

USO DE BIOLÓGICOS NA DOENÇA DE CROHN

Claudia Cafalli², Eliane Amorim², Maurício Anhesini², Wanderley Bernardo^{1,2}

1. Ebenezer GS - MBE; 2. Comitê de Medicina Baseada em Evidências da Federação das Unimeds do Estado de São Paulo.

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (CD) e colite ulcerosa (UC) são doenças inflamatórias crônicas do grupo de distúrbios do trato GI. É caracteristicamente assimétrica e segmentar, com inflamação estendendo-se através da parede intestinal da mucosa à serosa e decorre de respostas imunes sem explicação e adaptativas a fatores ambientais em indivíduos geneticamente suscetíveis, sendo considerada como uma resposta imune inapropriada à micro biota comensal endógena que soma a fatores exógenos como a composição da micro biota intestinal comensal e interação com fatores endógenos do hospedeiro, como a função imunológica inata e adaptativa, causando um estado crônico de desregulação imune da mucosa intestinal.

Afeta pelo menos 0,5% da população no mundo ocidental. A prevalência global continua a aumentar, em grande parte impulsionada pelo aumento do número de pacientes em regiões recém-industrializadas, incluindo a Índia e a Ásia. Doença em que 20% a 25% dos pacientes apresentam sintomas crônicos contínuos, que contribuem significativamente para o absenteísmo com grande ônus econômico. Mesmo com uma abordagem terapêutica agressiva, a maioria dos pacientes falham em ter intervalos prolongados de remissão, livres de medicações e com risco de intervenção cirúrgica. As taxas cumulativas de cirurgia na Europa giram em torno de 30% a 50% dos pacientes. Porém, 20% desses casos necessitam de uma re-operação entre 5 e 10 anos após o diagnóstico. A compreensão da fisiopatologia da doença e seu impacto socioeconômico evoluíram, assim houve um grande impulso na identificação de novas metas terapêuticas em adicionar ao arsenal existente os imunomoduladores e biológicos. Esses focado em várias áreas, incluindo segmentação do tráfico de linfócitos (vedolizumab, ozanimod, anti-MAdCAM1) e ativação (anti-IL (interleucina) -6, anti-IL-12 / IL-23), modulação intestinal função de barreira (fosfatidilcolina), matriz remodelação (STNM-01, metaloproteinase da matriz 9 bloqueadores) e manipulação da microbiota intestinal (transplante

de microbiota fecal).

Um importante processo patológico cada vez mais reconhecido, e dirigindo à inflamação intestinal, e à autoimunidade, é a perda da homeostase imune secundária a defeitos qualitativos ou quantitativos na regulamentação da piscina de células T (Treg). As terapias biológicas se dividem em três grupos. O primeiro grupo, e atualmente mais utilizado, é o dos anticorpos anti-TNF 5. Nesses grupos, estão incluídos os medicamentos infliximabe, adalimumabe, certolizumabe e golimumabe. O segundo grupo é formado pelos medicamentos anti-integrinas, no qual estão incluídos o natalizumabe e o vedolizumabe. O terceiro grupo é de drogas de outras classes, principalmente as anti-IL (anti-IL-12 e anti-IL-23), denominado ustekinumab.

Atualmente há necessidade de diálogo aberto entre o médico e o paciente, para tomada de decisão compartilhada na instituição terapêutica, ou não, desses agentes. Essas ações favorecem a aceitação e aderência ao tratamento com resultado terapêutico melhor.

Cenário clínico – pacientes com diagnóstico de doença de Crohn

QUESTÃO CLÍNICA:

Qual a eficácia e a segurança dos medicamentos biológicos no tratamento de pacientes com doença de Crohn comparado com outras formas de tratamento?

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

- P** – Pacientes com doença de Crohn;
- I** – Tratamento com medicação modificadora do curso da doença (MMCD) – biológicos;
- C** – Outras formas de tratamento;
- O** – Benefício ou dano.

Ensaio clínico randomizado (ECR) – Sem restrição de período ou idioma – Texto completo ou resumo de dado – Desfechos clínico e não intermediários.

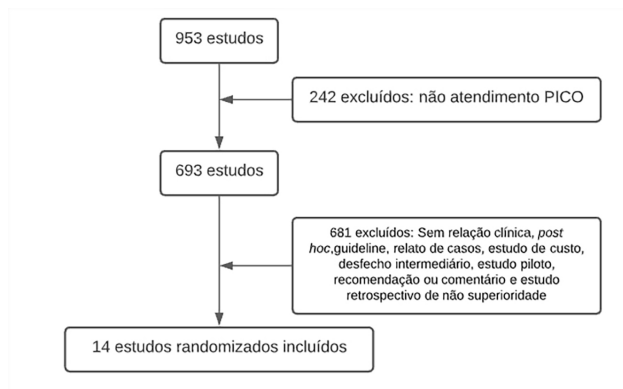
BASES CONSULTADAS – MEDLINE E PUBMED

Estratégia de busca: (Anti-CD20 OR Veltuzumab OR Obinutuzumab OR Antibodies, Monoclonal, Humanized OR Ocrelizumab OR Ofatumumab OR Antibodies, Monoclonal OR Rituximab OR Belimumab OR Riloncept OR Interleukin-1 OR IL-1 OR Canakinumab OR Interleukin-6 OR IL-6 OR Tocilizumab OR Anti-TNF- α OR Anti TNF-alpha OR Etanercept OR Infliximab OR Adalimumab OR Golimumab OR Certolizumab OR Abatacept OR CTLA-4 OR Secukinumab OR Interleukin-17 OR IL-17 OR Ixekizumab OR Brodalumab OR Ustekinumab OR Interleukin-12 OR IL-12 OR Interleukin-23 OR IL-23 OR Risankizumab OR Guselkumab) AND (Crohn's Enteritis OR Regional Enteritis OR Crohn's Disease OR Crohns Disease) AND Random* = 935.

RESULTADOS

Identificação e seleção dos estudos

Nossa busca identificou um total de 953 estudos randomizados potencialmente elegíveis. Foram excluídos, de início, 242 por não responderem ao PICO. Dos 693 restantes, devido a não relação com questão clínica, foram excluídos 681: revisão, relato de casos, guideline, análise post hoc, estudo de comparação de dose, avaliação de desfecho intermediário, estudo piloto, recomendação ou comentário ou avaliação de custo, estudo retrospectivo de não superioridade. Assim, um total de 14 estudos randomizados foram incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise.



Todos os estudos foram realizados em adultos maiores de 18 anos e limite superior de 80 anos referido em um estudo. Pacientes com doença de Crohn ativa e CDAI entre 220 a 450, tratados com medicações imunobiológicas, tais como cetolizumabe pegol 400mg SC^{2,9,8}, natalizumabe 300mg^{6,7}, infliximabe 5mg/kg SC^{3,10,12}, vedolizumabe 300mg^{1,4}, todos contra placebo. Possíveis terapias concomitantes foram doses estáveis de 5 amino-salicilatos, prednisolona ou seus equivalentes (dose de 30 mg por dia ou menos), azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato ou antibióticos.

Os trabalhos selecionados são ensaios clínicos randomizados, que analisaram desfechos clínicos de importância para o paciente avaliando queda no CDAI, tais como:

- Resposta completa;
- Remissão;
- Eventos adversos medidos pelo Crohn disease activity index (CDAI) - Índice de Atividade da Doença de Crohn;
- Qualidade de vida medida pelos escores:
 - Short Form-36 (SF-36);
 - Qualidade de vida relacionada com saúde (Health Related Quality of Life (HRQoL)).

Os seguintes critérios de inelegibilidade foram adotados: pacientes com síndrome do intestino curto, ostomia, sintomas obstrutivos com estenoses, abscesso, história de tuberculose e resultados positivos de exames para doença desmielinizante ou câncer.

Nove estudos^{1,3,4,6,7,8,9,10,12} avaliaram a resposta clínica completa induzida por medicação biológica, por meio do score CDAI: tendo duas metas de redução do escore para menos de 100 pontos ou menos de 150 pontos em 6 semanas ou entre 6 e 26 semanas.

Motivo de exclusão: sem relação com questão clínica e revisão, relato de casos, guidelines, post hoc, comparação dose, desfecho intermediário, estudo piloto, recomendação, comentário, avaliação de custo, estudo retrospectivo, não superioridade.

Selecionados 14 trabalhos – incluídos na avaliação.

ESTUDOS INCLUÍDOS

Quatro estudos avaliavam a medicação certolizumabe (Feagan BG, 2009², Rutgeerts P, 2008⁵, Schreiber S, 2007⁸, Sandborn WJ, 2007⁹), dois (Dudley-Brown S, 2009⁷ e Feagan BG, 2007⁶) a medicação era natalizumabe, quatro (Regueiro M, 2009³, Present DH 1999¹⁰, D'haens G 1999¹¹, Targan SR 1997¹²) avaliavam infliximabe, outros dois (Feagan BG, 2008⁴ e Sands BE 2014¹) vedolizumabe e dois estudos para ustekinumabe (Feagan BG, 2016¹³ e Sands BE 2018¹⁴).

SANDS B.E. 2014¹ - Critérios de inclusão: pacientes entre 18 e 80 anos com diagnóstico de DC baseada em evidências clínicas e endoscópicas, com envolvimento conhecido do íleo e/ou dois pontos e uma pontuação CDAI de 220–400 pontos. Todos os pacientes experimentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao TNF antagonistas, imunossupressores ou corticosteroides nos últimos 5 anos. Critérios de exclusão: foram incluídos os que foram submetidos a exposição anterior a vedolizumabe, natalizumabe, efalizumabe ou rituximabe, bem como lactação ou gravidez, condição médica instável ou não controlada, distúrbio neurológico importante, anestesia geral dentro de 30 dias, ou cirurgia de grande porte planejada durante o estudo. Malignidades anteriores com exceção de certos tipos de câncer para os quais o risco de recorrência seja baixo, assim como a dependência ativa de álcool ou drogas e doença psiquiátrica ativa ou outro (s) fator (es) complicador(es) que poderiam resultar na não adesão aos procedimentos do estudo. Intervenção e comparação aos pacientes elegíveis foram para estudo fase 3, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, multinacional, multicêntrico (em 107 locais na América do Norte, Europa, Ásia, África e Austrália) foi iniciado em novembro de 2010 a abril de 2012 (GEMINI 3) distribuídos a razão (1: 1) para receber 300 mg de vedolizumabe ou placebo, administrado por via intravenosa em 250 ml de cloreto de sódio a 0,9% nas semanas 0, 2, e 6. Desfecho principal desse estudo foi determinar o efeito da terapia de indução de vedolizumabe na remissão clínica de doença de Crohn com escore CDAI (Pontuação do Índice de Atividade da Doença de Crohn - 150 pontos) em 6 semanas em pacientes

com falha prévia em tratamento do antagonista do TNFm (ou seja, 75% dos pacientes inscritos).

FEAGAN BG 2009² – Incluídos adultos (≥ 18 anos) selecionados em 147 centros de investigação abrangendo 17 países, participaram: Europa Oriental (27 locais), Europa Ocidental (33 locais), América do Norte (52 locais) e outras áreas ao redor do mundo (35 locais), com diagnóstico confirmado de DC moderada a grave (CDAI ≥ 220 e <450) por 3 meses ou mais. Tratamento com anti-TNF por mais de 12 semanas antes do rastreamento. Medicamentos concomitantes para DC também foram permitidos (ácidos 5-aminossalicílicos ou antibióticos, corticosteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina ou metotrexato). Foram excluídos os pacientes com um abscesso na triagem, perfuração intestinal ou evidência de obstrução não inflamatória durante os 3 meses antes da triagem, ressecção intestinal extensa, com colostomia ou ileostomia, com cultura de fezes positiva para patógenos entéricos, ou uma história conhecida de tuberculose e com tratamento usando sódio cromoglicato, micofenolato de mofetil ou ciclosporina em 4 semanas de entrada no estudo. A intervenção e comparação – regime de indução de 400 mg CZP foi administrado a todos os participantes por injeção subcutânea em semanas 0, 2 e 4. Um regime de manutenção de 400 mg CZP ou placebo foi administrado por injeção subcutânea nas semanas 8, 12, 16, 20 e 24. O desfecho objetivado desse estudo foi avaliar os efeitos do certolizumab pegol (CZP) em terapia de manutenção, com relação a melhora da qualidade de vida avaliada, relatados pelo paciente (PRO), QALYs (qualidade de vida ajustados anos) e pelo cálculo de pontuações EuroQoL-5 (EQ-5D). Houve também a avaliação de vida normal, pela combinação da atividade clínica da doença, produtividade profissional e atividade diária.

REGUEIRO M 2008³ – Foram incluídos 24 pacientes adultos com doença de Crohn ileal ou ileocolônica, submetidos a ressecção intestinal com anastomose ileocolônica. Os participantes do estudo e foram selecionados entre 2005 e 2007 e inscritos dentro das 4 semanas após a cirurgia. Os critérios de exclusão foram para pacientes com mais de 10 anos de doença de Crohn exigindo

a primeira cirurgia de ressecção por estenose fibrostenótica curta (10 cm), doença ativa não ressecada, presença de um estoma e reações graves ao infliximabe. A intervenção e comparação, em estudo placebo controlado, duplo-cego, randomizado, conduzido no Centro de Doenças Intestinais Inflamatórias da Universidade de Pittsburgh. Os pacientes receberam infusões de infliximabe 5 mg / kg ou placebo de aparência idêntica em 0, 2 e 6 semanas, seguido por cada 8 semanas durante 54 semanas. Por causa do mecanismo de bloqueio e o pequeno tamanho da amostra, a atribuição aleatória não garantiu distribuição exata de tratamento 1: 1. Desfechos secundários de interesse incluíram recorrência clínica definida por Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI) maior de 200 e remissão clínica com CDAI de menos de 150.

FEAGAN BG 2008⁴ - Pacientes adultos com diagnóstico endoscópico, histopatológico ou radiológico de doença de Crohn do íleo e/ou cólon e uma pontuação do Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI) de 220 a 400 eram elegíveis. Os participantes podem receber tratamento concomitante para Crohn com mesalamina ou antibióticos, desde que tenham sido mantidas em uma dose estável por 2 semanas imediatamente antes da triagem. Pacientes com ostomia, fístula ativa ou evidência de obstrução fixa foram excluídos. Pacientes que requerem ciclosporina ou imunossupressores dentro de 3 meses ou sob investigação de medicamentos dentro de 30 dias antes da triagem, corticosteroides sistêmicos, heparina, anti-inflamatórios não esteroides, tubo alimentação, dietas com fórmula definida ou alimentação parenteral, também foram excluídos. Os pacientes elegíveis foram atribuídos aleatoriamente a três grupos na proporção de 1: 1: 1 para receber vedolizumabe na intervenção doses de 2,0 mg/kg ou 0,5 mg/kg ou placebo idêntico à droga testada. O desfecho primário foi a taxa de resposta clínica no 57º e definida como uma redução de 70 pontos ou mais na pontuação de CDAI. Desfechos secundários foram a taxa de remissão clínica (Pontuação CDAI 150) no dia 57º, as taxas de resposta clínica, remissão clínica em cada visita do estudo, taxa de aumento resposta clínica (redução de 100 pontos na pontuação CDAI (da linha de base), tempo para resposta

clínica, remissão clínica sessão e mudança nas pontuações médias de CDAI e Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

RUTGEERTS P 2007⁵ - Os pacientes elegíveis são adultos (>18 anos) com dde Crohn ativa de moderado a grave definida por uma pontuação CDAI de 220-450 pontos durante a semana anterior ao início da medicação. Os critérios de exclusão incluíram abscesso suspeito ou diagnosticado, perfuração intestinal ou evidência de não-inflamatória obstrução em 6 meses antes da triagem, ressecção intestinal extensa, colostomia funcional ou ileostomia, ou um histórico conhecido de tuberculose. Medicação concomitante foi permitida, desde que as doses fossem estáveis e pudessem ser continuadas durante o período duplo-cego de 12 semanas e o acompanhamento de 8 semanas. Os pacientes foram randomizados (1: 1: 1: 1) para receber na intervenção certolizumab pegol (100, 200 ou 400 mg) ou placebo (0,9% w/v solução salina) por injeção subcutânea nas semanas 0, 4 e 8. O desfecho primário do estudo foi a proporção de pacientes que alcançaram resposta clínica com redução > de 100 pontos no escore CDAI ou remissão com escore CDAI < 150 pontos em semana 12. HRQoL foi um desfecho secundário avaliado nas semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12 usando o IBDQ auto administrado de 32 itens, que avalia os quatro aspectos da vida de um paciente que são afetados por IBD: sintomas diretamente relacionados com a doença primária sintomas intestinais, sintomas sistêmicos, função emocional e função social.

FEAGAN BG 2008⁶ - Para ENACT-1, os pacientes elegíveis e que tinham doença de Crohn ativa de moderado a grave como CDAI > 220 e <450. Os pacientes elegíveis para o ENACT-2 responderam (> Redução de 70 pontos da pontuação inicial de CDAI) com o tratamento na 10^a e 12^o nas semanas ENACT-1. No ENACT-1, 724 receberam natalizumab nas semanas 4 e 8 com 905 pacientes randomizados. No ENACT-2 se inscreveram 354 que responderam à terapia no ENACT-1 com 175 randomizado para Natalizumab e 179 randomizado para placebo, 168 elegíveis (7 não elegíveis)

para intervenção, e 171 elegíveis (8 não elegíveis) para placebo (N = 339 ENACT-2). Os pacientes foram avaliados quanto à saúde e mudanças na qualidade de vida. Doença ativa (pontuação CDAI de <220 e> 150) ou estavam em remissão (pontuação CDAI <150). Os pacientes continuaram a receber compostos 5-aminossalicílicos orais e antibióticos, desde as doses permanecessem estáveis ao longo do ENACT-2. Pacientes recebendo corticosteroides tentaram descontinuar a terapia de acordo com um cronograma fixo. Imunossupressores podem ser reduzidos para controlar a toxicidade. Uso de terapia anti-TNF, tacrolimus, ciclosporina ou o micofenolato de mofetil foi proibida. Os pacientes foram excluídos das análises devido à falta de avaliações ou o uso de medicamentos de resgate durante o ENACT-1. Na intervenção receberam natalizumabe como terapia de indução no ENACT-1 (N = 724), os que responderam a indução (N = 339) que foram re-randomizados para ENACT-2 no qual receberam natalizumabe 300 mg (N = 168) ou placebo (N = 171) a cada 4 semanas por 48 semanas adicionais. As medidas de resultado foram alteração da linha de base no questionário de doença inflamatória intestinal (IBDQ), o formulário curto-36 (SF-36), o EuroQol-5D (EQ-5D) e uma avaliação global subjetiva.

DUDLEY-BROWN S 2009⁷ - Impacto da indução de natalizumabe e terapia de manutenção na saúde relacionada a qualidade de vida (QVRS) de pacientes com doença de Crohn. Dois estudos de fase III com natalizumabe foram avaliados: a eficácia de Natalizumabe na resposta e remissão da doença de Crohn (ENCORE) avaliou a QVRS de pacientes com DC durante 12 semanas de terapia de indução com natalizumabe e avaliação da terapia contínua com natalizumabe (ENACT-2). A população responsiva foi randomizada para receber o tratamento continuado com natalizumabe 300 mg (n 168) ou placebo (n 171) e avaliou o efeito da terapia de manutenção com natalizumabe na QVRS, por um período de 48 semanas. As avaliações de QVRS foram feitas com a Doença Inflamatória Intestinal Questionário (IBDQ) e o Short Form-36 (SF-36).

SCHREIBER S 2007⁸ - Os adultos eram elegíveis se tivessem um período de 3 meses de história de doença de Crohn ativa, definida pela Pontuação do Índice de Atividade da Doença (CDAI) de 220 a 450. Terapias concomitantes permitidas eram doses estáveis de 5-aminossalicilatos, 30 mg ou menos de prednisolona por dia (ou equivalente), azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato e antibióticos. Os critérios de exclusão: síndrome do intestino curto, ostomia, sintomas obstrutivos com estenoses, abscesso, história de tuberculose confirmada, doença desmielinizante e câncer. Pacientes que receberam qualquer certolizumabe pegol, um agente anti-TNF ou outra terapia biológica dentro de 3 meses antes inscrição, ou que teve uma reação de hipersensibilidade grave ou nenhuma resposta clínica após a dosagem inicial com anti-TNF também foram excluídos. O ensaio controlado randomizado, duplo-cego multicêntrico foi realizado em 147 centros, de fevereiro de 2004 a maio de 2005. Os elegíveis receberam terapia de indução, consistindo em injeções subcutâneas de 400 mg de certolizumab pegol nas semanas 0, 2 e 4. A resposta clínica foi definida como uma redução de pelo menos 100 da pontuação inicial no CDAI; a remissão foi definida como uma pontuação CDAI de 150 pontos ou menos. Os pacientes com resposta à terapia de indução nas 6 semanas foram designados aleatoriamente para terapia de manutenção e receberam 400 mg de certolizumab pegol (grupo certolizumab) ou placebo (grupo placebo) nas semanas 8, 12, 16, 20.

SANDBORN WJ 2007⁹ - Os pacientes elegíveis eram adultos que tiveram Doença de Crohn ativa por pelo menos 3 meses com um Pontuação do Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI) de 220 a 450. Os pacientes poderiam receber terapia concomitante com doses de 5 aminos-salicilatos, prednisolona ou seus equivalentes (a uma dose de 30 mg por dia ou menos), azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato ou antibióticos. Os pacientes com a síndrome do intestino curto, com ostomia, sintomas obstrutivos com estenoses, com abscesso, uma história de tuberculose e resultados positivos de exames, doença desmielinizante ou câncer foram inelegíveis. Também os que receberam qualquer agente anti-TNF nos últimos 3 meses ou com grave reação de hipersen-

sibilidade ou falta de resposta à primeira dose de outro antagonista do TNF foram inelegíveis. Os pacientes foram designados aleatoriamente para receber injeções subcutâneas de certolizumabe pegol na dose de 400 mg (grupo certolizumab) ou placebo em semanas 0, 2 e 4 e a cada 4 semanas. Os desfechos primários obtiveram uma diminuição de pelo menos 100 pontos na pontuação CDAI na semana 6 e em ambas as semanas 6 e 26 em pacientes com PCR basal menor que 10 mg/litro.

PRESENT DH 1999¹⁰ - Os pacientes de 18 e 65 anos e que tinham fístulas abdominais ou perianais de drenagem única ou múltipla, com duração mínima de três meses, com complicação da doença de Crohn confirmada foram incluídos e puderam receber terapia concomitante, sendo aceitável regimes com aminossalicilatos com dosagem estável por mais de quatro semanas antes da triagem e corticoide oral com dosagem estáveis de 40 mg/dia ou menos por mais de três semanas; metotrexato por pelo menos três meses e dosagem estável por mais de quatro semanas; azatioprina ou mercaptopurina por pelo menos seis meses e dosagem estável por mais de oito semanas e antibióticos com dosagem estável por mais de quatro semanas. Os pacientes sem uso de nenhuma dessas drogas tiveram que interromper a terapia pelo menos quatro semanas antes da inscrição. Pacientes tratados simultaneamente com ciclosporina ou tratamento com investigação de agentes ou o uso de qualquer medicamento para reduzir a concentração de TNFa não foi permitido dentro de três meses antes da inscrição. Critérios de exclusão adicionais foram outras complicações da doença de Crohn, como estenoses ou abscessos atuais; a presença de um estoma criado menos de seis meses antes da inscrição; uma história de alergia a proteínas murinas e tratamento anterior com infliximab. Cento e vinte pacientes foram examinados em 12 centros no Estados Unidos e Europa, dos quais 94 foram elegíveis e foram aleatoriamente designados para receber um dos três tratamentos: placebo, 5 mg/kg de infliximabe ou 10 mg/kg de infliximabe, todos administrados por via intravenosa nas semanas 0, 2 e 6. Análise da proporção de pacientes que tiveram uma resposta completa com ponto final primário. Para pacientes que descontinuaram o acompanhamento programado, foram

submetidos a um procedimento cirúrgico ou tiveram uma mudança no medicamento que não eram permitidos pelo protocolo.

D'HAENS G 1999¹¹ - Foram elegíveis para o estudo, os pacientes com Doença de Crohn por pelo menos 6 meses, com Pontuações do Índice de Atividade (CDAI) entre 220 e 400 e refratária a qualquer um dos seguintes medicamentos: mesalamina por 8 ou mais semanas (pelo menos 4 semanas de dose estável); corticosteroides até 40 mg equivalente a prednisona por dia durante 8 ou mais semanas com doses estáveis por pelo menos 2 semanas; e mercaptopurina ou azatioprina por 6 ou mais meses, com doses estáveis por pelo menos 8 semanas antes da triagem. Excluídos do estudo se tivessem sido submetidos a tratamento com ciclosporina, metotrexato ou agentes experimentais dentro 3 meses antes da inclusão e, também, se tivessem estenose ou estenose sintomática, estoma, proctocolectomia ou colectomia total, ou tratamento com corticosteroides parenterais dentro de 4 semanas antes da triagem. Estudo multicêntrico, randomizado, ensaio duplo-cego e controlado por placebo, incluindo 30 pacientes com doença de Crohn ativa submetidos a ileocolonosopia antes e 4 semanas após intravenosa administração de 5, 10 ou 20 mg/kg de infliximabe ou placebo como uma única infusão.

TARGAN SR 1997¹² - Elegíveis para o estudo, os pacientes com doença de Crohn por seis meses e pontuação no Índice atividade da doença de Crohn (CDAI) entre 220 e 400 e se tivessem recebido algum dos seguintes medicações: mesalamina por oito ou mais semanas em dose estável durante as quatro semanas anteriores à triagem, um máximo de 40 mg/dia de corticosteroides por oito ou mais semanas e com dose estável durante as duas semanas anteriores à triagem e mercaptopurina ou azatioprina por seis ou mais meses e com o dose estável durante as oito semanas antes da triagem. Excluídos do estudo os que tivessem recebido tratamento com ciclosporina, metotrexato ou agentes experimentais dentro de três meses antes da triagem e os que preenchessem algum

dos seguintes critérios: estenose sintomática ou estenoses ileais; proctocolectomia ou colectomia total; estoma; uma história de alergia a proteínas murinas; tratamento prévio com murino, anticorpos monoclonais quiméricos ou humanizados; ou tratamento com corticosteroides parenterais ou corticotropina dentro de quatro semanas antes da triagem. Pacientes foram designados aleatoriamente para receber única dose de placebo ou 5 mg/kg ou 10 mg/kg ou 20 mg/kg de infliximabe (cA2) de infusão intravenosa administrada durante um período de duas horas. O desfecho primário definido antes do início da avaliação seria uma redução de 70 pontos ou mais na pontuação no CDAI na avaliação de quatro semanas, que não foi acompanhada por uma mudança em qualquer medicação concomitante. Pacientes que não tiveram uma resposta clínica foram inscritos em um estudo paralelo aberto e receberam uma única infusão de 10 mg/kg de infliximabe (cA2) e foram acompanhados por 12 semanas adicionais.

FEAGAN BG 2016¹³ - Estudo multicêntrico entre de julho 2011 a junho de 2015, os pacientes foram randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo para receber dose única intravenosa de ustekinumab (130 mg ou aproximadamente 6 mg/kg) ou placebo em dois ensaios de indução. O estudo UNITI-1 incluiu 741 pacientes e o estudo UNITI-2 incluiu 628 pacientes nos quais outra terapia falhou ou ocorreram efeitos colaterais inaceitáveis. Pacientes que completaram esses ensaios de indução e tiveram resposta clínica participaram do estudo IM-UNITI (N-397) e foram randomizados na proporção de 1:1:1 para receber de manutenção injeções subcutâneas de 90 mg de ustekinumab a cada 8 semanas, 90 mg de ustekinumab a cada 12 semanas ou placebo até a semana 40. Pacientes com doses estáveis de imunossupressores, mesalamina, antibióticos ou glicocorticoides orais (≤ 40 mg de prednisona por dia ou ≤ 9 mg de budesonida por dia ou combinação dos mesmos foram aceitos e eram obrigados a não ter histórico de tratamento com antagonistas interleucina-12, ou interleucina-23, tratamento prévio com intravenoso glicocorticoides, antagonistas do TNF ou natalizumabe não era permitido). Pacientes com condições gastrointestinais que podem exigir cirurgia ou impedir o uso do CDAI para avaliar a resposta ao tratamento e aqueles com infecções (incluindo

tuberculose ativa), ou com histórico de câncer, foram excluídos. As terapias para a doença de Crohn foram mantidas em doses estáveis desde o início da terapia de indução até a semana 44 de terapia de manutenção. O desfecho principal para o ensaio de manutenção foi a remissão na semana 44 (pontuação CDAI <150).

SANDS BE 2018¹⁴ - Pacientes com DC ativa de moderada a grave e resposta inadequada ou intolerância a antagonistas do fator de necrose tumoral (UNITI-1, N = 741) ou terapia convencional (UNITI-2, N = 627) foram randomizados para placebo, ustekinumabe 130 mg ou 6 mg / kg intravenoso na terapia de indução. Na semana 8 os que responderam ao tratamento com redução de CDAI = 100 ou CDAI <150 pontos foram re-randomizados para terapia de manutenção subcutânea (IM-UNITI, N = 388) com placebo, ustekinumabe 90mg a cada 12 semanas, ou a cada 8 semanas por 44 semanas adicionais. Desfecho analisado: questionário de Doenças Inflamatórias Intestinais (IBDQ) e pesquisa curta de saúde de 36 itens (SF-36) foram concluídos na linha de base de indução na semana 8, e nas semanas de manutenção 20 e 44. Melhora clinicamente significativa em IBDQ e pontuações PCS foram avaliadas. Para todos os resultados de HRQOL (qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em adultos com doença de Crohn) para cada dose de ustekinumabe foram comparados com placebo.

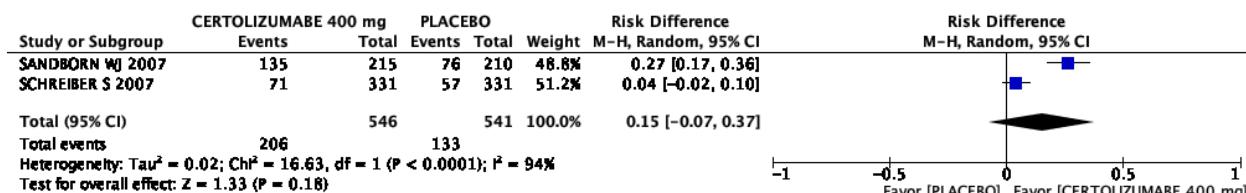
RESULTADOS DA ANÁLISE QUANTITATIVA (META-ANÁLISE)

As comparações expressas contra o placebo incluíram: cetolizumabe pegol 400 mg, natalizumabe 300 mg, infliximabe 5 mg/kg, vedolizumabe 300 mg e Ustekinumabe 90 mg.

CETOLIZUMABE PEGOL

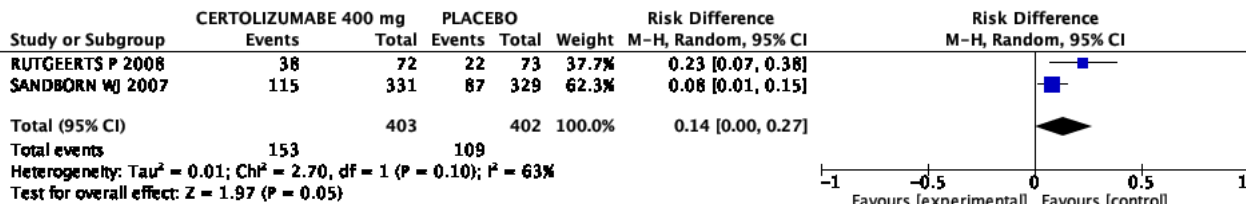
Em adultos com doença de Crohn ativa e CDAI, entre 220 a 450. Avaliamos o uso de cetolizumabe pegol 400mg SC versus placebo para resposta completa, queda do CDAI < 100 e efeitos adversos.

Resposta completa.^{9 8} CDAI – Índice de Atividade de Doença de Crohn. Menos de 100.



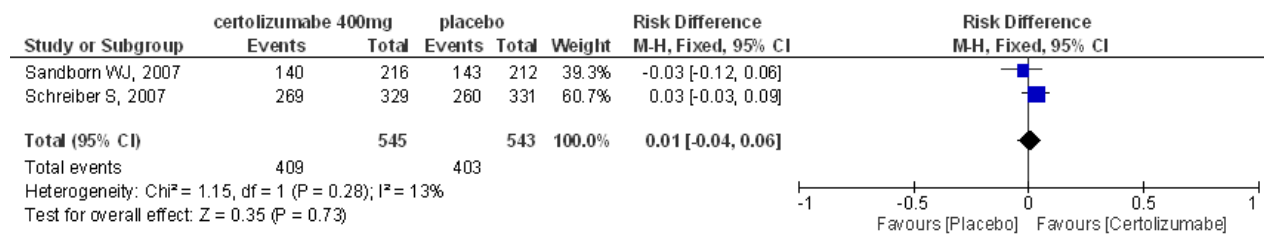
Não houve diferença de risco na resposta completa quando comparado ao cetolizumabe 400 mg (n = 546) e placebo (n = 541) [0,15 (IC 95% -0,07 a 0,37)].

Remissão – CDAI – Índice de Atividade de Doença de Crohn. Menos de 100^{5, 9}



Na remissão medida pelo Índice de Atividade de Doença de Crohn < 100, a diferença de risco é 14% favorecendo o cetolizumabe (n = 403) versus placebo (n = 402) [0,14 (IC 95% 0,00 a 0,27)], com NNT= 7. (12 semanas)⁵ (entre 6 e 26 semanas)⁹.

Eventos adversos ^{8, 9}

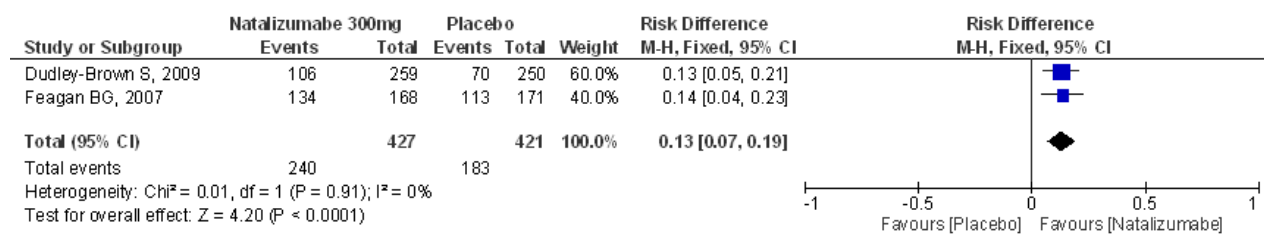


Em eventos adversos com certolizumabe n = 545 contra placebo n = 543 não houve diferença de risco [0,01 (IC 95% -0,04 a 0,06)].

NATALIZUMABE

Em adultos com doença de Crohn ativa e CDAI, entre 220 a 450. Avaliamos no uso de natalizumabe 300mg versus placebo para resposta completa, queda do CDAI < 150.

Resposta completa ^{6 7}

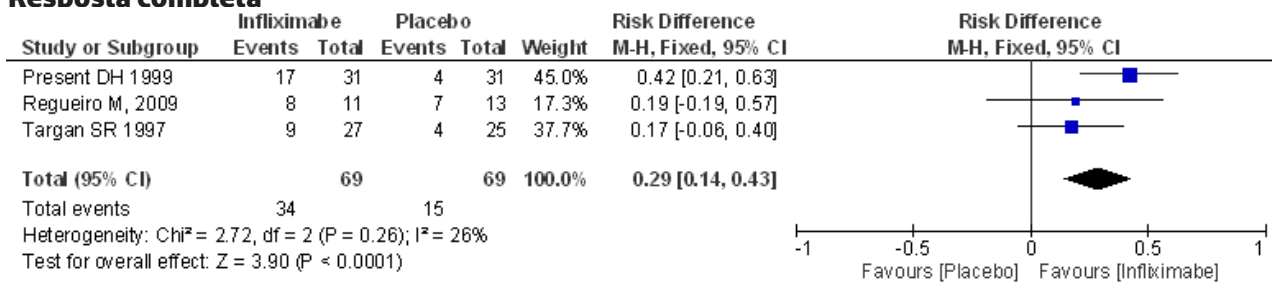


A diferença de risco na resposta completa de 13% favorecendo natalizumabe 300 mg (n = 427) contra placebo n = 421 [0,13 (IC 95% 0,04 a 0,19)], NNT= 8.

INFLIXIMABE

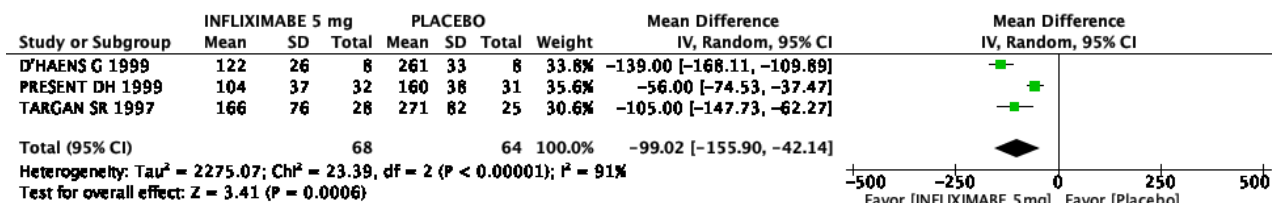
Em adultos com doença de Crohn ativa e CDAI entre 220 a 400. Avaliamos no uso de infliximabe 5mg/kg SC versus placebo para resposta completa, queda do CDAI < 100.

Resposta completa ^{3 10 12}



A diferença de risco na resposta completa de 29% favorecendo infliximabe 5mg/kg n = 69 contra placebo n = 69 [0,29 (IC 95% 0,14 a 0,43)], NNT= 3.

CDAI - Índice de atividade da Doença de Crohn. ^{10 11 12}

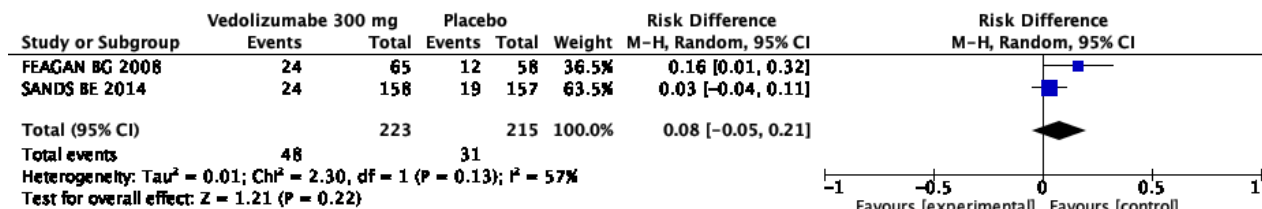


No Índice de Atividade de Doença de Crohn a diferença na média é de -99,02 (IC 95% -155,90 a -42,14) favorecendo Infliximabe (n = 68) versus placebo (n = 64).

VEDOLIZUMABE

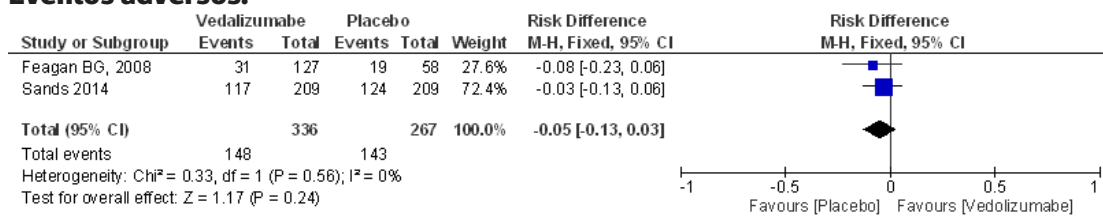
Em adultos com doença de Crohn ativa e CDAI entre 220 a 400. Avaliamos no uso de vedolizumabe 300mg versus placebo para resposta completa e eventos adversos.

Resposta completa^{1 4}



Não houve diferença de risco na resposta completa quando comparado vedolizumabe 300mg (n = 223) versus placebo (n = 215) [0,08 (IC 95% -0,05 a 0,21)].

Eventos adversos.^{1 4}



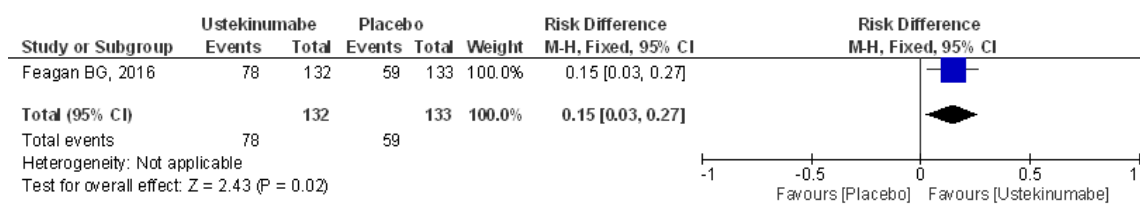
Em eventos adversos com vedolizumabe 300 mg, n = 336 contra placebo n = 267, a diferença de risco é 5% (-0,05 (IC 95% -0,13 a 0,03)).

USTEKINUMABE

Em adultos com doença de Crohn ativa. Avaliamos no uso de Ustekinumabe 90 mg versus placebo para resposta completa e remissão com aplicação de 8 em 8 semanas¹³ e IBDQ¹⁴ em 8 semanas.

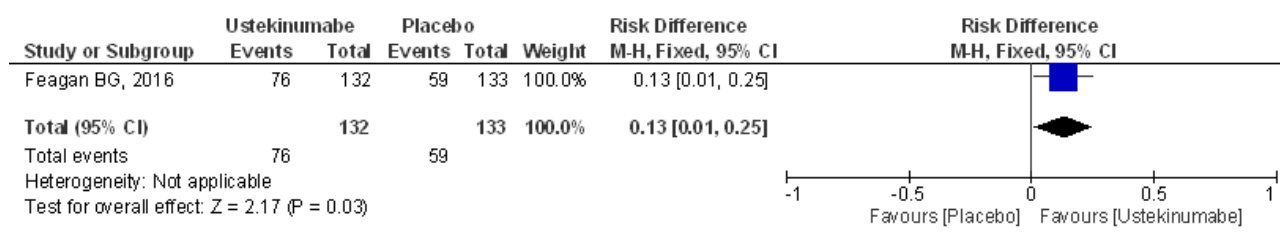
Taxas na semana 44 do ensaio de manutenção (após um total de 52 semanas de tratamento) de remissão clínica, resposta clínica.

Resposta completa. Ustekinumabe 90 mg de 8 em 8 semanas¹³



A diferença de risco na resposta completa de 15% favorecendo Ustekinumabe 90 mg com aplicação a cada 8 semanas com n = 132 contra placebo n = 133 (0,15 (IC 95% 0,03 a 0,27), NNT= 6.

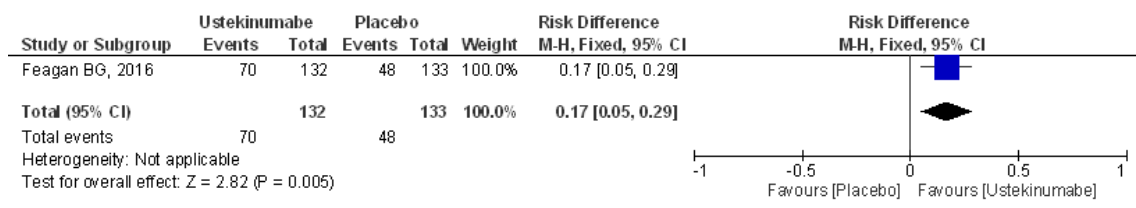
Resposta completa. Ustekinumabe 90 mg de 12 em 12 semanas¹³



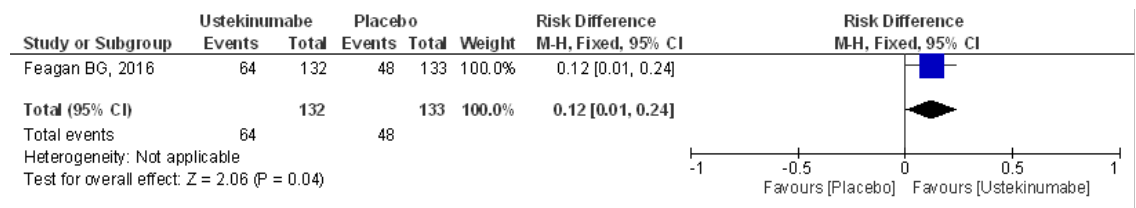
A diferença de risco na resposta completa de 13% favorecendo ustekinumabe 90 mg com aplicação a cada 12 semanas com n = 132 contra placebo n = 133 (0,13 (IC 95% 0,01 a 0,25), NNT= 8.

Remissão. Ustekinumabe 90 mg de 8 em 8 semanas.¹³

A diferença de risco na remissão de 17% favorecendo ustekinumabe 90 mg com aplicação a cada 8 semanas com n = 132 contra placebo n = 133 (0,17 (IC 95% 0,05 a 0,29), NNT= 6.

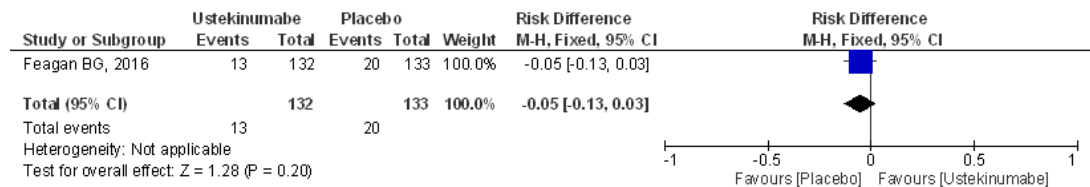


Remissão. Ustekinumabe 90 mg de 12 em 12 semanas¹³



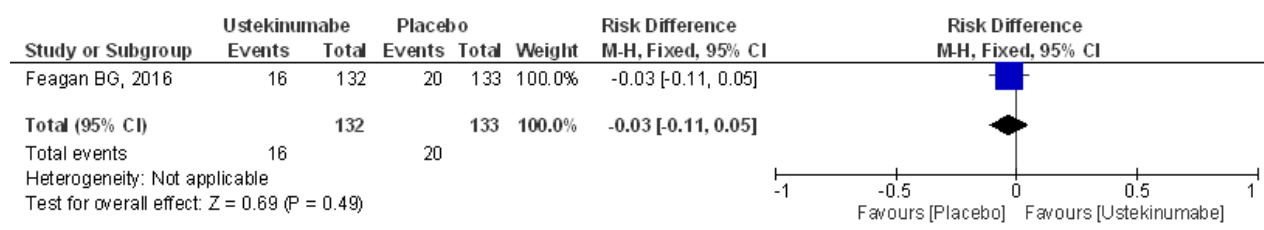
A diferença de risco na remissão de 12% favorecendo ustekinumabe 90 mg com aplicação a cada 8 semanas com n = 132 contra placebo n = 133 (0,12 (IC 95% 0,01 a 0,24), NNT= 8.

Eventos adversos. Ustekinumabe 90 mg de 8 em 8 semanas¹³



Não há diferença em eventos adversos com ustekinumabe 90 mg com aplicação a cada 8 semanas n = 132 quando comparado com placebo n = 133 (-0,05 IC 95% -0,13 a 0,03).

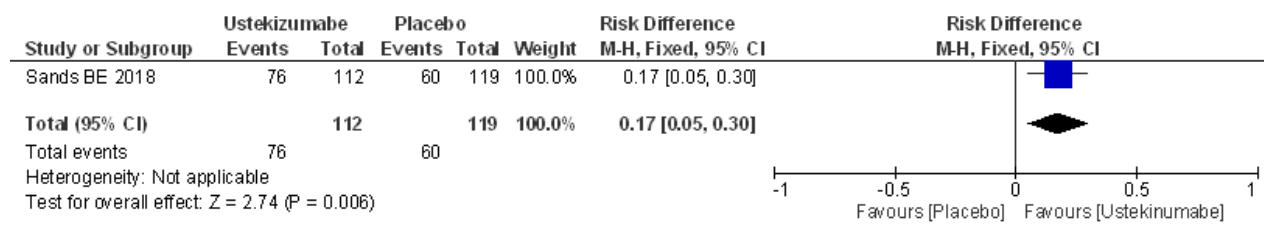
Eventos adversos. Ustekinumabe 90 mg de 12 em 12 semanas¹³



Não há diferença em eventos adversos com ustekinumabe 90 mg com aplicação a cada 12 semanas n = 132 quando comparado com placebo n = 133 (-0,03 (IC 95% -0,11 a 0,05).

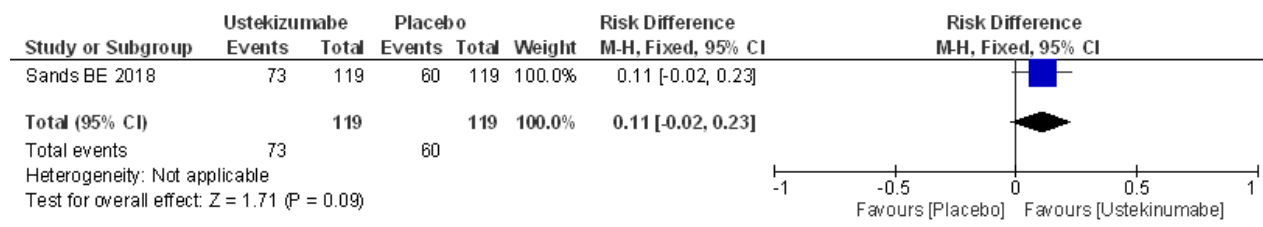
IBDQ – melhora clínica na 44ª semana de manutenção¹⁴

Ustekinumabe na frequência de 8 em 8 semanas.



A diferença de risco em melhora clínica medida pelo escore IBDQ em manutenção de 44 semanas é de 17% favorecendo ustekinumabe 90 mg com aplicação a cada 8 semanas com n = 112 contra placebo n = 119 (IC 95% 0,17 (0,05 a 0,30), com NNT= 6.

Ustekinumabe na frequência de 12 em 12 semanas.



Não há diferença de risco em melhora clínica medida pelo escore IBDQ em manutenção de 44 semanas quando comparado ustekinumabe 90 mg com aplicação a cada 12 semanas com n = 119 versus placebo n = 119 (0,11 (IC 95% -0,05 a 0,23)).

SÍNTESE DOS RESULTADOS OBTIDOS

A resposta completa com o Cetolizumabe pegol 400mg SC^{9,8} [0,15 (IC 95% -0,07 a 0,37)] e Vedolizumabe 300 mg^{1,4} [0,08 (IC 95% -0,05 a 0,21)] não apresentou diferença quando comparada com o placebo. Já na análise o Natalizumabe 300mg^{6,7} [0,13 (IC 95% 0,04 a 0,19)] e o Infliximabe 5 mg/kg C^{3,10,12} [0,29 (IC 95% 0,14 a 0,43)] apresentaram melhor resposta quando comparado ao placebo NNT: 8 e 3, respectivamente.

| Estudos meta-analisados | Desfecho: Indução resposta clínica completa | NNT |
|---|---|-----|
| Cetolizumabe pegol 400 mg SC^{9,8} | IC 95% 0,15 (-0,07 a 0,37) | NS |
| Natalizumabe 300 mg^{6,7} | IC 95% 0,13 (0,07 a 0,19) | 8 |
| Infliximabe 5 mg/kg^{3,10,12} | (IC 95% 0,29 (0,14 a 0,43)) | 3 |
| Vedolizumabe 300 mg^{1,4} | (IC 95% 0,08 (-0,05 a 0,21)) | NS |

Um estudo¹³ avaliou a manutenção da resposta clínica e a remissão da doença, após 44 semanas de uso de ustekinumabe¹³, em aplicação a cada 8 semanas, contra placebo. Observou-se diferença de risco favorável à medicação 8 em 8 semanas - (IC 95% 0,15 (0,03 a 0,27)) com NNT de 6 para análi-

se da manutenção. Em relação à remissão, verificou-se o mesmo resultado, favorável à medicação também de 8 em 8 semanas - (IC 95% 0,17 (0,05 a 0,29), com NNT de 6 (tabela compara relação entre 8 em 8 semanas contra 12 em 12).

| Estudo de Manutenção 44 semanas x placebo ¹³ | | | | | |
|---|------------------|---------|--|-----------------------------|-----|
| Intervenção | Desfecho | | | | NNT |
| Ustekinumabe 8/8 semanas¹³ | Resposta mantida | clínica | Diferença de risco favorável à medicação | (0,15 (IC 95% 0,03 a 0,27) | 6 |
| Ustekinumabe 12 em 12 semanas¹³ | Resposta mantida | clínica | Diferença de risco favorável à medicação | (0,13 (IC 95% 0,01 a 0,25), | 8 |
| Ustekinumabe 8/8 semanas¹³ | Remissão | | Diferença de risco favorável à medicação | (0,17 (IC 95% 0,05 a 0,29) | 6 |
| Ustekinumabe 12 em 12 semanas¹³ | Remissão | | Diferença de risco favorável à medicação | (0,12 (IC 95% 0,01 a 0,24), | 8 |

Na manutenção após 44 semanas (IM-UNITI), evidencia-se a superioridade da medicação (Ustekinumabe) sobre o placebo em relação a desfechos primários e maioria dos desfechos secundários. Apesar de ambos os regimes administrados a cada 8 semanas e a cada 12 semanas terem sido superiores ao placebo, a totalidade da eficácia e os dados de exposição e resposta parecem favorecer administração com intervalo de 8 semanas.

Questionário de Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ)¹⁴ em manutenção de 44 semanas é de 17% favorecendo ustekinumabe 90 mg com aplicação a cada 8 semanas com n = 112 contra placebo n = 119 (IC 95% 0,17 (0,05 a 0,30) (NNT= 6) e com aplicação a cada 12 semanas de 11% com n = 119 contra placebo n = 119 (IC 95% 0,11 (-0,05 a 0,23) (NNT - NA).

Cinco estudos avaliaram os eventos adversos com ustekinumabe 90 mg, aplicados a cada 12 semanas (n=132) contra placebo (n=133). A diferença de risco é 3% (IC 95% -0,03 (-0,11 a 0,05)) a favor da

medicação. Para aplicação a cada 8 semanas (n=132) contra placebo (n=133), a diferença de risco é 5% (IC 95% -0,05 (-0,13 a 0,03)) para ustekinumabe e 1% (IC 95% 0,01 (-0,04 a 0,06)) para cetolizumabe pegol 400mg SC^{9,8}. A diferença de risco para Vedolizumabe 300mg^{1,4} foi de 5% (IC 95% -0,05 (-0,13 a 0,03)), sem efeito significativo entre uso da medicação e o placebo.

| Cinco estudos ^{1,4,8,9,13} | Eventos adversos | | |
|---|-----------------------|-------------------------------|----|
| Ustekinumab 90 mg 12/12 semanas¹³ | Diferença de risco 3% | (IC 95% -0,03 (-0,11 a 0,05)) | NS |
| Ustekinumab 90 mg 8/8 semanas¹³ | Diferença de risco 5% | (IC 95% -0,05 (-0,13 a 0,03)) | NS |
| Cetolizumabe 400 mg^{8,9} | Diferença de risco 1% | (IC 95% 0,01 (-0,04 a 0,06)) | NS |
| Vedolizumabe 300 mg^{1,4} | Diferença de risco 5% | (IC 95% -0,05 (-0,13 a 0,03)) | NS |

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA

Há evidência de que o Infliximabe gera melhor resposta completa quando comparado indiretamente ao Natalizumabe, com queda do Índice de Atividade de Doença de Crohn para valores menores do que 100 e não provoca eventos adversos significativamente maiores, quando comparado ao placebo.

Na manutenção em 44 semanas há evidência de que controle clínico do usteknumabe independentemente da periodicidade utilizada tem melhor resposta quando comparado ao placebo, sem acréscimo de eventos adversos.

REFERÊNCIAS

1. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, D'Haens G, Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *S.Gastroenterology*. 2014 Sep;147(3):618-627.e3.PMID: 24859203.
2. Feagan BG, Coteur G, Tan S, Keininger DL, Schreiber S - Clinically meaningful improvement in health-related quality of life in a randomized controlled trial of certolizumab pegol maintenance therapy for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009 Aug;104(8):1976-83. doi: 10.1038/ajg.2009.199. Epub 2009 May 26.PMID: 19471252.
3. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, - Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection.*Gastroenterology*. 2009 Feb;136(2):441-50.e1; quiz 716.PMID: 19109962.
4. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Pará P, McDonald JW - Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec;6(12):1370-7. PMID: 18829392.
5. Rutgeerts P, Schreiber S, Feagan B, Keininger DL, O'Neil L, Fedorak RN - Certolizumab pegol, a monthly subcutaneously administered Fc-free anti-TNFalpha, improves health-related quality of life in patients with moderate to severe Crohn's disease.; CDP870 Crohn's Disease Study Group.*Int J Colorectal Dis*. 2008 Mar;23(3):289-96.PMID: 18071721.
6. Feagan BG, Sandborn WJ, Hass S, Niecko T, White J - Health-related quality of life during natalizumab maintenance therapy for Crohn's disease..*Am J Gastroenterol*. 2007 Dec;102(12):2737-46. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01508.x.PMID: 18042106.
7. Dudley-Brown S, Nag A, Cullinan C, Ayers M, Hass S, Panjabi S.- Health-related quality-of life evaluation of crohn disease patients after receiving natalizumab therapy. *Gastroenterol Nurs*. 2009 Sep-Oct;32(5):327-39. doi: 10.1097/SGA.0b013e3181bb1484.PMID: 19820441.
8. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen O, Hanauer SB, McColm J. - Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. PRECISE 2 Study Investigators. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):239-50. PMID: 17634459.
9. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D. - Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. PRECISE 1 Study Investigators.*N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):228-38. doi: 10.1056/NEJMoa067594. PMID: 17634458 Free article. *Clinical Trial*.
10. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, - Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Engl J Med*. 1999 May 6;340(18):1398-405. doi: 10.1056/

Revisão SISTEMÁTICA

NEJM199905063401804.PMID: 10228190.

11. D'haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, B. - Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology*. 1999 May;116(5):1029-34. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70005-3.PMID: 10220494.

12. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T. - A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Oct 9;337(15):1029-35. doi: 10.1056/NEJM199710093371502.PMID: 9321530.

13. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR. - Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. UNIFI-IM-UNIFI Study Group. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1946-1960. PMID: 27959607.

14. Sands BE, Han C, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Gao LL. - The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2018 Jul 30;12(8):883-895. PMID: 29726939.