



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**VEDOLIZUMABE COMO PRIMEIRA OPÇÃO DE TERAPIA BIOLÓGICA EM
PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN: UM ESTUDO OBSERVACIONAL
MULTICÊNTRICO BRASILEIRO**

Aluna: Adriana Zanoni Dotti

Orientador: Prof. Dr. Paulo Gustavo Kotze

Curitiba, Abril/ 2023



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**VEDOLIZUMABE COMO PRIMEIRA OPÇÃO DE TERAPIA BIOLÓGICA EM
PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN: UM ESTUDO OBSERVACIONAL
MULTICÊNTRICO BRASILEIRO**

Dissertação de Mestrado acadêmico apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
como requisito parcial para obtenção do título de
Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Gustavo Kotze

Curitiba, Abril / 2023

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Margareth Jansson Zanetti – CRB 9/1117

D725v
2023 Dotti, Adriana Zanoni
Vedolizumabe como primeira opção de terapia biológica em pacientes
com Doença de Crohn : um estudo observacional multicêntrico brasileiro
/ Adriana Zanoni Dotti ; orientador: Paulo Gustavo Kotze. – 2023.
59 f. : il. : 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
Curitiba, 2023
Bibliografia: f. 48-53

1. Ciências da saúde. 2. Vedolizumabe. 3. Doenças inflamatórias
intestinais. 4. Doença de Crohn. 5. Terapia biológica. I. Kotze, Paulo
Gustavo. II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDD 20. ed. – 610



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Escola de Medicina e Ciências da Vida
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE DISSERTAÇÃO DO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL
DE MESTRADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.**

Aos 27 dias do mês de abril de 2023 às 13:30, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação “VEDOLIZUMABE COMO PRIMEIRA OPÇÃO DE TERAPIA BIOLÓGICA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN: UM ESTUDO OBSERVACIONAL MULTICÊNTRICO BRASILEIRO” apresentado por **Adriana Zanoni Dotti** para obtenção do título de mestre; Área de concentração: Pesquisa Médica Translacional.

A banca examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof. Dr. Paulo Gustavo Kotze - Presidente	
Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes (PUCPR)	
Prof. Dr. Odery Ramos Junior (UFPR)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof. Dr. Paulo Gustavo Kotze

Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes

Prof. Dr. Odery Ramos Junior

Conceito:

Conceito:

Conceito:

Parecer Final:

Observações da Banca Examinadora:

Prof. Dr. Paulo Gustavo Kotze
Presidente da Banca Examinadora

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do PPGCS-PUCPR

AGRADECIMENTOS

Sincera gratidão a todos que me apoiaram durante essa trajetória de aprendizado e crescimento profissional. Expresso a importância de cada um para essa conquista.

Agradeço aos meus pais e a minha irmã Juliana que sempre me incentivaram em todas as fases de minha vida.

À minha sogra Mara pelos cuidados à minha filha Nicole durante a dedicação aos estudos.

Ao meu marido Carlos Borges, pelo companheirismo, apoio incondicional, compreensão e até orientação durante essa trajetória.

À Dra. Daniela Magro, pelos ensinamentos e análise estatística.

Aos meus colegas do Hospital de Clínicas pelo incentivo e apoio à realização da pós-graduação.

Ao Dr Paulo Gustavo Kotze, meu orientador, pela oportunidade em minha carreira, pelos ensinamentos e todo apoio nesses dois anos de estudo. Seus conhecimentos fizeram toda diferença no resultado final deste trabalho.

À empresa Takeda pharma do Brasil, pelo financiamento do estudo.

Agradeço, por fim, aos médicos colaboradores dos diferentes centros participantes do estudo que forneceram gentilmente os dados de seus pacientes, bem como colaboraram na revisão dos prontuários e saneamento das dúvidas.

IDENTIFICAÇÃO DA BANCA

Composição de banca:

Presidente: Paulo Gustavo Kotze (PUCPR) – Orientador

Membro Interno: Thyago Proença de Moraes (PUCPR)

Membro Externo: Dr Odery Ramos Junior (UFPR)

FOLHA INFORMATIVA

A dissertação foi elaborada seguindo a normatização de Vancouver. A coleta de dados para este trabalho foi realizada nos centros participantes com a colaboração dos respectivos médicos assistentes.

Os referidos centros participantes do estudo foram os ambulatórios de Doenças Inflamatórias Intestinais dos seguintes serviços: Hospital Universitário Cajuru de Curitiba; Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná; Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; Universidade Federal de Juiz de Fora; Hospital Israelita Albert Einstein; Hospital São Luiz (Rede D'or) em São Paulo; Universidade Federal do Piauí; Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; Instituto do Aparelho Digestivo (IAD) em Porto Alegre; Hospital São Vicente, em Curitiba; Clínica ESADI, em Blumenau; Kaiser Clínica, em São José do Rio Preto; Universidade Estadual da Bahia, em Salvador; Hospital Santa Cruz, em Curitiba, Universidade Federal do Piauí em Teresina.

Este foi um estudo de iniciativa do investigador realizado com apoio científico da empresa Takeda Pharma do Brasil, utilizado como captação para a PUCPR (bolsa de estudo de mestrado e custeio de demais despesas do estudo). Não houve participação do patrocinador nas diferentes etapas do projeto (escolha do tema, definição dos dados e variáveis de interesse, captação e análise dos dados dos pacientes, confecção do manuscrito). O patrocinador também não exerceu qualquer interferência nas decisões clínicas ou condutas relacionadas aos pacientes do estudo.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração do mecanismo de funcionamento do vedolizumabe	21
Figura 2. Dados de Efetividade (resposta e remissão clínica)	34
Figura 3. Mediana de calprotectina fecal durante os tempos de acompanhamento.....	35
Figura 4. Curva de Kaplan-Meier com análise de sobrevivência para descontinuação do vedolizumabe ao longo do tempo.....	36
Figura 5. Curva de Kaplan-Meier com tempo para cirurgia como evento principal.....	37
Figura 6. Dados de efetividade dos estudos de vida real	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos.....32

Tabela 2. Eventos Adversos.....38

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação de Montreal para DC.....	28
Quadro 2. Índice de atividade clínica da DC – Índice de Harvey-Bradshaw.....	29
Quadro 3. Principais resultados de estudos internacionais com dados da presente coorte multicêntrica.....	39
Quadro 4. Características dos pacientes e da DC de estudos internacionais com dados da presente coorte multicêntrica	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

α	Alfa
Anti-TNFα	Inibidores do fator de necrose tumoral alfa
β	Beta
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
EV	Endovenoso
IADC	Índice de Atividade da Doença de Crohn
IgG	Imunoglobulina da classe IgG
HBI	<i>Harvey-Bradshaw Index</i>
IC	Intervalo de confiança
MAdCAM-1	<i>Mucosal addressin cell adhesion molecule-1</i>
PUCPR	Pontifícia Universidade Católica do Paraná
NRI	<i>Non-responder imputation</i>
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
TC	Tomografia Computadorizada
TCUD	Termo de Consentimento de Utilização de Dados
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VDZ	Vedolizumabe

RESUMO

Introdução: O vedolizumabe é um anticorpo monoclonal humano que bloqueia a integrina $\alpha 4\beta 7$ no endotélio vascular do intestino. Sua eficácia foi comprovada em estudos randomizados controlados, que levaram à aprovação do medicamento em diversos países. No Brasil, foi aprovado para o tratamento de Doenças Inflamatórias Intestinais em 2016. Nos estudos de vida real, inclusive internacionais, há escassez de dados referentes ao uso de vedolizumabe como terapia biológica de primeira linha, principalmente na doença de Crohn (DC). O baixo número de estudos e o desconhecimento de seus resultados em uma população heterogênea como a Brasileira, acaba limitando o seu uso na prática clínica no cenário nacional. **Objetivos:** O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade e a segurança do vedolizumabe como primeira opção biológica em pacientes Brasileiros portadores de DC que falharam a terapia convencional com aminossalicilatos e imunomoduladores. **Métodos:** estudo retrospectivo multicêntrico observacional com pacientes com DC tratados com vedolizumabe como primeiro medicamento biológico. Esses pacientes tiveram escores de atividade clínica (Harvey-Bradshaw Index [HBI]) medidos antes do início do tratamento e nas semanas 12, 26, 52, bem como no último acompanhamento. Foram avaliadas as taxas de resposta clínica, definida como a redução ≥ 3 pontos no HBI; as taxas de remissão clínica, definidas como $\text{HBI} \leq 4$. As análises “conforme observado” e “non-responder imputation” foram utilizadas para avaliar a efetividade. A cicatrização da mucosa foi definida como a ausência completa de úlceras nas colonoscopias de controle. A persistência no tratamento ao longo do tempo foi avaliada pela análise de sobrevida de Kaplan-Meier. O perfil de segurança e as taxas de cirurgias relacionadas à DC durante o tratamento foram avaliados por análise descritiva. **Resultados:** De um total de 71 pacientes incluídos (análise conforme observado), 53,5% (38/71) alcançaram remissão clínica na semana 12. Essa porcentagem aumentou para 71% (49/69) na semana 26, 85,9% (55/64) na semana 52 e 81,7% (58/71) na última consulta de acompanhamento. A cicatrização da mucosa foi observada em 63,2% (36/57) dos pacientes. O vedolizumabe foi bem tolerado e a maioria dos eventos adversos foram leves e autolimitados; 70,7% dos pacientes permaneceram em uso do medicamento na semana 52. Durante o tratamento, 4/72 pacientes foram submetidos a algum tipo de cirurgia abdominal. **Conclusões:** Este estudo demonstrou que o vedolizumabe foi efetivo e seguro como biológico de primeira linha em pacientes Brasileiros com DC, com resultados semelhantes aos de outros estudos internacionais.

Palavras-chave: Doença Inflamatória Intestinal; Vedolizumabe; Doença de Crohn; Terapia Biológica

ABSTRACT

Introduction: Vedolizumab is a human monoclonal antibody that blocks integrin $\alpha 4\text{-}\beta 7$, in the vascular endothelium of the bowel. Its efficacy was demonstrated in randomized controlled studies, which led to the drug's approval in several countries. This medication was approved for the management of Inflammatory Bowel Diseases (IBD) in Brazil in 2016. In real-world cohorts, the proportion of patients using vedolizumab as first-line biological therapy was low, mainly in Crohn's Disease (CD). The scarcity of studies and the lack of knowledge about their results in a heterogeneous population such as the Brazilian, ends up limiting the use of the agent in clinical practice in the national scenario. **Aims:** The aim of this study was to evaluate the effectiveness and safety of vedolizumab in CD patients, naïve to biological therapy, after failure to conventional therapy with aminosalicylates and immunomodulators. **Methods:** retrospective multicentric Brazilian observational study with CD patients treated with vedolizumab who were naïve to biological agents. These patients had clinical activity scores (Harvey-Bradshaw Index [HBI]) measured at baseline and weeks 12, 26, 52 as well as at the last follow-up visit. Clinical response was defined as the reduction ≥ 3 in HBI; and the clinical remission as $\text{HBI} \leq 4$. An "as observed" and a "non-responder imputation" analyses were used for effectiveness measurements. Mucosal healing was defined as the complete absence of ulcers in control colonoscopies. Kaplan-Meier survival analysis was used to assess drug persistence over time. The safety profile and the rates of CD-related surgeries during treatment were evaluated by descriptive analysis. **Results:** from a total of 71 patients included (as observed analysis), 53.5% (38/71) reached clinical remission at week 12. This percentage increased to 71% (49/69) at week 26, 85.9% (55/64) at week 52 and to 81.7% (58/71) at the last follow-up visit. Mucosal healing was achieved in 63.2% (36/57) of patients. Vedolizumab was well tolerated and most adverse events were minor; 70.7% of the patients remained on vedolizumab at 52 weeks. During vedolizumab treatment, 4/72 patients underwent major abdominal surgery. **Conclusions:** This study demonstrated the effectiveness and safety of vedolizumab as a first-line biological in patients with Crohn's disease, and results in Brazilian patients were similar to those from international studies.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease; Vedolizumab; Crohn Disease; Biological Therapy

RESUMO POPULAR

As doenças inflamatórias intestinais são um grupo de doenças representadas pela doença de Crohn e pela retocolite ulcerativa. Essas doenças levam à inflamação do intestino e à sintomas como dor abdominal, sangramentos nas fezes e perda de peso. Os sintomas podem se apresentar de intensidade leve à grave e o paciente pode necessitar de cirurgias. A doença não tem cura, mas pode apresentar controle com medicamentos que reduzem a inflamação. Dentre as opções de tratamento, existe a terapia biológica, medicamentos injetáveis capazes de controlar a doença em vários pacientes. Um exemplo desse tipo de tratamento é o vedolizumabe, um anticorpo que impede a passagem das células inflamatórias para o intestino, combatendo a inflamação. Há poucos estudos sobre o uso do vedolizumabe em doença inflamatória intestinal no Brasil. Dessa forma, foi realizado um estudo sobre esse medicamento no Brasil em pacientes que nunca utilizaram a terapia biológica. A população do estudo foi composta por 71 pacientes com doença de Crohn. Mais da metade dos pacientes estava livre de sintomas no terceiro mês de tratamento e cerca de 85% dos pacientes após um ano de tratamento. A cicatrização da parte interna do intestino nos exames de controle ocorreu em 63% dos pacientes. Os efeitos colaterais do medicamento foram leves e autolimitados. Esse estudo concluiu que o medicamento vedolizumabe funciona como primeiro medicamento biológico em pacientes com doença de Crohn.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 JUSTIFICATIVA	16
3 REVISÃO DE LITERATURA	18
4 OBJETIVOS.....	26
4.1 OBJETIVO GERAL	26
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
5 MATERIAL E MÉTODOS.....	27
6 RESULTADOS	32
7 DISCUSSÃO	38
8 CONCLUSÕES	46
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
10 REFERÊNCIAS	48
11 FINANCIAMENTO DO ESTUDO	53
12 APÊNDICE	54
ANEXOS	

1 INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são um grupo de doenças crônicas, idiopáticas e imunologicamente mediadas, representadas principalmente pela doença de Crohn (DC) e pela retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI). A inflamação causada pela DC pode envolver diferentes áreas do trato digestivo, mais comumente o intestino delgado, e esta pode acometer camadas mais profundas do intestino.

Os sintomas da DC podem ser leves a intensos, e se desenvolvem gradualmente na maior parte dos casos. Quando a doença está ativa, o paciente pode apresentar diarreia, febre, fadiga, dor ou cólica abdominal, sangramento nas fezes, úlceras orais, redução do apetite e perda de peso, drenagem de secreção ou dor próximo ao ânus devido a formação de fístulas. A DC também pode se manifestar fora do trato gastrointestinal, gerando inflamação na pele, olhos, articulações, no fígado e vias biliares.¹

A DC não tem cura, mas atualmente há terapias disponíveis que reduzem os sinais e sintomas e permitem a remissão a longo prazo e a cicatrização da mucosa.

O aprofundamento dos mecanismos etiopatogênicos, o maior acesso a novos métodos diagnósticos, a integração do conhecimento de várias áreas e a introdução de novos medicamentos têm permitido realizar diagnósticos mais precoces e precisos, assim como tratamentos mais eficazes para esses pacientes. O melhor conhecimento da resposta inflamatória nas DII tem levado ao desenvolvimento das terapias biológicas que visam bloquear as respostas inadequadas de ativação dos linfócitos T e síntese de citocinas.¹

O uso dos agentes biológicos, em particular dos inibidores do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF α), tem sido o pilar principal da terapia na DC com atividade moderada a severa. Avanços consideráveis foram feitos na tentativa de se entender a melhor forma de se utilizar e monitorar esses agentes. Ainda assim, até 30% dos pacientes falhará em responder inicialmente e, entre os respondedores, quase metade perderá resposta ao

longo do tempo. Além do mais, o uso desses agentes não é isento de risco e o tratamento pode ser limitado por efeitos adversos.²

Novos agentes com mecanismos de ação alternativos são necessários. O vedolizumabe (VDZ), um anticorpo anti-integrina, que inibe seletivamente a migração do linfócito ao intestino inflamado, tem seu papel no controle da DII.²

Os estudos pivotaes embasaram a aprovação do vedolizumabe para tratamento da DC moderada a grave, para pacientes falhados a terapia convencional (não biológica) ou biológica.

O estudo denominado GEMINI 2 incluiu a coorte 1, com 368 pacientes com DC ativa (220 tratados com vedolizumabe, 148 com placebo) e uma coorte aberta (coorte 2) que incluiu 747 pacientes recebendo vedolizumabe. Na coorte 1, na semana 6 da terapia de indução, 14,5% dos pacientes recebendo vedolizumabe e 6,8% dos pacientes recebendo placebo atingiram remissão clínica ($p=0,02$). Na coorte 2, na semana 6, 17,7% dos pacientes apresentaram remissão clínica e 34,4% apresentaram resposta clínica. Pacientes que tiveram resposta na semana 6, foram randomizados para receber vedolizumabe a cada 8 semanas, 4 semanas ou placebo até a semana 52. As taxas de remissão clínica foram de 39% no grupo que recebeu vedolizumabe a cada 8 semanas, 36,4% a cada 4 semanas e 21,6% no grupo placebo, com significância estatística dos resultados de cada grupo comparados ao placebo.³

Diferentemente do estudo GEMINI 2, o estudo GEMINI 3 buscou apenas definir dados de indução da remissão, principalmente em pacientes com falha prévia aos anti-TNF α . A população geral foi constituída por 209 pacientes tratados com vedolizumabe, dos quais 158 falharam previamente à terapia anti-TNF α e 207 foram tratados com placebo, dos quais 157 apresentavam falha prévia ao anti-TNF α . Nesta população de pacientes predominantemente refratários, a diferença nas taxas de remissão clínica na semana 6 não foi estatisticamente significativa entre aqueles recebendo vedolizumabe (15,2%) e placebo

(12,1% [p=0,433]). No entanto, os dados da semana 10 apresentaram diferenças significativas e favoráveis ao vedolizumabe frente ao placebo, com taxas de remissão clínica de 26,6% vs. 12,1% no grupo placebo.⁴

Embora as taxas de remissão clínica com VDZ sejam similares àsquelas vistas em pacientes que utilizaram anti-TNF α e o mecanismo de ação sugere ter um perfil melhor de segurança, sua efetividade no mundo real, principalmente em pacientes portadores de DC virgens de terapia biológica, ainda foi pouco descrita na literatura.⁵

No Brasil, no ano de 2016, o vedolizumabe foi aprovado pela ANVISA para uso em DII. Seu uso ainda é restrito na prática clínica para a DC, prescrito na maior parte das vezes para pacientes que perderam resposta aos antiTNF α ou com contraindicação ao uso dos mesmos. Além do mais, há dificuldade de acesso a essa medicação, principalmente no setor público de saúde, no manejo da DC. A revisão da literatura nacional corrobora com a incipiente experiência com essa medicação, uma vez que não há registro de estudos focados em avaliar a resposta ao vedolizumabe na DC em pacientes virgens de terapia biológica.

2 JUSTIFICATIVA

As doenças inflamatórias intestinais representam um campo fértil da medicina, que se encontra em constante mudança, sendo sempre um grande desafio para os profissionais de saúde que atuam nessa área.

Durante muitos anos, os inibidores do fator de necrose tumoral eram a única terapia biológica disponível para as DII. Com o avanço das terapias imunobiológicas nos últimos anos, novas classes de biológicos foram desenvolvidas, como o antagonista da integrina $\alpha 4\beta 7$, o vedolizumabe. Apesar dos claros benefícios desta nova terapia, levando ao controle clínico e modificando a história natural da doença, a maioria dos estudos foram realizados na Europa e Estados Unidos e envolvem pacientes falhados a terapia biológica. De fato, há uma escassez de estudos Brasileiros sobre a eficácia e segurança do vedolizumabe na DC, o que acaba limitando o seu uso na prática clínica. A população Brasileira apresenta possíveis características distintas das populações de estudos internacionais, que podem levar a diferentes respostas a medicamentos biológicos. A maioria dos estudos pivotais não inclui pacientes Brasileiros, que podem ter características genéticas distintas, além de possíveis influências ambientais. Além disso, mesmo a nível mundial, há escassez de estudos com vedolizumabe como primeira opção biológica em portadores de DC. Na maior parte dos estudos de vida-real as amostras de pacientes virgens de terapia biológica são pequenas, inclusive em alguns países o vedolizumabe ainda não está disponível para o tratamento da DII.

Por essa razão, foi desenhado esse estudo, afim de se avaliar as taxas de resposta e remissão clínicas e de remissão endoscópica nos pacientes portadores de DC virgens de terapia biológica que utilizaram VDZ e, comparativamente avaliar os resultados com a literatura internacional. A hipótese é de que não exista diferença entre os pacientes tratados

no Brasil com os tratados no exterior, e que o vedolizumabe pode ser uma excelente primeira opção de terapia biológica nos pacientes com DC.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A doença de Crohn (DC) é caracterizada como uma doença crônica, idiopática e imunologicamente mediada, que pode afetar indivíduos em qualquer idade desde crianças até idosos e pode causar significativa morbidade e impacto em sua qualidade de vida.¹

Em países desenvolvidos, a prevalência e a incidência situam-se em torno de 50:100.000 e 5:100.000, respectivamente. Uma estimativa da prevalência na região centro-oeste do estado de São Paulo encontrou 5,65 casos por 100.000 habitantes.⁶ Um estudo posterior realizado no estado do Espírito Santo evidenciou prevalência de 14,1 casos de DC por 100 000 habitantes.⁷ Apesar de poucos estudos epidemiológicos publicados no Brasil, há um claro aumento da incidência e da prevalência das doenças inflamatórias intestinais. De acordo com revisão sistemática latino-americana, ao se analisar os estudos brasileiros, a prevalência de DC no Brasil aumentou de 0,24 (1986–1990) para 24,10 por 100.000 habitantes (2014).⁸

A DC, um dos espectros da Doença Inflamatória Intestinal (DII), pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, de maneira segmentar, assimétrica e transmural com intensidade variável. Os segmentos mais afetados são o íleo, o cólon e a região perianal.

As apresentações mais características da doença são diarreia persistente, dor abdominal e perda de peso. A DC ainda pode se apresentar como uma variedade de manifestações extra intestinais, sendo as mais frequentes as apresentações cutâneas, articulares e oculares. Até um terço dos pacientes se apresenta inicialmente com estenoses intestinais, fístulas ou abscessos ao diagnóstico. A maioria dos pacientes desenvolverá uma dessas complicações e aproximadamente 50% dos pacientes necessitará de cirurgia dentro de 10 anos do diagnóstico.⁹

O diagnóstico da doença é complexo e baseado num conjunto de informações e achados obtidos na anamnese e exame físico, testes de laboratório (sorológico e biomarcadores fecais), exames radiológicos, endoscópicos e anatomopatológicos.¹

Devido ao amplo espectro de apresentações clínicas, foram desenvolvidos escores clínicos de avaliação da atividade da doença, que tem como objetivo classificar a gravidade da doença, bem como auxiliar no seguimento da resposta ao tratamento instituído. Um dos escores mais utilizados é o Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC). Esse índice refere-se a dados clínicos dos últimos 7 dias antes da consulta e seu resultado corresponde a soma de 8 parâmetros que combina sintomas subjetivos, conclusões objetivas no exame e testes de laboratório, cujo valor multiplicado por uma constante terá os seguintes resultados: remissão (até 150 pontos); atividade leve (151-219 pontos); atividade moderada (220-450 pontos) e atividade severa (>450 pontos). Posteriormente, foi desenvolvido o Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) ou do inglês Harvey-Bradshaw index (HBI), mais simples e com a vantagem de avaliação através de parâmetros clínicos de um único dia, além de manter uma boa correlação com o IADC [correlação de Pearson = 0,93 ($p=0,001$)].¹⁰ O resultado do IHB é possível através da soma de parâmetros clínicos graduados. Pacientes sem sintomas (IHB igual ou inferior a 4) são considerados em remissão; pacientes com doença leve apresentam IHB igual a 5, 6 ou 7; com doença moderada, IHB entre 8-16; e os com doença severa tem a mensuração do IHB > 16.¹¹

Como a etiologia precisa da DC permanece desconhecida, a terapia curativa ainda não é uma realidade. Visando o controle da doença, as opções convencionais de terapia incluem corticosteroides, imunossupressores como a azatioprina e a 6-mercaptopurina e imunomoduladores como o metotrexato. Um dos grandes avanços no manejo da DC foi a aprovação de agentes imunobiológicos como arsenal terapêutico. Os imunobiológicos são anticorpos monoclonais produzidos por sistemas biológicos vivos, com estrutura molecular

complexa, de alto peso molecular e homóloga às proteínas humanas. Estes agem em pontos específicos do sistema imunológico e utilizam mecanismos de ativação do mesmo no combate a processos inflamatórios autoimunes. Essa classe de medicamentos inclui agentes inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF α), representados pelo infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol e golimumabe; anti-integrinas como o vedolizumabe; e anti-interleucinas, como o ustequinumabe. Todos os agentes biológicos, à exceção do golimumabe (somente aprovado para retocolite ulcerativa), são eficazes na DC como primeira ou segunda linha de tratamento, naqueles pacientes previamente expostos a outros agentes biológicos.¹² A escolha da classe de biológico dependerá das características e preferências do paciente, dos custos, da disponibilidade local, acesso ao medicamento (sistema público ou privado) bem como da experiência do médico prescritor.

Os primeiros biológicos desenvolvidos com sucesso revolucionaram o tratamento das DII. Os anti-TNF α tem como alvo terapêutico a citocina pró-inflamatória denominada fator de necrose tumoral alfa (TNF α), impedindo a interação com os receptores de células inflamatórias e reduzindo o processo inflamatório.²

Com um alvo terapêutico distinto, a classe de anticorpos anti-integrina se expandiu recentemente. As DII são acompanhadas por maciça infiltração de leucócitos circulantes para a mucosa intestinal. Leucócitos como neutrófilos, monócitos e células T são recrutadas pela ação de quimiocinas para o sítio afetado, aumentando a inflamação e causando dano tecidual. As integrinas presentes nos leucócitos se ligam às moléculas de adesão celular (CAM) que são expressas nas células endoteliais durante a inflamação. Integrinas são receptores compostos por uma subunidade α e β , que podem se combinar de diferentes formas permitindo a adesão específica tecidual.²

O natalizumabe, primeira anti-integrina desenvolvida, tem como alvo a cadeia de integrina $\alpha 4$ dos leucócitos ($\alpha 4\beta 1$ e $\alpha 4\beta 7$). Contudo, a ligação a $\alpha 4\beta 1$ é associada com

aumento do risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva, uma doença frequentemente fatal e, portanto, não é mais usada como tratamento das DII.

Visando uma ligação mais seletiva das integrinas, o vedolizumabe foi desenvolvido. Esta anti-integrina é uma imunoglobulina humana, da classe IgG, cujo mecanismo de ação se deve a sua ligação específica à integrina $\alpha 4\beta 7$, uma proteína que é expressa preferencialmente em linfócitos T auxiliares nos intestinos. Assim, o vedolizumabe inibe a adesão dos linfócitos à MAdCAM-1 (molécula-1 de adesão da célula de endotélio vascular do intestino). Consequentemente, o tráfico de linfócitos é bloqueado, e uma redução da população de células inflamatórias nas diferentes camadas do intestino é alcançada, conforme ilustrado na figura abaixo (Figura 1).¹³ A MAdCAM-1 é expressa principalmente nas células endoteliais do intestino, dentro das placas de Peyer e do tecido linfóide intestinal e representa um papel crítico no alojamento de linfócitos T nos tecidos do trato gastrointestinal.²

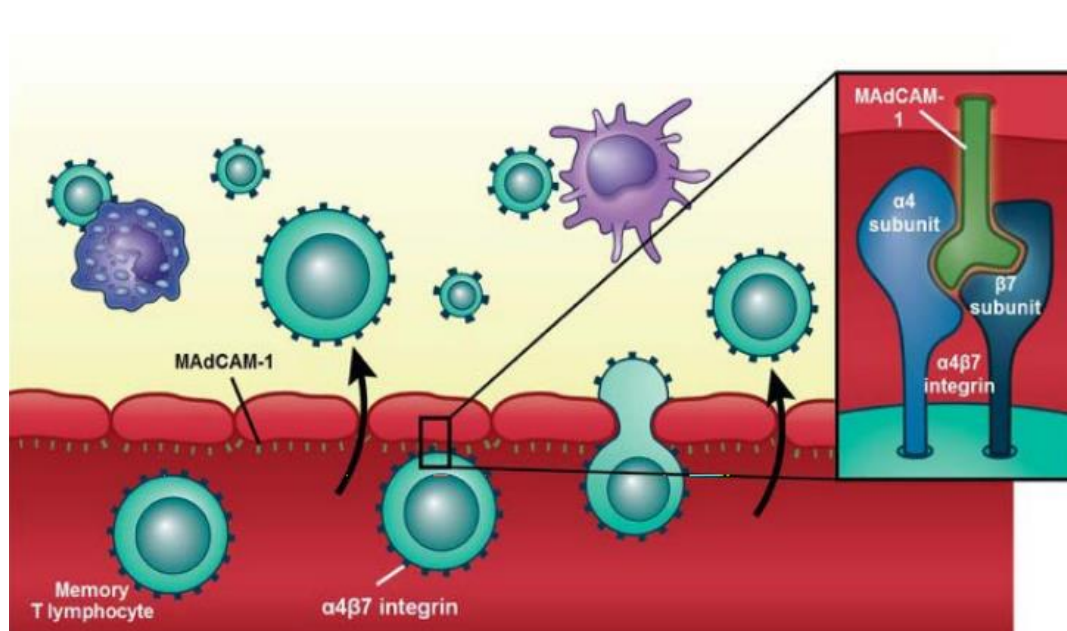


Figura 1: Ilustração do mecanismo de funcionamento do Vedolizumabe
 Madcam-1: *Mucosal addressin cell adhesion molecule-1*
 Adaptado de Briskin et al¹⁴

Ensaio clínico randomizado, denominado GEMINI 2 e 3, demonstraram a eficácia e o perfil de segurança do vedolizumabe na indução e manutenção da resposta e da remissão clínica em pacientes com DC. Ambos os estudos incluíram pacientes com DC moderada a grave, que não haviam utilizado terapia com anti-TNF α previamente ou que tiveram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a agentes anti-TNF α .^{3,4}

No estudo GEMINI 2, pacientes adultos com DC foram randomizados para receber vedolizumabe ou placebo na indução. Os pacientes que apresentavam resposta ao vedolizumabe na indução foram re-randomizados para receber placebo ou vedolizumabe na fase de manutenção. Nesse estudo, a proporção de pacientes com exposição prévia ao anti-TNF foi limitada a 50%. A conclusão do estudo foi que pacientes tratados com o vedolizumabe tinham maior probabilidade de estar em remissão na semana 6 e na semana 52 quando comparados com o grupo placebo.³

O estudo GEMINI 3 focou na avaliação da eficácia, segurança e tolerabilidade em pacientes falhados aos anti-TNF, comparados ao placebo. A conclusão do estudo foi de que o vedolizumabe não era mais efetivo que o placebo em induzir a remissão clínica na semana 6, porém os benefícios terapêuticos ficaram evidentes na semana 10.⁴

Esses estudos embasaram o registro do vedolizumabe pelas diversas agências regulatórias mundiais. O medicamento foi aprovado nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* (FDA) e na Europa pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2014 para tratamento da DC e RCU. No Brasil, em 2016, houve aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o uso de vedolizumabe tanto para DC quanto para retocolite ulcerativa. Nos dias atuais, no Sistema Único de Saúde, há cobertura do vedolizumabe para a retocolite ulcerativa, mas não para a DC. Na saúde suplementar, no entanto, há cobertura do vedolizumabe para essas duas doenças.

Em 2016, pacientes dos estudos GEMINI 2 e 3 e pacientes virgens de terapia biológica receberam vedolizumabe a cada 4 semanas. O estudo aberto complementar concluiu que os benefícios clínicos do tratamento continuaram a longo prazo (104 e 152 semanas) independentemente da exposição prévia a agentes anti-TNF, e que o aumento da dose em pacientes com perda de resposta ao tratamento convencional a cada 8 semanas, pode melhorar os resultados.⁵

A publicação dos estudos pivotais e a introdução do vedolizumabe na prática clínica, alavancou a realização de estudos de vida real com esse medicamento no manejo das DII. O estudo VICTORY, realizado em vários centros de tratamento nos Estados Unidos, incluiu 212 pacientes com DC, sendo 90% deles expostos a agentes anti-TNF α . Remissão clínica e cicatrização de mucosa foram alcançadas em cerca de 1/3 dos pacientes.¹⁵

Diversos outros estudos de vida real no mundo todo, demonstraram eficácia e segurança similar vista nos estudos pivotais, porém a maioria deles era focada em pacientes falhados a anti-TNF.¹⁶⁻²⁶ Mais recentemente, a população de pacientes portadores de doença inflamatória intestinal virgens de terapia biológicas passou a ser o foco dos estudos de coorte de vida real.²⁷⁻³⁰

Um dos primeiros estudos focados na efetividade do vedolizumabe exclusivamente em pacientes virgens de terapia biológica, foi o um estudo multicêntrico europeu, publicado em 2018²⁷. O estudo incluiu pacientes portadores tanto de RCU (134 pacientes) quanto de DC (50 pacientes). Após indução, dos portadores de DC, 82% e 64% apresentavam respectivamente resposta e remissão clínicas. Dados de manutenção, disponíveis em apenas 35 pacientes, mostraram persistência dos percentuais de resposta e remissão clínicas sustentadas.²⁷

Em 2020, um estudo de metodologia semelhante, multicêntrico, analisou uma coorte de 172 pacientes virgens de terapia biológica que receberam vedolizumabe de 2016 a 2019.

Os dados foram extraídos de um sistema de base de dados da região da Sicília, na Itália. Dos 88 pacientes com DC, 68% e 77% apresentaram resposta clínica após 14 e 52 semanas de tratamento, respectivamente. A remissão livre de corticoides quase atingiu 60% após 1 ano de tratamento.²⁹

No ano seguinte, um estudo dinamarquês demonstrou os resultados do uso do vedolizumabe em idosos e pacientes com contraindicação ao uso de anti-TNF α . Foram recrutados 25 pacientes com DC e 31 pacientes com RCU. Os dados de eficácia são referentes a 19 pacientes com DC: 36,8%, 42,1% e 47,4% estavam em remissão clínica nas semanas 14, 26 e 52, respectivamente. Apenas dois pacientes foram submetidos a avaliação endoscópica após o período de indução, sendo que ambos estavam em remissão endoscópica na semana 26.³⁰

Ao final do ano, o mesmo grupo dinamarquês publicou uma revisão sistemática com meta-análise sobre o vedolizumabe nas DII. Nos estudos incluídos para análise, a quantidade de pacientes expostos previamente a outros biológicos era três vezes maior que a população de pacientes virgem de terapia biológica. Foram identificados 16 estudos que reportavam resposta clínica em pacientes com DC. As taxas de resposta clínica agrupadas foram de 69% nas semanas 14 e 52, com substancial diferença entre os estudos. Para a remissão clínica na DC, foram considerados 31 estudos. Na semana 52, em estudos de intervenção, observou-se uma taxa de 61,7% de remissão, e em estudos observacionais, de 53,6%, sem significância estatística entre os diferentes desenhos de estudo. A taxa de cicatrização de mucosa foi de 41% na semana 52, em 10 estudos identificados.³¹

Com o objetivo de se comparar a efetividade e a segurança do vedolizumabe e dos anti-TNF α em pacientes virgens de terapia biológica, o estudo EVOLVE publicou os resultados de vida real de pacientes do Canadá, Grécia e Estados Unidos. O estudo incluiu 1095 pacientes (604 com RCU e 491 com DC). A análise retrospectiva de 24 meses

evidenciou efetividade clínica similar entre os grupos, porém taxas de eventos adversos e infecções graves foram significativamente menores com vedolizumabe quando comparadas com anti-TNFa.²⁸

O primeiro estudo latino-americano de vida real focado em avaliar a efetividade do vedolizumabe em doença inflamatória intestinal, foi publicado no Brasil em 2019. O estudo incluiu 90 pacientes (52 com DC e 38 com RCU). A exposição previa a anti-TNF chegava a 88% na DC, ou seja, 6/52 pacientes eram virgens de terapia biológica. Para a DC, as taxas de remissão clínica após a indução e na manutenção com 52 semanas foi de 42,89% e 46,15%, respectivamente. A cicatrização de mucosa, foi de 36,11% para DC.²⁶

Sabe-se que a resposta ao vedolizumabe é heterogênea entre os portadores de DII, podendo variar de acordo com as terapias anteriores utilizadas e com as características da doença. Para superar essa questão, ferramentas específicas de decisão clínica têm sido desenvolvidas para identificar pacientes que podem apresentar melhor resposta ao agente na prática clínica. Um estudo do Grupo Francês de Estudos nas DII (GETAID) avaliou se uma dessas ferramentas poderia identificar pacientes com maior probabilidade de resposta clínica e pacientes cuja cirurgia pudesse ser evitada através da otimização da dose e da dose extra na semana 10.³² Outro estudo americano avaliou se essa ferramenta (que utilizou 5 variáveis principais: cirurgia prévia, DC fistulizante, uso de anti-TNF prévio, nível de albumina sérica e valor de proteína C reativa) poderia prever a utilização dos recursos em saúde em pacientes com DC em uso de vedolizumabe. Esta estratégia poderia melhorar a identificação de doentes que teriam melhores taxas de resposta antes do início do tratamento, como doentes virgens de terapia biológica, sem cirurgia previa relacionada a doença e sem doença fistulizante, possivelmente sendo os candidatos com melhores desfechos.³³

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar a efetividade clínica do vedolizumabe no manejo da DC como primeira opção de terapia biológica em uma coorte brasileira.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar as taxas de resposta e remissão clínica com o vedolizumabe, após 12, 26 e 52 semanas de tratamento, ou até o último seguimento.
- Analisar taxas de remissão endoscópica após tratamento com vedolizumabe.
- Analisar a descontinuação da terapia com vedolizumabe ao longo do tempo.
- Analisar o perfil de segurança, bem como as taxas de cirurgia abdominal durante o tratamento com vedolizumabe.

5 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de coorte observacional multicêntrico, em pacientes com DC que utilizaram vedolizumabe como primeiro agente biológico em qualquer momento durante o curso de sua doença.

Através de amostra de conveniência, os pacientes foram captados entre agosto de 2021 à maio de 2022 de diferentes centros de referência terciária no manejo das DII no Brasil: na cidade de Belo Horizonte-MG, Blumenau-SC, Curitiba-PR, Juiz de Fora-MG, Porto Alegre-RS, Ribeirão Preto-SP, Salvador-BA, São José do Rio Preto, São Paulo-SP e Teresina-PI.

Foram incluídos pacientes adultos com diagnóstico estabelecido de DC em atividade (critérios clínicos, endoscópicos, sorológicos, radiográficos e/ou histológicos compatíveis), refratários ao tratamento convencional (esteroides e/ou imunomoduladores como azatioprina e metotrexato), os quais foram tratados ambulatorialmente com vedolizumabe e com tempo de seguimento de pelo menos 12 semanas. Os pacientes foram excluídos em caso de: exposição prévia a anti-TNFs, a anti-interleucinas ou a outra anti-integrina; portadores de colite indeterminada; internados em hospital; gestantes e pacientes pediátricos.

Todos os pacientes utilizaram dose padrão de vedolizumabe infundida nos centros de infusão conveniados dos diferentes serviços (frascos intravenosos de 300 mg nas semanas 0, 2 e 6 como indução, seguido por uma manutenção de 300mg a cada 8 semanas). A critério dos médicos assistentes, os pacientes poderiam ter uma dose adicional na semana 10 e em casos de resposta parcial ou perda secundária de resposta, poderia ser prescrita a otimização da dose com 300 mg a cada 4 semanas.

Os pacientes poderiam utilizar terapia combinada (azatioprina ou metotrexate com o vedolizumabe) e/ou corticoterapia durante a indução. Não houve quaisquer interferências dos pesquisadores na terapia instituída a cada a paciente.

Variáveis do estudo:

Dados demográficos e clínicos foram coletados a partir de prontuários eletrônicos. Foram analisadas as seguintes variáveis: idade na indução com o vedolizumabe, duração da doença desde o diagnóstico até início do tratamento, sexo, índice de massa corporal (IMC), histórico de tabagismo, tratamento concomitante ou anterior com corticosteroides e/ou imunomoduladores, cirurgias abdominais anteriores e características da doença de acordo com a classificação de Montreal (Quadro 1).³⁴

Quadro 1. Classificação de Montreal para DC

Variável	
Idade ao diagnóstico (A)	
A1 – 16 anos ou menos	
A2 – 17 a 40 anos	
A3 – acima de 40 anos	
Localização (L)	
L1 – Íleo terminal	
L2 – Cólon	
L3 – Íleocolônica	
L4 – TGI superior	
Comportamento clínico (B)	Modificadora doença-perianal (p)
B1 – Não-estenosante	B1p (Não estenosante,
Não-penetrante	Não penetrante+perianal
B2 – Estenosante	B2p (Estenosante+perianal)
B3 – Penetrante	B3p (Penetrante+perianal)

Legenda: DC: Doença de Crohn; TGI: Trato Gastrointestinal.

Fonte: Silverberg MS³⁴

As avaliações clínicas foram obtidas nas semanas 12, 26 e 52 e no último seguimento utilizando o Índice de Harvey Bradshaw (IHB) (Quadro 2) para se avaliar a resposta e a remissão clínica.¹¹ Também foram analisados eventos adversos, proporção de pacientes com cicatrização mucosa, com interrupção do vedolizumabe e necessidade de cirurgia abdominal durante o tratamento. Os níveis de calprotectina fecal, se disponíveis nos pontos de tempo do estudo, foram registrados. Também foram verificadas as taxas de ausência de resposta primária e perda secundária de resposta, descontinuação do vedolizumabe, necessidade de otimização de dose ou mudança para outro agente biológico.

Quadro 2: Índice de atividade Clínica da DC – Índice de Harvey-Bradshaw

DESCRIÇÃO	ESCORE
Bem-estar geral	(ótimo = 0; bom = 1; regular = 2; mau = 3; péssimo = 4)
Dor Abdominal	ausente = 0; leve = 1; moderada = 2; intensa = 3)
Número de evacuações líquidas por dia	1 ponto para cada evacuação
Massa Abdominal	ausente = 0; duvidosa = 1; bem definida = 2; bem definida e dolorosa=3)
Complicações (1 ponto para cada)	artralgia/artrite, uveíte /irite, eritema nodoso, aftas orais, pioderma gangrenoso, fissura anal, fístula, abscesso, etc.

Legenda Escore (pontos): < ou = 4: remissão; 5-7 doença leve; 8-16: moderada; >16: severa; Fonte: Harvey & Bradshaw ¹¹.

Definições:

Remissão clínica foi definida como um HBI $\leq$ 4 pontos, e resposta clínica como uma redução do HBI de 3 ou mais pontos da linha de base. A cicatrização da mucosa foi definida como ausência completa de úlceras nas colonoscopias de controle, que poderiam ser realizadas em diferentes períodos de tempo após a indução, de acordo com a decisão do

médico assistente. O exame de colonoscopia poderia ser feito pelo médico assistente ou por endoscopista do serviço onde o paciente realizava seguimento. Os examinadores tinham acesso a todas as informações pertinentes ao quadro clínico do paciente. A remissão radiológica foi definida como ausência de captação de contraste em pacientes com doença ativa anterior diagnosticada por métodos de imagem (imagem de Ressonância Nuclear Magnética [RNM] ou Tomografia Computadorizada [TC]). Todos os avaliadores dos exames complementares, quer seja endoscopista ou radiologista, tinham conhecimento do quadro clínico do paciente no momento da avaliação. Não se realizou leitura central dos achados endoscópicos ou radiológicos. O último seguimento foi definido como a última visita do paciente ou a data da última infusão do vedolizumabe em casos de interrupção do tratamento. A ausência de resposta primária foi definida como um HBI maior ou igual à linha de base na semana 12. A perda secundária de resposta foi estabelecida em pacientes com resposta inicial que precisaram de alguma das seguintes estratégias de tratamento: otimização da dose, cirurgia abdominal ou mudança para outro agente biológico.

Aspectos Éticos:

Este protocolo de estudo foi registrado no site <www.clinicaltrials.gov> sob o número NCT04362735. O estudo também foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) com o número de referência 70875317.5.0000.0020, e pela Universidade Federal do Paraná (número de referência 70875317.5.2001.0096). O protocolo de estudo foi adicionalmente aprovado pelos comitês de ética de pesquisa de cada um dos centros colaboradores envolvidos.

Análise estatística:

Os dados de eficácia foram capturados em duas análises: "as observed" (conforme observado), com denominadores compostos apenas por pacientes que alcançaram os

diferentes pontos de tempo do estudo e análise “Non-responder imputation (NRI)”, com denominadores compostos pela totalidade dos pacientes incluídos no *baseline*, nos diferentes pontos do estudo. Na análise NRI, os pacientes que não chegaram a algum período de avaliação do estudo foram considerados como falhados, com desfecho negativo.

As variáveis categóricas foram expressas em proporções e comparadas com o uso de testes exatos qui-quadrado ou Fisher, quando apropriado. As variáveis contínuas foram resumidas utilizando-se valores médios e de mediana, e seus respectivos desvios padrão e intervalos interquartis. As curvas de Kaplan-Meier foram geradas para dados de tempo até a interrupção do vedolizumabe em meses e para a necessidade de cirurgia durante o acompanhamento. Casos censurados foram de pacientes que não tinham atingido o tempo de análise ou por falta de dados. Foi utilizado o programa IBM SPSS Statistics para Windows, versão 20.0 (IBM Corp, Armonk, NY, EUA) para as análises realizadas. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%.

6 RESULTADOS

Inicialmente foram identificados 72 pacientes, e um paciente foi excluído da análise de efetividade pois o período de seguimento foi menor do que 12 semanas. Este paciente excluído da análise de efetividade foi incluído somente na análise de segurança. No total, 71 pacientes foram finalmente incluídos para a análise de efetividade na semana 12, 69 pacientes na semana 26 e 64 pacientes na semana 52, com um período médio de acompanhamento de $28,72 \pm 15.8$ meses (min. 3 e máx. 66). As características clínicas e demográficas dos pacientes são detalhadas na Tabela 1:

Tabela 1. Características dos pacientes incluídos.

Variável	
Idade – anos (média $\pm$ DP)	50.3 $\pm$ 19,8
Sexo masculino: n (%)	39 (54.2)
IMC - kg/m² (média $\pm$ DP)	24.2 $\pm$ 4.5
Duração da doença – mediana em meses (IQR)	36 (12-84)
Fumante: n (%)	5 (6.9)
Uso prévio de Corticosteroides: n (%)	50 (69.4)
Uso prévio de Azatioprina/Metotrexate: n (%)	23 (31.9)
Classificação de Montreal A: n (%)	
A1	8 (11.1)
A2	32 (44.4)
A3	32 (44.4)
Classificação de Montreal L: n (%)	
L1	26 (36.1)
L2	23 (32.0)
L3	21 (29.1)
L4	2 (2.8)
Classificação de Montreal B: n (%)	
B1	49 (68.0)
B2	18 (25.0)
B3	5 (7.0)
DC perianal: n (%)	4 (5.6)
Cirurgia abdominal anterior: n (%)	17 (23.6)
Atividade da doença antes do vedolizumabe: n (%)	
Leve	24 (33.3)
Moderada	43 (59.8)
Severa	5 (6.9)
Úlceras profundas na colonoscopia n (%)	39 (54.2)
Dose Adicional Semana 10: n (%)	16 (22.2)

Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal; DP: desvio padrão; IQR: Intervalo interquartil. Min: mínimo; Max: máximo.

Como observado, a população de pacientes era composta principalmente por indivíduos de meia-idade, não fumantes, com predomínio de fenótipo inflamatório e estenosante (Montreal B1 e B2) e duração da doença superior a 24 meses (n=49; 68%). No total, 66,7% dos pacientes apresentavam DC moderada a grave e mais da metade dos pacientes apresentava úlceras profundas na colonoscopia de linha de base. Dezesete pacientes (23,6%) já haviam sido submetidos a procedimentos cirúrgicos abdominais e a doença perianal estava presente em apenas 5% dos pacientes (n=4).

Quanto ao desfecho primário do estudo, na análise “conforme observado” a remissão clínica foi observada em 53,5% (38/71) dos pacientes na semana 12, 71,0% (49/69) na semana 26, 85,9% (55/64) na semana 52 e 81,7% (58/71) na última visita de seguimento. A resposta clínica foi alcançada em 74,6% (53/71), 92,7% (64/69), 98,4% (63/64) e 84,5% (60/71) nos mesmos períodos, respectivamente. Na análise “non-responder imputation (NRI)”, utilizando 71 pacientes no denominador em todos os períodos, a remissão clínica foi observada em 53,5% (38/71) na semana 12, 69,0% (49/71) na semana 26 e 77,5% (55/71) na semana 52. Resposta clínica foi observada em 74,6% (53/71), 90,1% (64/71) e 88,7% (63/71) nos mesmos períodos. Esses dados encontram-se ilustrados nas figuras 2A e 2B.

Na fase de indução, uma dose adicional de vedolizumabe de 300mg foi administrada na semana 10 em 16 pacientes (22,2%) e 50/72 pacientes (69,4%) usavam corticosteroides. A terapia combinada (vedolizumabe + azatioprina ou metotrexato) foi utilizada em 23 pacientes (31,9%).

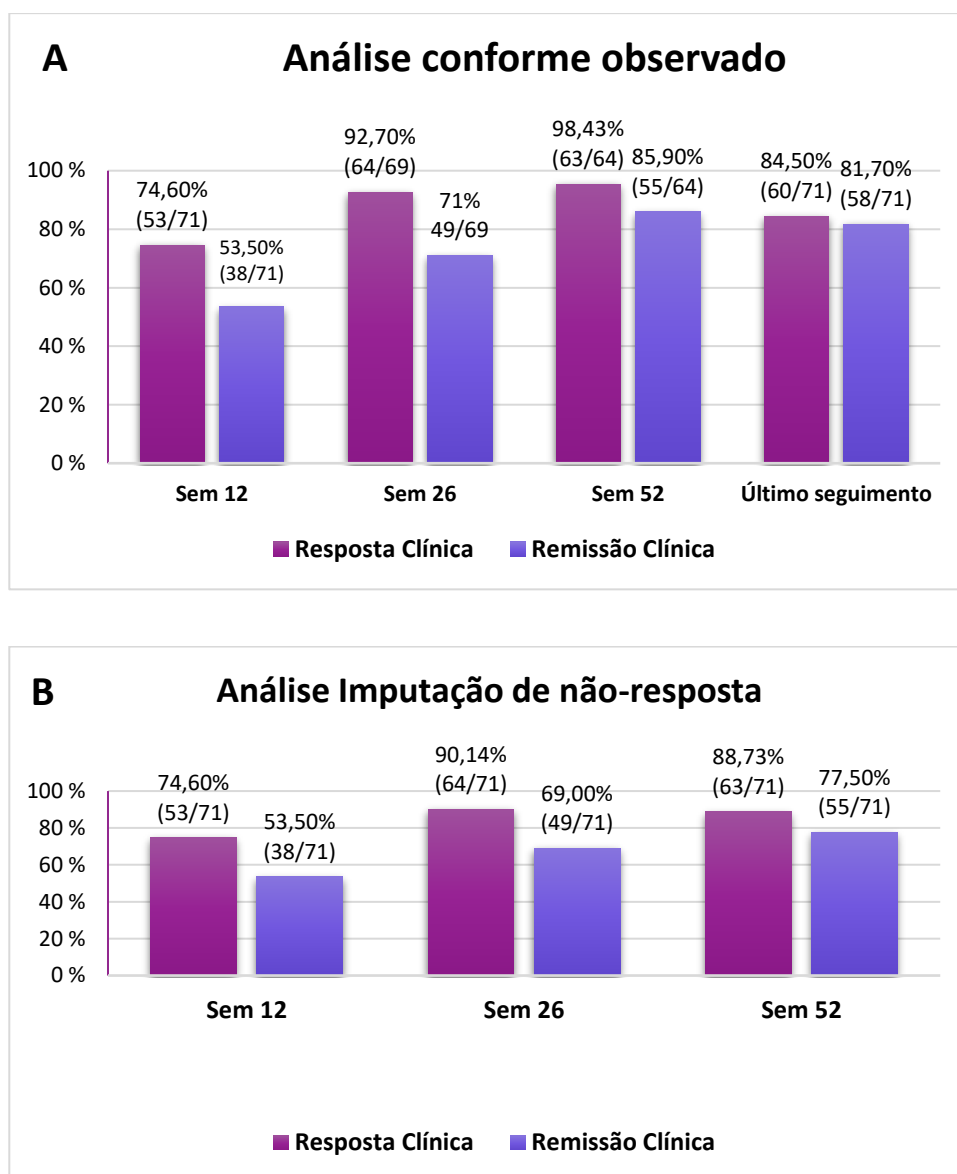


Figura 2. Dados de efetividade (resposta e remissão clínica) A: Análise conforme observado. B: Análise imputação de não resposta. Legenda: Resposta: queda 3 pontos no HBI da linha de base; Remissão: HBI < ou = 4.

O marcador bioquímico calprotectina fecal apresentou uma tendência de queda nos seus níveis durante o tratamento, com valores de mediana com significância estatística nas semanas 26 e 52 em comparação com a linha de base (Figura 3).

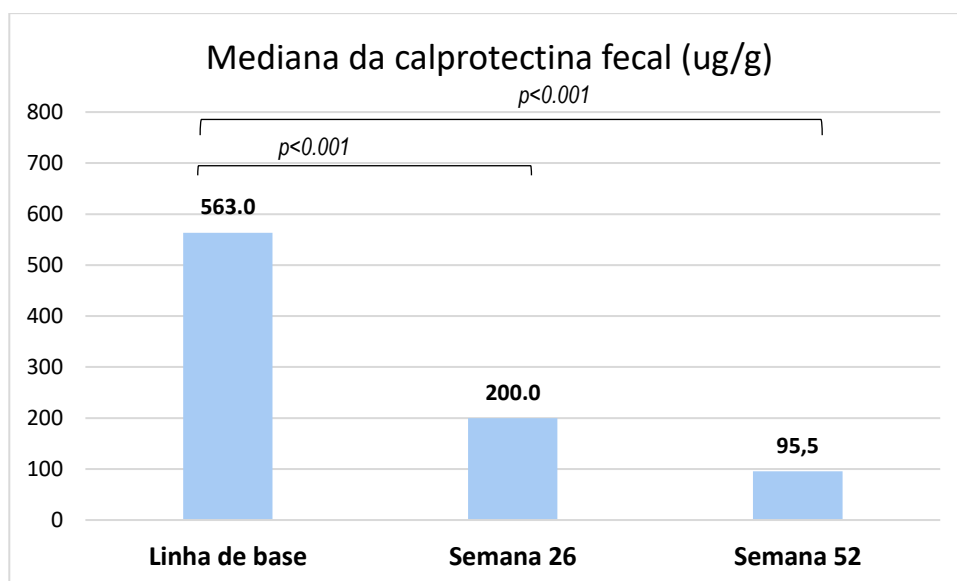


Figura 3. Mediana de calprotectina fecal durante os tempos de acompanhamento. Teste de Wilcoxon não-paramétrico ($p < 0.001$)

No geral, 7/72 (9,7%) pacientes foram considerados como não respondedores primários e a perda de resposta secundária foi observada em 15/65 (23%) pacientes. A otimização para 300 mg a cada 4 semanas, como terapia de manutenção, ocorreu em um terço dos pacientes (24/72 - 33,3%) e 15 pacientes (20,8%) trocaram vedolizumabe por outra terapia biológica (9 para ustekinumabe, 4 para infliximabe e 2 para adalimumabe). A descontinuação do VDZ foi observada em 16/72 (22,2%) devido à falta de eficácia, apesar da otimização em 15 pacientes, e devido à necessidade de cirurgia em um caso.

A Figura 4 representa uma curva de Kaplan-Meier e descreve a persistência do uso de vedolizumabe ao longo do tempo (tempo para o evento, em meses, considerando a descontinuação do medicamento). O intervalo de tempo médio desde o início do tratamento até sua descontinuação foi de $53,27 \pm 2,85$ meses (intervalo de confiança de 95% [IC]; 47,67 - 58,86).

Antes do início do tratamento, 70 pacientes tinham realizado colonoscopia e a presença de úlceras ativas foram descritas em 54,2% dos exames. Um total de 57 pacientes

foram submetidos a colonoscopia de controle em vigência do vedolizumabe, em um período médio de $18,48 \pm 26,90$ (min. 1, máximo 180) meses. A cicatrização mucosa (ausência de completa de úlceras) foi observada em 36 pacientes (63,2%).

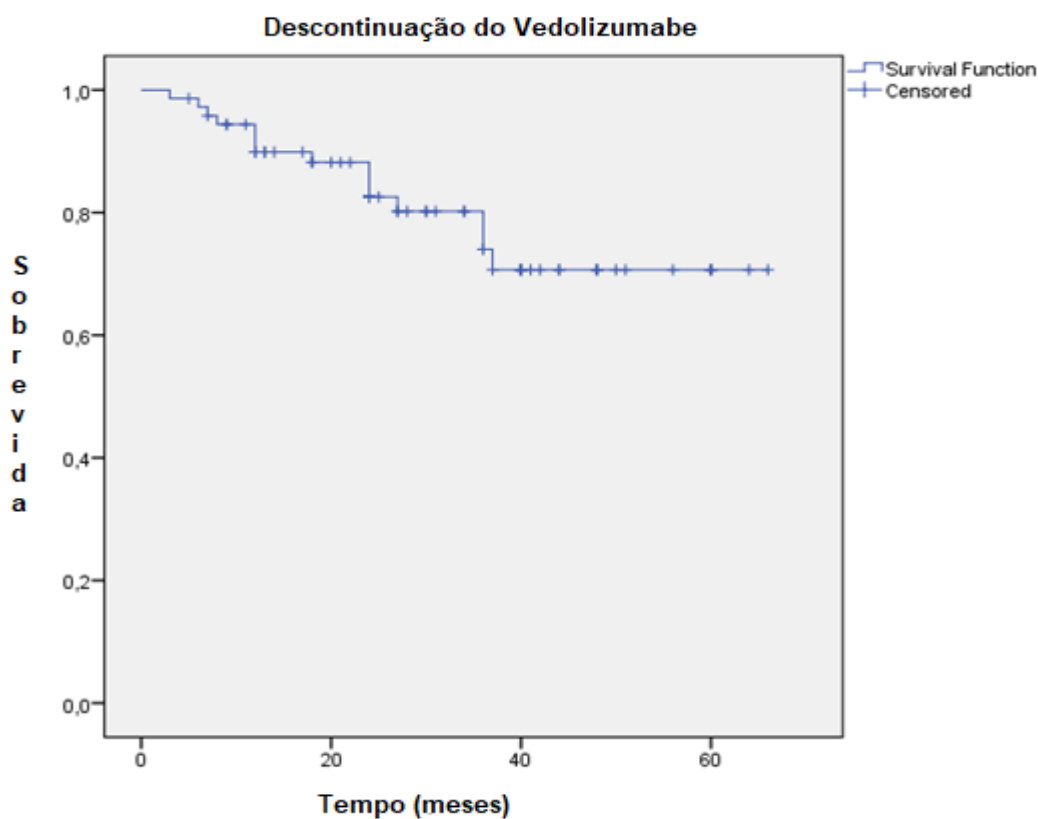


Figura 4. Curva Kaplan-Meier com análise de sobrevivência para descontinuação de vedolizumabe ao longo do tempo.

No início do tratamento, 67 pacientes apresentaram avaliação da atividade da doença com métodos de imagem (TC ou RNM) e 56/67 (83,6%) apresentavam doença ativa (captação de contraste) dos segmentos intestinais afetados. Os métodos de avaliação de imagem pós-tratamento foram realizados em 47 pacientes, com remissão radiológica (ausência de captação de contraste) em 21 deles (44,7%).

Durante o tratamento, 4 pacientes foram submetidos a cirurgias abdominais (enterectomia [n=2]; ressecção ileocolônica [n=1] e colectomia total com ileostomia [n=1]).

A Figura 5 demonstra a curva cumulativa de sobrevida para cirurgia abdominal ao longo do tempo. O tempo médio para cirurgia foi de $25,50 \pm 7,89$ meses (IC95%; 10,04-40,96).

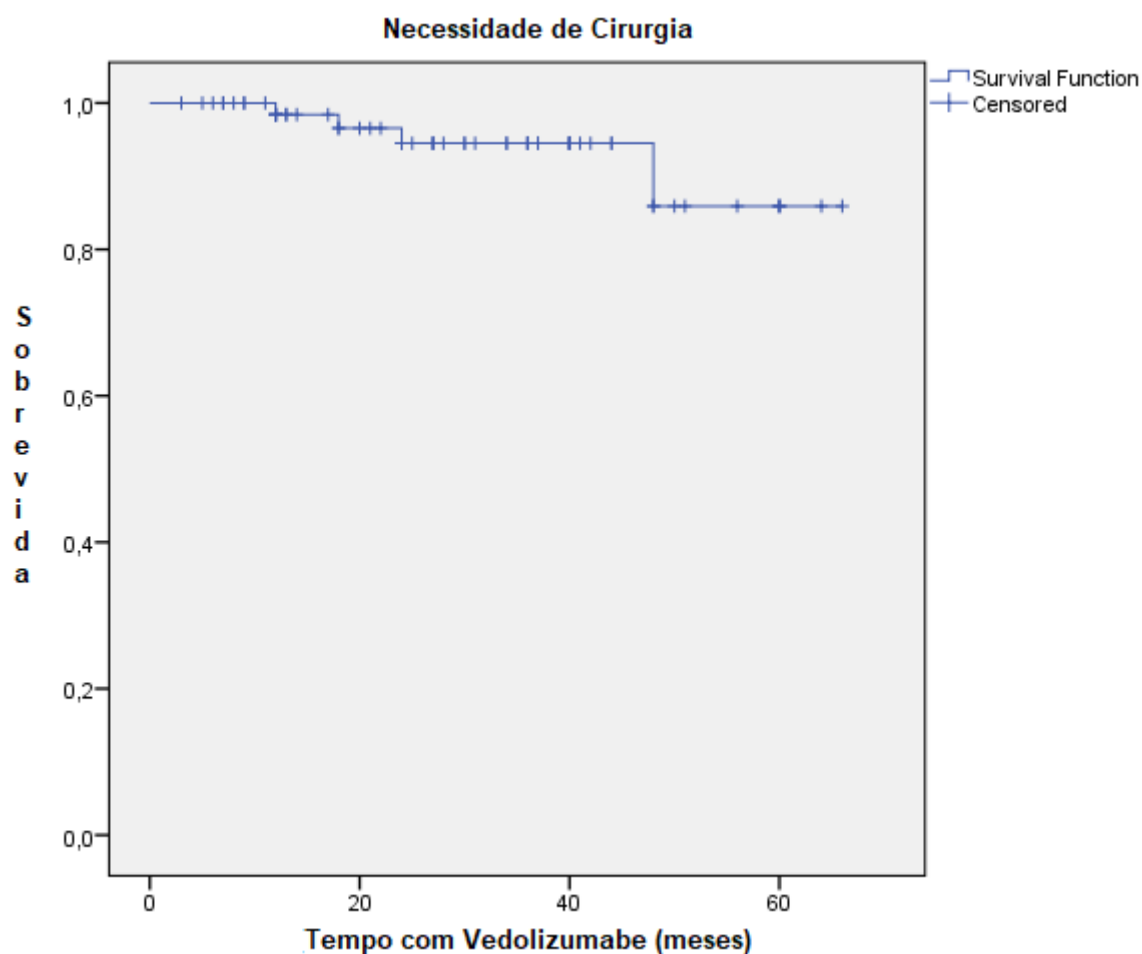


Figura 5. Curva Kaplan-Meier com tempo para cirurgia como evento principal.

Quanto ao perfil de segurança (ilustrado na Tabela 2), 9 pacientes (12,5%) desenvolveram eventos adversos não infecciosos. Foram relatados os seguintes eventos adversos: sintomas inespecíficos em 6 pacientes (dor de cabeça, fadiga, artralgia), alopecia em 2 casos e um caso de reação infusional.

Dezoito pacientes (25%) desenvolveram evento adverso infeccioso durante o tratamento com vedolizumabe. O evento infeccioso mais comum foi a infecção do trato respiratório superior (n=8). A infecção por *Clostridioides difficile* foi observada em 3 pacientes, a infecção do trato urinário ocorreu em dois pacientes e dois pacientes tiveram Covid-19 (um com quadro leve e outro necessidade de internação). Houve um caso de

gastroenterite, um de osteomielite e um abscesso do sistema nervoso central drenado cirurgicamente. Não houve óbitos durante o período de estudo.

Tabela 2. Eventos Adversos

Evento adverso não infeccioso (n, %)	9 (12,5)
Dor de cabeça	2
Fadiga	1
Artralgia	2
Alopecia	2
Dispneia	1
Evento adverso infeccioso (n,%)	18 (25)
Infecção do trato respiratório superior	8 (11,3)
Infecção por <i>Clostridioides difficile</i>	3 (4,2)
Infecção do trato urinário	2 (2,8)
Covid-19	2
Osteomielite	1
Abscesso Cerebral	1
Gastroenterite	1

7 DISCUSSÃO

Este estudo multicêntrico brasileiro demonstrou a eficácia e o perfil de segurança do vedolizumabe exclusivamente em pacientes com DC sem uso de terapia biológica previamente. A remissão clínica foi observada em 71% dos pacientes incluídos após 6 meses e 85,9% após um ano de tratamento, em análise "conforme observado". Ao longo dos anos, vários estudos da vida real demonstraram a eficácia do vedolizumabe na DC, confirmando os resultados dos estudos pivotais.¹⁵⁻²⁶ A maioria desses estudos foram realizados em uma população refratária, constituída principalmente por pacientes com falha prévia a outros biológicos, com baixa proporção de pacientes virgens de terapia biológica. Este estudo multicêntrico brasileiro demonstra uma das primeiras evidências de mundo real focada exclusivamente na avaliação do papel do vedolizumabe como o primeiro agente biológico

na DC, após falha à terapia convencional. O quadro 3 demonstra os principais resultados de estudos encontrados na literatura focados nesse grupo de pacientes, bem como os dados do estudo em questão.^{23,27,29-31} A efetividade do vedolizumabe em nosso estudo foi semelhante à que foi descrita anteriormente em alguns estudos multicêntricos compostos por pacientes virgens de outros agentes biológicos.²³⁻³⁰ Após indução, Macaluso *et al.*, relataram resposta clínica em 68,2% dos pacientes com DC tratados com vedolizumabe na semana 14.²⁹ Kopylov *et al.*, relataram no mesmo período, que 42/50 (82%) pacientes responderam e 32 (64%) estavam em remissão clínica.²⁷

Na fase de manutenção, a coorte italiana relatou resposta clínica em 77,4% dos pacientes com DC na semana 52.²⁹ Kopylov *et al.*, no último período de seguimento (44 semanas; intervalo interquartil [IQR], 30-52 semanas), descreveram que 27/35 (77,1%) pacientes responderam ao tratamento e 24/35 (68,6%) estavam em remissão clínica.²⁷

Quadro 3: Principais resultados de estudos internacionais e da presente coorte

Estudo	Bio-naive (%)	Resposta Clínica indução / manutenção N / T (%)	Remissão Clínica Indução / manutenção N / T (%)	Remissão Endoscópica N / T(%) - tempo médio	Perda de resposta N/T(%)	Cirurgia N (%)
Kopylov et al, 2018	100	42/50 (82)/ 27/35 (77,1)	32/50 (64)/ 24/35 (68,6)	(45,5) 6 meses	-	-
Macaluso, et al 2020	100	60/88(68,2)/ 68/88(77,4)	40/88(45,5)/ 52/88 (59,7)	36/88(41,9) 15 meses	17/88 (19,3)	4 (4,5)
Attaubi et al, 2021	100	8/19(42,1)/ 10/19(52,6)	7/19(36,8)/ 9/19(47,4)	-	6/16 (36,6)	8 (32)
Attaubi, et al 2021 metanálise	100	69% (IC 48,0-86,0, I ² =85%) / 69,8% (IC 59,4-79,3, I ² =68%)	54,0% (IC 42,0-66,0, I ² =23%)/ 53,6% (IC 46,6– 60,6, I ² =9%)	41% (IC95% 9-77) I ² =80% 12 meses	-	-
Schreiber et al 2018 metanálise	20	-	48% (95% IC 28–68)/ 44% (95% IC 18–75)	-	4-20%	
Dotti et al, 2023	100	53/71 (74,6)/ 63/64 (98,4)	38/71 (53,5)/ 55/64 (85,9)	36/57(63,2) 18 meses	15/65 (23)	4 (5,6)

Legenda: Estudos observacionais: N / T: número de pacientes alcançaram o desfecho / número de pacientes avaliados no período; tempo = tempo médio de realização de colonoscopia de controle após início do tratamento; Metanálises: IC: intervalo de confiança de 95%; I²: teste estatístico de heterogeneidade

Uma recente meta-análise focada em pacientes virgens de terapia biológica, demonstrou que a remissão clínica na semana 52 foi alcançada em aproximadamente 60% dos pacientes com DC.³¹ As taxas de respostas e remissão do presente estudo (remissão clínica em 85,9% na semana 52 e resposta clínica em 95,4%, no mesmo período) foram maiores quando comparadas com essas publicações anteriores (Figura 6). Uma possível explicação para os melhores desfechos em nosso estudo é a proporção significativa de pacientes com doença leve (33%) que, apesar de refratários à terapia convencional, podem responder melhor aos biológicos quando comparados aos casos com apresentação mais severa. Além disso, houve pequena diferença nos períodos de seguimento e diferentes definições de desfechos em alguns estudos em relação à presente casuística. O Quadro 4 demonstra as principais características dos pacientes e da própria DC nos estudos internacionais e na presente coorte. O estudo italiano através de análise de regressão logística múltipla e pelo modelo COX de regressão múltipla demonstrou que a cortico-dependência era o único fator independente para a falta de resposta clínica na semana 14 e a localização da doença no trato gastrointestinal alto foi o único fator independente associado à falência do tratamento na semana 52.²⁹

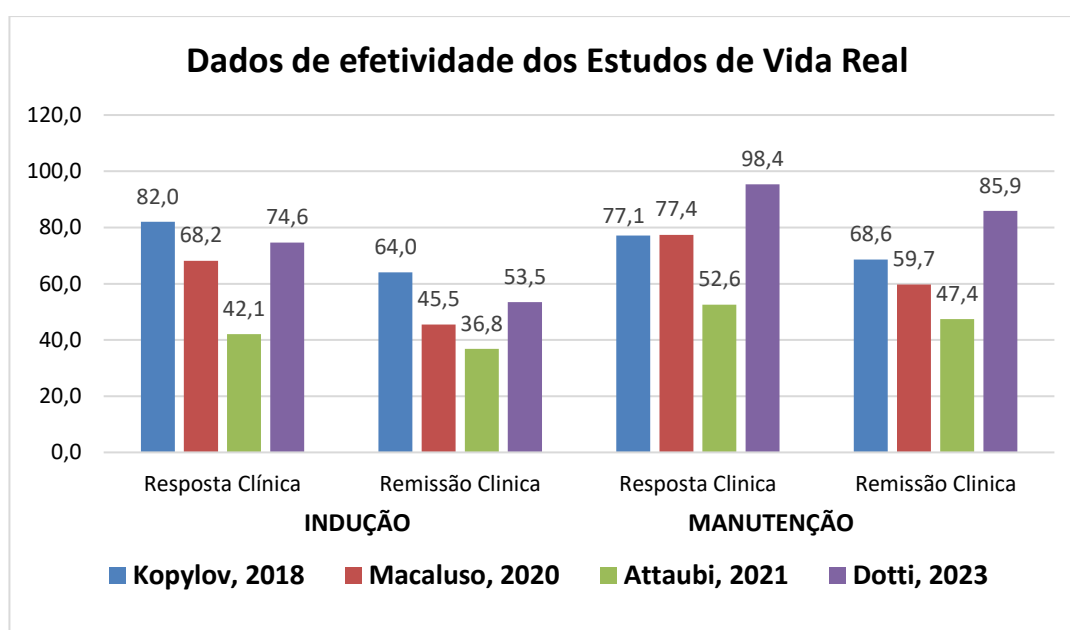


Figura 6: Dados de efetividade dos estudos de vida real

Dados dos ensaios GEMINI e análises *post hoc* indicaram uma taxa de remissão de 48,9% após 12 meses na população sem uso prévio de agentes anti-TNF α .^{3,4} No geral, a eficácia em estudos retrospectivos do mundo real parece ser maior do que em estudos controlados randomizados pivotais. A principal razão para esses achados baseia-se na ausência de critérios rígidos de inclusão na seleção de pacientes, em diferentes definições de resposta e remissão e na forma como os dados perdidos são considerados em dados de estudos observacionais. Essas são possíveis razões para se justificar a discrepância dos dados de eficácia do presente estudo em comparação com os dos estudos GEMINI na DC.

Por outro lado, as taxas de ausência de resposta primária, perda secundária de resposta, necessidade de otimização de dose e descontinuação de medicamentos encontradas no presente estudo foram semelhantes aos estudos similares publicados anteriormente, realizados em população virgem de terapia biológica.^{27,29} No estudo de Mohamed *et al.*, embora as taxas de perda de resposta e descontinuação do vedolizumabe sejam semelhantes às encontradas no presente estudo, as taxas de cirurgia durante o tratamento foram maiores. Esses autores relataram que seis pacientes (24%) necessitaram de ressecção ileocecal, e dois (8%) necessitaram de outros procedimentos, como uma proctocolectomia e uma colectomia segmentar.³⁰ O número de pacientes que necessitaram de cirurgia no presente estudo (4 pacientes) precisa ser interpretado com cautela devido ao tamanho amostral limitado. Foram observadas 2 enterectomias, 1 ressecção ileocecal e 1 colectomia total com ileostomia. O tempo médio para a realização de cirurgia foi de $25,50 \pm 7,89$ meses (IC95%; 10,04-40,96). Da mesma forma, Macaluso *et al.* relataram que apenas quatro pacientes com DC foram submetidos à cirurgia (4,5%).²⁹ Mais dados são necessários para se avaliar se as baixas taxas de cirurgia após o início do vedolizumabe em pacientes virgens de terapia biológica estão diretamente ligadas ao sucesso do tratamento ou são afetadas por fatores de confusão, como viés de seleção de pacientes incluídos, com doença mais leve e de menor duração.

No presente estudo, a cicatrização da mucosa foi observada em 36/57 (63,2%) pacientes, em um período médio de 18,48 meses após o início do tratamento. Dados de uma meta-análise revelaram que as taxas de cicatrização da mucosa em pacientes utilizando vedolizumabe como primeiro agente biológico foram de 41% [(IC95% 9,0-77,0); I²=80%] na semana 52.³¹ No estudo de Macaluso *et al.*, as taxas de 41,9% de cicatrização mucosa, foram definidas pelo escore endoscópico simplificado para DC (SES-CD) < ou = 2).²⁹ As diferenças nas taxas de cicatrização mucosa entre os estudos podem ser explicadas pelas diferentes definições para a remissão endoscópica. No presente estudo, definiu-se subjetivamente a cicatrização endoscópica como uma completa ausência de úlceras na colonoscopia, e não foram utilizados escores endoscópicos objetivos. Na prática clínica, a maioria dos centros não utiliza um escore endoscópico validado para o laudo da colonoscopia, o que limitou o uso de um escore objetivo nesta coorte de pacientes.

Quadro 4. Características dos pacientes e da DC de estudos internacionais com dados da presente coorte multicêntrica

Estudo	Idade/ Tempo de doença em Mediana (IQR)	Localização da Doença: N (%)	Comportamento da Doença: N (%)	Severidade da Doença: N (%)	Cirurgia Prévia: N (%)	Terapia concomitante na indução: N (%)
Kopylov et al, 2018	49 (33-67) / -	Ileal: 14 (28) Colônica: 12 (24) Ileocolônica: 24 (48) TGI Superior: -	Inflamatória: 32 (64) Estenosante: 12 (24) Penetrante: 6 (12) Doença Perianal: 6 (12)	Leve: 19 (38) Moderada: 21 (42) Severa: 10 (20)	18 (36)	Corticóides sistêmicos: 18 (36) Imunomodu- ladores: 7 (10.5)
Macaluso, et al 2020	66 (55-72) / 7 (3-19)	-	-	Predomina- va atividade leve	-	Corticóides sistêmicos: 43 (48.9) Imunomodu- ladores: 5 (5.7)

Attaubi et al, 2021	56 (34-71) / 2.2 (0.7-9.6)	Ileal: 4 (16) Colônica: 11 (44) Ileocolônica: 10 (40) TGI Superior: 1 (4)	Inflamatória: 16 (64) Estenosante: 9 (36) Penetrante: - Doença Perianal: 3 (12)	Predomina- va atividade moderada: Mediana do HBI (IQR): 8 (6-9)	1 (4)	Corticóides sistêmicos: 6 (24) Imunomodu- ladores: 3 (12)
Dotti et al, presente estudo, 2023	48 (32.5- 65.75) / 3 (1-7)	Ileal: 26 (36.1) Colônica: 23 (32.0) Ileocolônica: 21 (29.1) TGI superior: 2 (2.8)	Inflamatória: 49 (68.0) Estenosante: 18 (25.0) Penetrante: 5 (7.0) Doença Perianal: 4 (5.6)	Leve: 24 (33.3) Moderada: 43 (59.8) Severa: 5 (6.9)	17 (23.6)	Corticóides sistêmicos: 50 (69.4) Imunomodu- ladores: 23 (31.9)

Legenda: mediana em anos; IQR (intervalo interquartil); TGI: trato gastrointestinal; N: número de pacientes

No presente estudo, a otimização de 300 mg a cada 4 semanas, como terapia de manutenção, foi realizada em 24/72 (33,3%) pacientes. Observou-se ausência de resposta primária em 7/72 (9,7%) casos, e a perda secundária de resposta foi descrita em 15/65 (23%) pacientes. Em um estudo multicêntrico observacional, com metodologia e população semelhantes, proporções semelhantes foram descritas. Um total de 22/79 (27,8%) pacientes foram submetidos à otimização do tratamento. O mesmo estudo demonstrou taxas semelhantes de ausência de resposta primária (6 pacientes; 6,8%) e perda secundária de resposta (17 pacientes; 20,4%).²⁹ A otimização de dose para 300 mg a cada 4 semanas é recomendada em pacientes com perda secundária de resposta, e as taxas de resposta podem ser alcançadas após a otimização em uma proporção significativa de pacientes.³⁵

Na presente amostra, a descontinuação do vedolizumabe foi observada em 16/72 (22,2%) pacientes por falta de eficácia na maioria dos casos e em apenas um devido à necessidade de cirurgia. Em um Estudo Europeu Multicêntrico, o tratamento foi interrompido em 8 pacientes (14%) devido à falha primária e eventos adversos.²⁷ O presente estudo demonstrou que a probabilidade de se continuar o tratamento com vedolizumabe foi de 70,7% em 52 semanas, em análise de sobrevida de Kaplan-Meier, semelhante ao

observado em um estudo com metodologia semelhante.³⁶ Patel *et al.*, em outro estudo em pacientes virgens de terapia biológica, observou maior persistência no tratamento ao longo de 12 meses (85%).³⁷ Essa diferença pode ser explicada pela menor duração da doença dos pacientes neste estudo, em comparação com a presente casuística (2,7 anos versus 6,5 anos).

No estudo GETAID, as taxas de remissão clínica e de resposta na semana 14 foram significativamente mais elevadas em doentes com alta e intermediária probabilidade de resposta quando comparado com os doentes de baixa probabilidade ($p=0,04$ e $p=0,045$, respectivamente). A mesma tendência foi observada nas semanas 22 e 30 para remissão clínica e remissão livre de esteroides.³² Esses achados estavam em sintonia com o presente estudo, pois nossa amostra de pacientes era composta majoritariamente por indivíduos com alta probabilidade de resposta, o que poderia explicar nossas elevadas taxas de resposta e remissão em todos os períodos avaliados. No consórcio VICTORY, os pacientes com baixa probabilidade de resposta apresentaram menores taxas de remissão endoscópica e maior proporção de necessidade de cirurgia.³² Na presente amostra, apenas 2 pacientes apresentaram baixa probabilidade de resposta de acordo com essa ferramenta de predição, o que pode limitar a comparação com análises anteriores.

Este estudo demonstrou resultados favoráveis de segurança, com 9 pacientes (12,5%) desenvolvendo eventos adversos não infecciosos, nenhum deles grave, sem necessidade de descontinuação do medicamento. Dezoito pacientes (25%) desenvolveram infecções e a mais comum foi a do trato respiratório superior, seguido por infecção por *Clostridioides difficile*. Não foram observadas malignidades. Estes resultados de segurança estão em consonância com estudos pivotais.^{3,4} Da mesma forma, em uma meta-análise, 26% (IC95% 16,0-36,0, $I^2=34\%$) de pacientes virgens de terapia biológica experimentaram eventos adversos com o vedolizumabe, e 4% (IC95% 0,0-12,0, $I^2=0\%$) sofreram eventos adversos graves.³¹ Não foram observados novos dados de segurança no presente estudo, em

comparação com dados publicados anteriormente.^{3,4,31,38} Se os pacientes de DC virgem de terapia biológica apresentam um perfil de segurança diferente dos pacientes já experimentados à terapia biológica ou dos portadores de retocolite ulcerativa, isso ainda precisa ser melhor estudado.

O presente estudo está associado a algumas limitações que precisam ser discutidas. Trata-se de um estudo multicêntrico e retrospectivo, com dificuldades intrínsecas relacionadas à metodologia na coleta de dados e possíveis pequenas diferenças nas estratégias de tratamento, apesar dos protocolos clínicos utilizados pelos centros serem os mesmos. A população incluída foi composta principalmente por pacientes menos refratários, com doença perianal em apenas 5% dos casos e 33% apresentando doença leve na indução. Trata-se de um possível viés de seleção, já que na prática clínica, pacientes com perfil mais grave provavelmente foram tratados com agentes anti-TNF α como primeira opção. O curto período de seguimento do estudo e o uso da análise "como observado" podem ter superestimado nossos números, pois apenas pacientes que alcançaram pontos de tempo específicos foram incluídos nos denominadores das análises de proporções. Além disso, os dados de acompanhamento endoscópico estavam disponíveis em aproximadamente metade dos pacientes, e a ausência de escores endoscópicos pode ter influenciado as taxas de cicatrização da mucosa. Não houve leitura central dos achados endoscópicos. Além do mais, os dados dessa amostra não foram comparados a dados de um grupo controle. Apesar dessas limitações, a força do presente estudo reside na importância de representar o primeiro estudo Latinoamericano com vedolizumabe exclusivamente em pacientes com DC que eram virgens de terapia com outros agentes biológicos. Estes dados podem ajudar a posicionar o vedolizumabe em algoritmos de tratamento da DC no continente.

8 CONCLUSÕES

Esse estudo foi capaz de demonstrar a efetividade e segurança do vedolizumabe como primeiro agente biológico na DC leve a moderada com elevadas taxas de resposta e remissão clínicas e cicatrização de mucosa após um ano de tratamento. As taxas de ausência de resposta primária e de perda de resposta ao VDZ foram semelhantes a dados dos estudos prévios do medicamento de mesma metodologia.

O vedolizumabe foi eficaz no manejo de pacientes com DC como primeiro agente biológico, com taxas de remissão clínica de 53,5% dos pacientes após indução, 71,0% aos 6 meses e 85,9% após um ano de tratamento.

A cicatrização da mucosa foi observada em 63,2% dos pacientes e a cirurgia abdominal foi necessária em apenas 5,5% dos pacientes. As taxas de não resposta primária, perda secundária de resposta e otimização de medicamentos foram semelhantes a outros estudos de vida real.

A descontinuação do vedolizumabe ocorreu em 22,2% dos casos, e o perfil de segurança foi semelhante a ensaios clínicos pivotais e a estudos internacionais de metodologia semelhante.

Estes dados podem ajudar a posicionar o vedolizumabe para o tratamento da DC em algoritmos de tratamento. Estudos prospectivos com pacientes moderados a graves são encorajados para reiterar os dados do presente trabalho.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este é o primeiro estudo Latinoamericano e um dos primeiros estudos internacionais focados no uso do vedolizumabe como tratamento biológico de primeira linha na prática clínica na DC. Além do mais, encontra-se entre as principais pesquisas internacionais em pacientes portadores de DC que se apresentam com doença leve a moderada. A amostra composta exclusivamente por pacientes virgens de terapia biológica e majoritariamente por fenótipos de doença não-fistulizante, não-estenosante são possíveis preditores das altas taxas de efetividade deste estudo.

Estudos adicionais com tamanhos amostrais maiores, estudos que avaliem custo-efetividade e com desenho prospectivo são fundamentais para confirmar estes achados em pacientes virgens de terapia biológica.

10 REFERÊNCIAS

1. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology*. 1998;115(1):182-205.
2. Luzentales-Simpson M, Pang YCF, Zhang A, Sousa JA, Sly LM. Vedolizumab: Potential Mechanisms of Action for Reducing Pathological Inflammation in Inflammatory Bowel Diseases. *Front cell Dev. Biol.*2021;9:612830
3. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369:711-21.
4. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology*. 2014;147(3):618–27.
5. Vermeire S, Loftus EV, Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4):412-24
6. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol*.2009;46(1):20–5.
7. Martins Al, Volpato RA, Zago-Gomes MP. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):1-7.
8. Kotze PG, Underwood FE, Damiao AO, Ferraz JG, Saad-Hossne R, Toro M et al. Progression of inflammatory bowel disease throughout Latin America and the Caribbean: a systematic review.*Clin Gastroenterol Hepatol*.2020;18(2):304-312.
9. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterology* 2010;105(2):289-97.

10. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(4):357–63.
11. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet*.1980; 1(8167):514.
12. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment *Journal of Crohn's and Colitis*. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.
13. Soler D, Chapman T, Yang LL, Wyant T, Egan R, Fedyk ER. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;330(3):864–75.
14. Briskin M, Winsor-Hines. D, Shyjan A, Cochran N, Bloom S, Wilson J et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*. 1997; 151(1): 97–110.
15. Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, Chaudrey K, et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: results from the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* 2016;111(8):1147-55.
16. Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, Filippi, J, Pariente B, Roblin, X, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(11):1593-601.
17. Noman M, Ferrante M, Bisschops R, Hertogh G, Broeck KV, Rans K, et al. Vedolizumab induces long-term mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11(9):1085-9.
18. Bye WA, Jairath V, Travis SPL. Systematic review: the safety of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(1):3-15.

19. Chiu Y, Chen C, Ko C, Liao S, Yeh H, Chang C. Real-world efficacy and safety of vedolizumab among patients with inflammatory bowel disease: A single tertiary medical center experience in central taiwan. *Advances in Digestive Medicine*. 2021;8(1):40-46.
20. Eriksson C, Rundquist S, Lykiardopoulos V, Udumyan R, Karlén P, Grip O, *et al*. Real-world effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: Week 52 results from the Swedish prospective multicentre SVEAH study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211023386.
21. Muñoz F, Rodríguez C, Gisbert JP, Guise CH, Mendonza V, Guitierrez-Casbas A *et al*. Real-world effectiveness and safety of vedolizumab in Crohn's disease when used as a first biologic or after failure of one previous anti-TNF (EVOLVE-Ib study). [UEG Week 2021 Poster Presentations; 2021;9(8):540-1]
22. Van de Casteele N, Sandborn WJ, Feagan BG, Vermeire S, Dulai PS, Yarur A, *et al*. Real-world multicentre observational study including population pharmacokinetic modelling to evaluate the exposure-response relationship of vedolizumab in inflammatory bowel disease: ERELATE study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(3):463-76.
23. Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, Hather G, Demuth D, Mosli M, *et al*. Systematic review with meta-analysis: real world effectiveness of vedolizumab over one year in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018;53(9):1048–64.
24. Engel T, Ungar B, Yung DE, Ben-Horin S, Eliakim R, Kopylov U. Vedolizumab in IBD-lessons from real world experience; a systematic review and pooled analysis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(2):245–57.
25. Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, Stallmach A, Schreiber S. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice- a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(10):1090-102.

26. Perin RL, Damião AOMC, Flores C, Ludvig JC, Magro DO, Miranda EF, et al. Vedolizumab in the management of inflammatory bowel diseases: a Brazilian observational multicentric study. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(03):312-7.
27. Kopylov U, Verstockt B, Biedermann L, Sebastian S, Pugliese D, Sonnenberg E, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab in anti-TNF-naïve patients with inflammatory bowel disease—a multicenter retrospective European study. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(11):2442-51.
28. Bressler B, Yarur A, Silverberg MS, Bellaguarda E, Fourment C, Gatopoulou A et al. Vedolizumab and anti-tumour necrosis factor α real-world outcomes in biologic-naïve inflammatory bowel disease patients: Results from the EVOLVE study. *J Crohns Colitis*. 2021;15(10):1694-1706.
29. Macaluso FS, Fries W, Renna S, Viola A, Muscianisi M, Capello M, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab in biologically naïve patients: a real-world multi-centre study. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(9):1045–55.
30. Attauabi M, Hoglund C, Fassov J, Pedersenm KB, Hansen HB, Wildt S, et al. Vedolizumab as first-line biological therapy in elderly patients and those with contraindications for anti-TNF therapy: a real-world, nationwide cohort of patients with inflammatory bowel diseases, *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(9):1040-8.
31. Attauabi M, Madsen GR, Bendtsen F, Seidelin JB, Burisch J. Vedolizumab as the first line of biologic therapy for ulcerative colitis and Crohn’s disease – a systematic review with meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2021; 35(9):1168-78.
32. Dulai PS, Amiot A, Peyrin-Biroulet L, Jairath V, Serrero M, Filippi J et al. A clinical decision support tool may help to optimise vedolizumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Mar;51(5):553-564.

33. Dulai PS, Wan Y, Huang Z, Luo M. Probability of Response as Defined by a Clinical Decision Support Tool Is Associated with Lower Healthcare Resource Utilization in Vedolizumab-Treated Patients with Crohn's Disease. *Crohn's & Colitis* 360, 2022 Oct;4(4):1–8.
34. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5A:36A.
35. Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M, et al. Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(5):838–46.
36. Kotze PG, Ma C, Almutairdi A, Al-Darmaki A, Devlin SM, Kaplan GG, et al. Real-world clinical, endoscopic and radiographic efficacy of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(6):626-37.
37. Patel H, Latremouille-Viau D, Burne R, Shi S, Adsul S. Comparison of real-world treatment outcomes with vedolizumab versus infliximab in biologic naïve patients with inflammatory bowel disease. *Crohn's & Colitis* 360. 2019; 1(2):1-9
38. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn, W, Danese S, Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):839-51.
39. Sands BE, Abreu MT, Ferry GD, Griffiths AM, Hanauer SB, Isaacs KL, et al. Design issues and outcomes in IBD clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 2005 Nov;11(Supl 1):S22-8.
40. Feagan BG, Lasch k, Lissos T, Cao C, Woktowicz AM, Khalis JM, et al. Rapid response to vedolizumab therapy in biologic-naïve patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(1):130-8.

41. Mader O, Juillerat P, Biedermann L, Hruz PMP, Pittet V, Rogler G et al. Factors influencing the outcome of vedolizumab treatment: Real-life data with objective outcome measurements United European Gastroenterol J. 2021;9(3):398–406.
42. Baumgart DC, Berre CL. Newer Biologic and Small-Molecule Therapies for Inflammatory Bowel Disease. N Engl J Med.2021 385(14):1302-15.
43. Stawczyk-Eder K, Eder P, Lykowska-Szuber L, Krela-Kazmierczak I, Klimczak K, Szymczak A, et al. Is faecal calprotectin equally useful in all Crohn's disease locations? A prospective, comparative study. Arch Med Sci. 2015;25; 11(2): 353–61.
44. Koutroumpakis E, Katsanos KH. Implementation of the Simple Endoscopic Activity Score in Crohn's Disease. Saudi J Gastroenterol. 2016; 22(3): 183–91.
45. Bruining DH, Zimmermann EM, Loftus Jr EV, Sandborn WJ, Sauer CG, Strong SA. Consensus Recommendations for Evaluation, Interpretation, and Utilization of Computed Tomography and Magnetic Resonance Enterography in Patients with Small Bowel Crohn's Disease. Radiology. 2018;286(3):776-99.

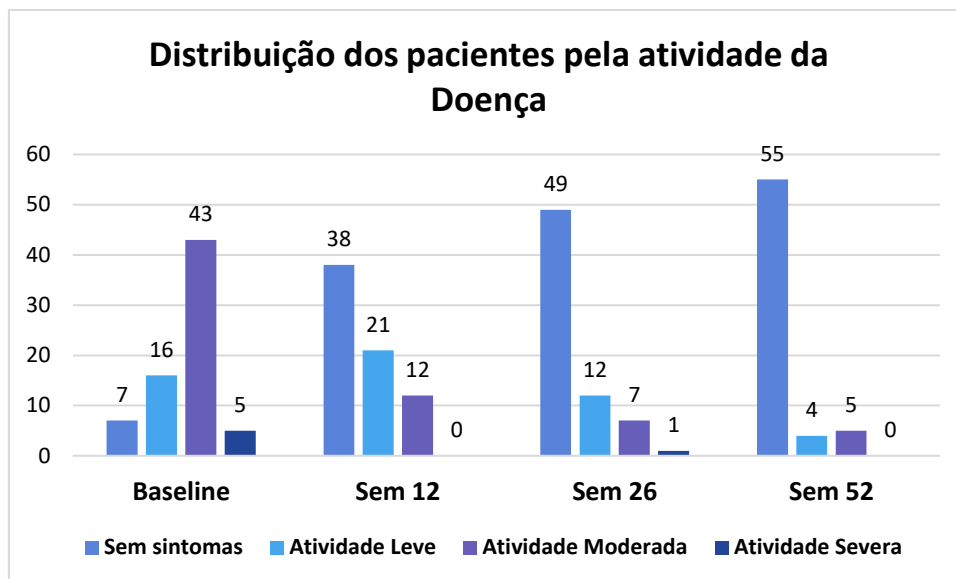
11 FINANCIAMENTO DO ESTUDO:

Este estudo foi realizado como estudo de iniciativa do investigador e patrocinado pela empresa Takeda Pharma do Brasil.

12 APÊNDICES

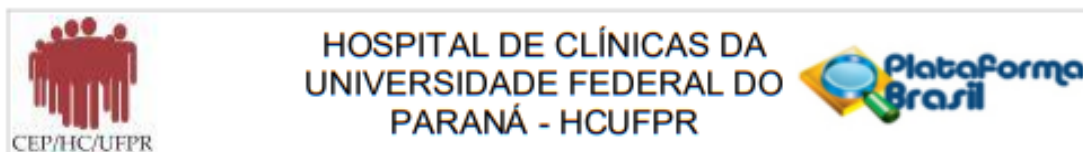
Apêndice 1. Lista dos Centros participantes do estudo.

Centro participante	Privado	Número pacientes	Especialidade
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG	Não	9	Gastroenterologia
Universidade Federal de Juiz de Fora-MG	Não	9	Gastroenterologia
Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI	Não	8	Gastroenterologia
Hospital Cajuru, Curitiba-PR	Não	7	Coloproctologia
Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo-SP Hospital São Luiz (Rede D'or), São Paulo-SP	Sim	7	Gastroenterologia
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-SP	Não	5	Coloproctologia
Instituto do Aparelho Digestivo, Porto Alegre-RS	Sim	5	Gastroenterologia
Hospital São Vicente, Curitiba-PR	Sim	5	Gastroenterologia
Clínica LUDVIG/ ESADI, Blumenau-SC	Sim	3	Gastroenterologia
Kaiser Clínica, São José do Rio Preto-SP	Sim	3	Coloproctologia
Universidade Estadual da Bahia (UNEB), Salvador	Não	3	Gastroenterologia
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-SP	Não	3	Gastroenterologia
Hospital de Clínicas das UFPR, Curitiba	Não	3	Coloproctologia
Hospital Santa Cruz, Curitiba	Sim	2	Gastroenterologia

Apêndice 2. Distribuição dos pacientes pela atividade da Doença

ANEXOS

Anexo 1: parecer do comitê de ética em pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Vedolizumabe no manejo da doença inflamatória intestinal: um estudo observacional

Pesquisador: ADRIANA ZANONI DOTTI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 70875317.5.2001.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Takeda Pharma Ltda - Matriz - Administração

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.369.906

Apresentação do Projeto:

Vedolizumabe no manejo da doença inflamatória intestinal (Retocolite ulcerativa inespecífica e Doença de Crohn): um estudo observacional;

Resposta à pendências ao projeto inicial submetido ao CEP CHC-UFPR.

Objetivo da Pesquisa:

Hipótese:

Avaliar as taxas de remissão clínica e endoscópica nos pacientes portadores de RCUI e DC que utilizaram vedolizumabe, e comparar os resultados encontrados com a literatura internacional.

Metodologia Proposta:

Estudo retrospectivo, longitudinal, aberto, observacional e de braço único, com pacientes portadores de RCUI e DC que utilizaram Vedolizumabe em qualquer fase do seu tratamento. Análise retrospectiva de banco de dados (prontuários eletrônicos) com avaliações clínicas na semana 12, 26 e 52 para mensuração do escore parcial de Mayo para RCUI e Índice de Harvey-Bradshaw (HBI) para doença de Crohn, e avaliação da presença de remissão clínica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Análise retrospectiva de prontuários eletrônicos, não se relacionando com qualquer contato com

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

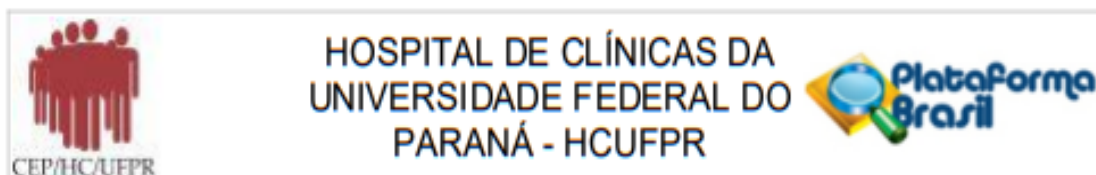
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 4369.906

pacientes durante a pesquisa. Apenas serão avaliadas informações das variáveis pertinentes do banco de dados do serviço. Sem riscos para pacientes ou pesquisadores.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto complementado com as pendências regulatórias solicitadas pelo CEP e enviadas pelo pesquisador.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de apresentação obrigatórios, devidamente anexados:

- Enviado concordância dos serviços envolvidos de Gastroenterologia e Departamento de Clínica Médica do CHC-UFPR devidamente autorizados pelas respectivas chefias.
- Também apresentado cronograma detalhado do estudo conforme normas de estudos clínicos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências analisadas e atendidas preenchendo as boas práticas de pesquisa clínica e normas do CEP CHC-UFPR.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1554964.pdf	30/09/2020 22:42:21		Aceito
Outros	declaracao_concordancia.pdf	30/09/2020 22:41:00	ADRIANA ZANONI DOTTI	Aceito



**HOSPITAL DE CLÍNICAS DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PARANÁ - HCUFPR**



Continuação do Parecer: 4369.906

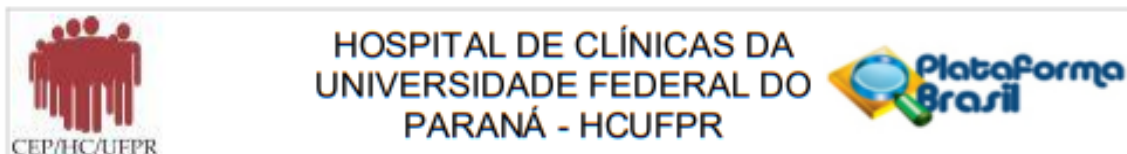
Orçamento	Takeda_VT_Budget_Approval.pdf	23/09/2020 17:35:20	ADRIANA ZANONI DOTTI	Aceito
Orçamento	PATROCINIO_TAKEDA_CARTA.pdf	23/09/2020 17:34:48	ADRIANA ZANONI DOTTI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_pesquisa_adriana_zanoni_dotti.doc	23/09/2020 17:33:27	ADRIANA ZANONI DOTTI	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO.pdf	29/07/2020 16:19:24	ADRIANA ZANONI DOTTI	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	29/07/2020 16:16:11	ADRIANA ZANONI DOTTI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DEclaracao_de_Compromissos_da_Pes uisa.pdf	08/06/2020 22:37:12	ADRIANA ZANONI DOTTI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_termo_consentimento.pdf	08/06/2020 22:24:57	ADRIANA ZANONI DOTTI	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Carta_pesquisador_cep.pdf	08/06/2020 22:22:31	ADRIANA ZANONI DOTTI	Aceito
Outros	declaracao_ausencia_custos.pdf	08/06/2020 22:20:36	ADRIANA ZANONI DOTTI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_responsabilidade.pdf	08/06/2020 22:17:00	ADRIANA ZANONI DOTTI	Aceito
Outros	DECLARACAO_DO_ORIENTADOR.pdf	08/06/2020 22:08:30	ADRIANA ZANONI DOTTI	Aceito
Declaração de concordância	CONCORDANCIA_DOS_SERVICOS_E NVOLVIDOS.pdf	08/06/2020 21:59:34	ADRIANA ZANONI DOTTI	Aceito
Outros	CARTA_EMENDA_CEP_VEDO.docx	26/04/2020 11:07:32	PAULO GUSTAVO KOTZE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ATUALIZACAO_PROJETO_2020_VED O.doc	26/04/2020 11:06:32	PAULO GUSTAVO KOTZE	Aceito
Outros	Autorizacao.pdf	14/06/2017 15:22:18	PAULO GUSTAVO KOTZE	Aceito
Outros	TCUD.pdf	14/06/2017 15:21:12	PAULO GUSTAVO KOTZE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não



Continuação do Parecer: 4.369.906

CURITIBA, 29 de Outubro de 2020

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41) 3360-1041

Fax: (41) 3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br