistema multimatriz (MMX), que dissolve uma matriz hidrofílica em pH > 7 no íleo terminal e cólon, formando um gel viscoso de difusão lenta e liberação controlada.

Apesar da falta de evidências de ensaios comparativos adequados, acredita-se que os perfis de liberação específicos sejam clinicamente importantes em termos de eficácia do tratamento, a ponto de os médicos muitas vezes combiná-los com o local e a extensão da inflamação para atender às necessidades de seus pacientes.

Existem poucas ou nenhuma diferença nas taxas de recaída e frequência de eventos adversos na comparação de várias formulações de 5-ASA oral (sulfasalazina e mesalazina). No entanto, ensaios controlados randomizados demonstraram que Pentasa teve eficácia semelhante para indução e manutenção da remissão em comparação com várias formulações de 5-ASA, e dados do mundo real mostraram que Pentasa teve eficácia significativamente melhor na manutenção da remissão do que Eudragit-S mesalazina e sulfasalazina.



Em relação à incorporação da mesalazina sachê de 2g para RCU o GEDIIB portanto é amplamente favorável. No entanto, 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) na população pediátrica, e do, golimumabe (GOLI) e ustequinumabe (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 da calprotectina como exame de monitoramento da doença

### **Adalimumabe na pediatria**

O único agente biológico atualmente aprovado em pediatria para a RCU moderada à grave refratária à terapia convencional no PCDT é o infliximabe. No entanto há somente mais um agente biológico aprovado na Anvisa no Brasil para a mesma situação problema, o adalimumabe.

É sabido que cerca de 30 a 50% dos pacientes são não respondedores primários a qualquer medicamento usado no tratamento das DII, porém uma outra grande parcela tem uma resposta inicial e com o tempo vai perdendo a resposta secundária. Seria conveniente e importante termos mais uma opção, ainda que de ANTI TNF, para esses casos com perda de resposta secundária ou que fizeram reações adversas ao infliximabe, lembrando que o adalimumabe por ser 100% humanizado, tem menor imunogenicidade comparativa ao infliximabe. Logo, o adalimumabe deve ser uma opção de indicação quando necessário, uma vez que é o único outro biológico aprovado para RCU na Anvisa para população pediátrica. Destacamos ainda, que sua formulação subcutânea estimula a adesão e favorece a distribuição face a escassez de pontos de infusão públicos no Brasil.

### **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. Todos os pacientes eram virgens de anti-TNF. Os pacientes que mostraram resposta a terapia de indução na semana 6, foram novamente randomizados para receber a manutenção com placebo ou golimumabe. Esse estudo também mostrou a superioridade do golimumabe em relação ao placebo na remissão livre de corticoide na semana 54.

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. 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. Em outro estudo, a taxa de permanência de uso da medicação em 1 ano foi de 63%, sugerindo a eficácia da medicação nesse período. Chama atenção também que o golimumabe não mostrou diferença na resposta clínica entre virgens ou previamente expostos a outro anti-TNF. 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 e ECCO recomendaram o uso do golimumabe na RCU moderada a grave.

O golimumabe possui uma Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP) no Brasil sendo desenvolvido em parceria com Biomaguinhos o que facilita sua aquisição e distribuição. Além disso, por ser um agente anti-TNF e também de uso subcutâneo, isso facilita a sua aplicação diante de um atual cenário de escassez de centros de infusão públicos no país, sendo estas as justificativas para a incorporação do golimumabe no PCDT da RCU .

### **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. Recentemente, a ANVISA aprovou o UST para o tratamento da RCU moderada-grave refratária à terapia convencional. A eficácia e segurança do UST na RCU foi comprovada em um multicêntrico, randomizado e placebo controlado denominado UNIFI. 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 a 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%). Esses dados publicados deram subsídio à aprovação do UST para o tratamento da RCU pela ANVISA.

São três a 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. 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.



ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE

## **Preferência por ciclosporina e não pelo Infiximabe, 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. 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 controle da inflamação com o uso de corticoides. Todavia, 30% dos pacientes não respondem a essa terapia e devem receber outros medicamentos para evitar a necessidade de uma cirurgia.

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.

Além da vantagem econômica do uso do Infiximabe 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. 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.

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 da calprotectina como exame de monitoramento da doença**

A calprotectina fecal (fCal) é uma proteína presente no citoplasma dos leucócitos, especialmente dos neutrófilos e é um importante marcador de atividade inflamatória intestinal. Embora não seja específico como marcador de inflamação nas doenças inflamatórias intestinais, visto que pode estar alterada em outras situações em que haja inflamação do trato digestivo, a (DII) fCal apresenta uma boa correlação com a atividade inflamatória, especialmente em pacientes com retocolite ulcerativa. Ela pode ser utilizada como ferramenta no diagnóstico, permitindo diferenciar entre causas orgânicas e funcionais da diarreia, bem como é utilizada durante a monitorização do tratamento.

O STRIDE II, importante publicação que reúne as principais recomendações do manejo de pacientes com DII, propões que a calprotectina seja mensurada durante o tratamento, e sua normalização é um objetivo intermediário a ser alcançado. Sabe-se que os pacientes com queda e normalização da calprotectina fecal durante o tratamento tem melhor probabilidade de atingirem a cicatrização da mucosa, que é alvo a ser atingido no longo prazo. Dessa forma, a sua realização de maneira periódica (propões a cada 3 meses enquanto em atividade de doença e a cada 3 a 6 meses após atingida a remissão e normalização desse marcador) pode levar a redução da necessidade de repetição de exames invasivos, como a colonoscopia. Ademais, a fCal tem boa correlação com a cicatrização histológica e essa, por sua vez, prediz melhor evolução a longo prazo, como menor taxa de hospitalização, cirurgias e complicações relacionadas à DII.

Dessa forma, a incorporação da calprotectina fecal como ferramenta diagnóstica e de monitorização da RCU poderá contribuir para redução na necessidade de realização de exames invasivos e caros, como a colonoscopia, facilitar o diagnóstico precoce, bem como a monitorização do tratamento, com melhoria dos desfechos a longo prazo. Isso tudo pode ser obtido através de um exame não invasivo e de baixo custo, com facilidade de ser realizado, já amplamente disponível nos laboratórios de análises clínicas, por utilizar técnicas laboratoriais rotineiras.

## **PROPOSTA DE INCORPORAÇÃO NA CONITEC**

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 tratamento para a Retocolite ulcerativa moderada-grave refratária a terapia convencional. Está 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 score de Mayo (com subescore de endoscopia de pelo menos 2), refratários ao uso de corticoides, aminossalicilatos e imunomoduladores (tiopruinas ou metotrexato);
- 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

## 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.



ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE

3. Feagan BG, Sandborn WJ, Lazar A, Thakkar RB, Huang B, Reilly N, et al. Adalimumab therapy is associated with reduced risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):110-8. e3.
4. 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
5. 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.
6. 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.
7. 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, randomizes, placebo-controlled trial. ; Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3279-89.
8. 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.
9. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):85-95; quiz e14-5.
10. 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.
11. Samaan M, Pavlidid P, Digby-Bell J, et al. Golimumab: Early experience and medium term outcomes from two UK tertiary centres. *Frontline Gastroenterology* 2018.
12. Taxonera C, Rodríguez C, Bertolletti 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.
13. Janssen. Simponi. Bula de produto. 2019. [Available from: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8460292013&pIdAnexo=1817594](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8460292013&pIdAnexo=1817594)]
14. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2017;66:199-209.
15. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. JAK inhibition in inflammatory bowel disease. *Exp Rev Clin Immunol*. 2017;13:693-703.
16. 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.
17. Boland BS, Sandborn WJ, Chang JT. Update on Janus kinase antagonists in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43:603-17.



ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE

18. 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.
19. 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.
20. 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
21. 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.
22. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *American Journal of Gastroenterology.* 2019;114(3)
23. 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
24. 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
25. 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
26. Chaudhary MA, Fan F. Cost-Effectiveness of Infliximab for the Treatment of Acute Exacerbations of Ulcerative Colitis in the Netherlands. *Biol Ther* (2013) 3:45–60
27. Järnerot G, Hertvig 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.
28. 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. <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](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.
33. Tibble, J.; Teahon, K.; Thjodleifsson, B.; Roseth, A.; Sigthorsson, G.; Bridger, S.; Foster, R.; Sherwood, R.; Fagerhol, M.; Bjarnason, I., A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* **2000**,47 (4), 506-13.
34. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, Sandborn WJ, Feagan BG. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015 Jun;110(6):802-19; quiz 820. doi: 10.1038/ajg.2015.120. Epub 2015 May 12. PMID: 25964225
35. Singh S, Ananthakrishnan AN, Nguyen NH, Cohen BL, Velayos FS, Weiss JM, Sultan S, Siddique SM, Adler J, Chachu KA; AGA Clinical Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalpractice@gastro.org](mailto:clinicalpractice@gastro.org). AGA Clinical Practice Guideline on the Role of Biomarkers for the Management of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2023 Mar;164(3):344-372. doi: 10.1053/j.gastro.2022.12.007. PMID: 36822736.)
36. Walsh A, Kormilitzin A, Hinds C, Sexton V, Brain O, Keshav S, Uhlig H, Geddes J, Goodwin G, Peters M, Collins G, Travis S. Defining Faecal Calprotectin Thresholds as a Surrogate for Endoscopic and Histological Disease Activity in Ulcerative Colitis—a Prospective Analysis. *J Crohns Colitis.* 2019 Mar 30;13(4):424-430. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy184. PMID: 30445625
37. Rokkas T, Portincasa P, Koutroubakis IE. Fecal calprotectin in assessing inflammatory bowel disease endoscopic activity: a diagnostic accuracy meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2018 Sep;27(3):299-306. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.273.pti. PMID: 30240474.
38. Patel A, Panchal H, Dubinsky MC. Fecal Calprotectin Levels Predict Histological Healing in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Sep;23(9):1600-1604. doi: 10.1097/MIB.0000000000001157. PMID: 28590341.
39. Zittan E, Kelly OB, Kirsch R, Milgrom R, Burns J, Nguyen GC, Croitoru K, Van Assche G, Silverberg MS, Steinhart AH. Low Fecal Calprotectin Correlates with Histological Remission and Mucosal Healing in Ulcerative Colitis and Colonic Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Mar;22(3):623-30. doi: 10.1097/MIB.0000000000000652. PMID: 26829408.
40. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY, Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Abreu MT, Dignass A; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-



ORGANIZAÇÃO BRASILEIRA DE DOENÇA DE CROHN E COLITE

- Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1570-1583. doi: 10.1053/j.gastro.2020.12.031. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33359090.
41. Magro F, Lopes J, Borralho P, Lopes S, Coelho R, Cotter J, Dias de Castro F, Tavares de Sousa H, Salgado M, Andrade P, Vieira AI, Figueiredo P, Caldeira P, Sousa A, Duarte MA, Ávila F, Silva J, Moleiro J, Mendes S, Giestas S, Ministro P, Sousa P, Gonçalves R, Gonçalves B, Oliveira A, Chagas C, Cravo M, Dias CC, Afonso J, Portela F, Santiago M, Geboes K, Carneiro F. Comparing the Continuous Geboes Score With the Robarts Histopathology Index: Definitions of Histological Remission and Response and their Relation to Faecal Calprotectin Levels. *J Crohns Colitis*. 2020 Feb 10;14(2):169-175. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz123. PMID: 31504348.
  42. Bots, Steaven; Parker Claire, Bramdse Johanann. Anti drug antibody formation against biologic agents in inflammatory disease. A systematic review and metanalises. *Biodrugs* 2021 Nov;35(6):715-733.
  43. Urushikubo J, Yanai S, Nakamura S, Kawasaki K, Akasaka R, Sato K, Toya Y, Asakura K, Gonai T, Sugai T, Matsumoto T. Practical fecal calprotectin cut-off value for Japanese patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2018 Oct 14;24(38):4384-4392. doi: 10.3748/wjg.v24.i38.4384. PMID: 30344422; PMCID: PMC6189847.