

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Vedolizumab no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal

Ana Luísa Freitas Gonçalves

M

2021



ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Vedolizumab no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas

Abel Salazar da Universidade do Porto

Estudante:

Ana Luísa Freitas Gonçalves

Número de estudante: 201505658

6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Endereço de correio eletrónico: aluisafg1997@gmail.com; up201505658@edu.icbas.up.pt.

Orientadora:

Dr.ª Marta Salgado Rodrigues

Assistente Hospitalar Graduada de Gastrenterologia, no Centro Hospitalar Universitário do Porto
Assistente convidada da Unidade Curricular de Medicina I e Especialidades Médicas, do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Coorientador:

Professor Doutor Fernando Manuel de Castro Poças

Assistente Hospitalar Graduado Sênior de Gastrenterologia, no Centro Hospitalar Universitário do Porto

Diretor da Consulta Externa, no Centro Hospitalar Universitário do Porto

Adjunto do Diretor Clínico, no Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professor Catedrático, convidado, com agregação, no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

Regente da Unidade Curricular de Medicina I e Especialidades Médicas, no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

Adjunto da Diretora Pedagógica e Científica, no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

Abril de 2021

Vedolizumab no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal

Ana Luísa Freitas Gonçalves

Assinatura do Estudante: Ana Luísa Freitas Gonçalves

Marta Salgado Rodrigues

Assinatura do Orientador: Dr.^a Marta Salgado Rodrigues

Fernando Manuel Castro Poças

Assinatura do Coorientador: Professor Doutor Fernando Manuel de Castro Poças

Abril de 2021

Agradecimentos

Prestes a terminar uma das etapas mais importantes da minha vida, uma longa caminhada de 6 anos de aprendizagem e de crescimento, gostaria de agradecer a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para o meu percurso.

Em primeiro lugar, agradecer à Dr.^a Marta, por me ter recebido e pela sua orientação, disponibilidade, conhecimento, interesse e dedicação que foram fundamentais à elaboração deste trabalho, bem como à sua excelência e paciência como docente, pois despertou em mim interesse e curiosidade pela área de Gastrenterologia.

Ao Professor Doutor Castro Poças, pela sua coorientação, ajuda e disponibilidade demonstradas desde o começo. Gostaria também de agradecer a sua excelência como docente e regente e, por zelar sempre pelos interesses e pelo melhor dos alunos.

A todos os docentes que partilharam o seu tempo, conhecimento, experiência e disponibilidade.

Ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, a minha casa nos últimos 6 anos, por garantir uma formação médica de excelência, por dar voz aos alunos e lutar pelos seus direitos e interesses e acima de tudo, por transmitir ensinamentos que vão muito além da ciência “Um médico que só sabe medicina, nem medicina sabe.”

Por fim, mas não menos importante, a todos aqueles que ocupam o meu coração, a minha família e os meus amigos, por todo o amor, amizade, força, apoio, companheirismo e confiança e por estarem, uma vez mais, sempre do meu lado.

Aos meus pais e ao meu irmão, os meus verdadeiros pilares, por estarem sempre presentes em todas as etapas da minha vida e acima de tudo, por me terem ajudado a levantar nas piores fases desta longa caminhada. Aos meus avós, por todos os ensinamentos que me transmitiram e por me demonstrarem que o amor ultrapassa todas as barreiras geracionais. A todos os meus tios e primos, os meus segundos pais e irmãos, por me terem dado a mão nos momentos difíceis e por me parabenizarem nos momentos bons.

Aos meus amigos de infância, a minha segunda família, por estarem lá nos bons e nos maus momentos e por me demonstrarem que uma amizade verdadeira ultrapassa qualquer distância física. Aos meus amigos e colegas de curso, dos melhores corações que alguma vez conheci, dos principais responsáveis por esta fase ter sido tão especial e os meus maiores suportes durante os 6 anos mais desafiantes para mim. Às minhas amigas de casa durante todos estes anos, por todas as boas memórias, por me terem feito sentir que era possível ter uma segunda casa e pelo companheirismo fiel. Às minhas amigas veterinárias, por me arrastarem para momentos de diversão e de lazer e por me demonstrarem que mesmo não convivendo todos os dias, há amizades que se sobrepõem a qualquer restrição temporal.

Resumo

Introdução: A prevalência e a incidência da Doença Inflamatória Intestinal (DII) têm sido crescentes ao longo dos últimos anos e em idades precoces, o que prediz um curso de doença prolongado. Desta forma, surgiu a necessidade de investir em terapêuticas que permitam um melhor controlo da doença e que sejam capazes de alterar o seu curso natural, o que não era possível até então com o tratamento convencional. Surgiram os biológicos, sendo os primeiros os anti-TNF α , que apesar da sua eficácia comprovada, apresentaram limitações pela falha de resposta e pelos potenciais efeitos laterais, numa percentagem considerável de doentes. Com o avançar do conhecimento da imunopatogénese da DII e para contornar as limitações dos anti-TNF α , surgiram novas classes de biológicos com diferentes mecanismos de ação, tal como os anti-integrinas. Destes destaca-se o Vedolizumab (VDZ) que é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 seletivo para a integrina $\alpha 4\beta 7$, um fármaco muito promissor na DII, recentemente aprovado.

Objetivos: Revisão da literatura sobre o papel do VDZ na DII, de forma a caracterizar o seu mecanismo de ação, indicações de utilização, eficácia na indução e manutenção da remissão clínica, endoscópica e histológica, bem como o seu perfil de segurança.

Métodos: Revisão de publicações científicas indexadas, maioritariamente, na base de dados eletrónica PubMed, utilizando as palavras-chave posteriormente mencionadas, separadamente e em combinação. Dos 351 artigos originais e de revisão publicados entre 2010 e 2020, em inglês e em português, foram selecionados aqueles considerados de maior relevância, atualidade e rigor científico.

Desenvolvimento: O VDZ demonstrou consistentemente, quer em ensaios clínicos quer em estudos do “mundo real”, ser eficaz na Doença de Crohn e na Colite Ulcerosa moderada a grave, tanto em doentes anti-TNF α naive como nos previamente expostos a estes, apesar de apresentar superioridade na população biológica naive e na Colite Ulcerosa. Estes estudos observacionais também demonstraram um perfil de segurança favorável do VDZ, principalmente sem aumento do risco de malignidade e de infeções graves. Isto também se verificou em populações particulares, como grávidas e idosos. Recentemente, o VDZ subcutâneo, como terapia de manutenção, também demonstrou ser igualmente eficaz e seguro.

Conclusão: Uma vez comprovada a eficácia e segurança do VDZ na DII, os próximos passos são descobrir preditores de resposta ao VDZ num doente em particular, bem como biomarcadores que permitam monitorizar a sua resposta, de forma a melhor orientar e personalizar o tratamento.

Palavras-chave: Doença Inflamatória Intestinal; Doença de Crohn; Colite Ulcerosa; tratamento farmacológico da DII; terapêutica biológica; terapêutica anti-integrinas; Vedolizumab; integrina $\alpha 4\beta 7$; monitorização terapêutica; indução e manutenção da remissão clínica e endoscópica.

Abstract

Introduction: The prevalence of Inflammatory Bowel Disease (IBD) has been increasing over the past few years and at earlier ages, which predicts a longer course of the disease. On that account, the demand arose to invest in therapies that allow better control of the disease and that are capable of altering its natural course, which was not possible with the conventional treatment known until then. Then came the biologicals, the first was anti-TNF α , which despite their proven efficacy, presented limitations due to the failure of response and potential side effects in a considerable percentage of patients. With the advance of the knowledge of the immunopathogenesis of IBD and to overcome the limitations of anti-TNF α , new classes of biologicals have emerged, with different mechanisms of action, such as anti-integrins. Of these, vedolizumab, a humanized monoclonal antibody IgG1 selective for the integrin $\alpha 4\beta 7$, stands out and shows signs of being a very promising drug for IBD despite being recently approved.

Objetives: Literature review on the role of Vedolizumab (VDZ) in IBD, in order to characterize the mechanism of action, indications for use, effectiveness in inducing and maintaining clinical, endoscopic and histological remission, as well as safety profile.

Methods: Review of scientific publications indexed, mostly, in the electronic database PubMed using the keywords subsequently mentioned separately and in combination. Out of the 351 original and review articles published, in english and portuguese, between 2010 and 2020, those considered the most pertinent, current and scientifically rigorous were selected.

Results: Vedolizumab has consistently shown, both in clinical trials and in “real-world” studies, to be effective in patients with moderate to severe Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis, both in naïve anti-TNF α patients and in those previously exposed to them, despite presenting higher efficacy rates in the naive biological population and Ulcerative Colitis. Observational studies have also exhibited a favorable safety profile for vedolizumab, especially without increasing the risk of malignancy and serious infections. This was also seen in particular populations such as pregnant women and the elderly. Within the recent past, Vedolizumab subcutaneous has also been proven to be equally effective and safe as a maintenance therapy.

Conclusion: Once the efficacy and safety of VDZ in IBD has been proven, the next steps are to find ways to predict the response to VDZ in a particular patient and biomarkers that allow monitoring the response in order to better guide and personalize treatment.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease (IBD); Crohn's disease; Ulcerative Colitis; pharmacological treatment of inflammatory bowel disease; biological therapy; anti-integrin therapy; Vedolizumab; $\alpha 4\beta 7$ integrin; therapeutic monitoring; induction and maintenance of clinical and endoscopic remission.

Lista de abreviaturas

CCR- Cancro colorretal

CDAI- *Crohn`s Disease Activity Index*

CF- Calprotectina fecal

CU- Colite Ulcerosa

DC- Doença de Crohn

DII- Doença inflamatória intestinal

HBI- Índice *Harvey e Bradshaw*

IFN γ - Interferão gama

Ig- Imunoglobulina

IL- Interleucina

IMC- Índice de massa corporal

IV- Intravenoso

JAK- *Janus kinase*

JC- *John Cunningham*

MAdCAM-1- *Mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1*

PCR- Proteína C reativa

PML- Leucoencefalopatia multifocal progressiva

QID- Quadrante inferior direito

Q4W- Administração de fármaco a cada 4 semanas

Q8W- Administração de fármaco a cada 8 semanas

SC- Subcutâneo

SCCAI- *Simple clinical colitis activity index*

SES-CD- *Simple endoscopic score for crohn's disease*

SNC- Sistema nervoso central

TGI- Trato gastrointestinal

TNF α - Fator de necrose tumoral

VDZ- Vedolizumab

Lista de Tabelas

[Tabela I] – Comparação entre a Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa.....	29
[Tabela II] - Classificação de Montreal da Doença de Crohn.....	29
[Tabela III] - Classificação de Montreal da Colite Ulcerosa.....	30
[Tabela IV] – Manifestações extraintestinais na Doença Inflamatória Intestinal.....	30
[Tabela V] – Diagnóstico diferencial entre Doença de Crohn e Colite Ulcerosa.....	31
[Tabela VI] – Índice de atividade inflamatória Harvey e Bradshaw na Doença de Crohn.....	31
[Tabela VII] – Índice de atividade da doença de Crohn (CDAI)	32
[Tabela VIII] – Critérios de Truelove e Witts para Colite Ulcerosa.....	32
[Tabela IX] – Índice simplificado de atividade clínica da Colite Ulcerosa (SCCAI).....	33
[Tabela X] – Índice de Mayo.....	34
[Tabela XI] – Alterações genéticas associadas à Doença Inflamatória Intestinal.....	34
[Tabela XII] – Relação da gravidade da Doença Inflamatória Intestinal e a terapêutica mais indicada.....	35
[Tabela XIII] –Parâmetros clínicos que predizem um curso desfavorável da Doença Inflamatória Intestinal.....	35
[Tabela XIV] – Classificação dos novos fármacos para a Doença Inflamatória Intestinal de acordo com os seus mecanismos de ação e o seu peso molecular.....	36
[Tabela XV] – Novas terapêuticas para a Doença Inflamatória Intestinal.....	36
[Tabela XVI] – Comparação entre biológicos no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal.....	37
[Tabela XVII] – Como gerir a falta de resposta aos agentes anti-TNF α e a deteção de anticorpos anti-fármaco.....	37
[Tabela XVIII] – Terapêutica anti-integrinas na Doença Inflamatória Intestinal.....	37
[Tabela XIX] – Estudo GEMINI I.....	38
[Tabela XX] – Efeitos adversos associados ao uso de VDZ.....	38
[Tabela XXI] – Estudo GEMINI II.....	39
[Tabela XXII]- Estudo GEMINI III	39
[Tabela XXIII] – Análise conjunta GEMINI II e GEMINI III.....	40
[Tabela XXIV] – Estudo LOVE na Doença de Crohn.....	40
[Tabela XXV] – Estudo VERSIFY na Doença de Crohn	40
[Tabela XXVI] – Escala SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn’s disease).....	41
[Tabela XXVII] – Estudo Engel <i>et al.</i>	41

[Tabela XXVIII] – Estudo VICTORY	42
[Tabela XXIX] – Estudo Kopylov <i>et al</i>	42
[Tabela XXX] – Estudo Schreiber <i>et al</i>	43
[Tabela XXXI] – Estudo EVOLVE na Colite Ulcerosa.....	43
[Tabela XXXII] – Estudo EVOLVE na Doença de Crohn.....	44
[Tabela XXXIII] – Estudo VARSITY	44
[Tabela XXXIV] – Anomalias congénitas associadas ao uso de Vedolizumab na gravidez.....	44

Lista de Figuras

[Figura 1] – Diagnóstico de Doença Inflamatória Intestinal.....	45
[Figura2] – Fatores ambientais associados ao risco de desenvolver Doença Inflamatória Intestinal.....	45
[Figura 3] – Etiologia da Doença Inflamatória Intestinal.....	46
[Figura 4] – Processo inflamatório associado à Doença Inflamatória Intestinal.....	46
[Figura 5] – Abordagens terapêuticas na Doença Inflamatória Intestinal.....	47
[Figura 6] – Gestão da Doença Inflamatória Intestinal.....	47
[Figura 7] – Terapêutica biológica na Doença Inflamatória Intestinal e os seus locais de ação.....	48
[Figura 8] – Terapêutica anti-integrinas na Doença Inflamatória Intestinal e os seus locais de ação.....	49
[Figura 9] – Comparação da perda de resposta ao Vedolizumab entre anti-TNF α naive vs previamente expostos.....	49
[Figura 10] – Taxas de reposta clínica ao Vedolizumab no estudo VARSITY.....	50
[Figura 11] – Remissão clínica com Vedolizumab na semana 52 no estudo VARSITY.....	50
[Figura 12] – Cicatrização da mucosa com VDZ na semana 52 no estudo VARSITY.....	51
[Figura 13] – Variação da Calprotectina fecal com o tratamento com Vedolizumab	51
[Figura 14] – Eficácia do Vedolizumab em tratamento prolongado.....	52
[Figura 15] – Relação Calprotectina fecal e remissão endoscópica da Doença Inflamatória Intestinal	53
[Figura 16] – Possíveis marcadores de resposta (MAdCAM-I e α 4B7) para Vedolizumab.....	54
[Figura 17] – Relação entre concentrações de MAdCAM-I e α 4B7 e resposta ao Vedolizumab.....	54
[Figura 18] – Relação IL-6 e IL-8 na Doença de Crohn.....	55
[Figura 19] – Relação IL-6 e IL-8 na Colite Ulcerosa.....	56
[Figura 20] – Descrição do Estudo XAP.....	57
[Figura 21] – Estudo GEMINI LTS.....	57
[Figura 22] – Resultados Estudo XAP.....	58
[Figura 23] – Relação taxa de recidiva da Doença Inflamatória Intestinal e valor de Proteína C Reativa	58
[Figura 24] – Tratamento da Doença Inflamatória Intestinal na gravidez.....	59
[Figura 25] – Distribuição da Doença Inflamatória Intestinal por faixa etária.....	59
[Figura 26] – Estudo VISIBLE 1.....	60
[Figura 27] – Eficácia e segurança de Vedolizumab Subcutâneo.....	60

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Lista de abreviaturas	iv
Lista de Tabelas	v
Lista de Figuras	vii
Introdução	1
1. Definição e classificação da Doença Inflamatória Intestinal	1
2. Manifestações clínicas e diagnóstico da Doença Inflamatória Intestinal	1
3. Epidemiologia da Doença Inflamatória Intestinal	2
4. Etiologia e fisiopatologia da Doença Inflamatória Intestinal	2
5. Tratamento da Doença Inflamatória Intestinal	3
Objetivos	8
Metodologia	8
Desenvolvimento	9
1. Eficácia e segurança do Vedolizumab na Colite Ulcerosa	9
2. Eficácia e segurança do Vedolizumab na Doença de Crohn	11
3. Comparação da eficácia do Vedolizumab entre a Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa	13
4. Comparação do Vedolizumab com anti-TNF α	15
5. Preditores de resposta ao Vedolizumab	16
6. Tratamento de manutenção prolongado com Vedolizumab	17
7. Vedolizumab e monitorização terapêutica	18
8. Falha ou perda de resposta ao Vedolizumab	19
9. Descalonamento de Vedolizumab	20
10. Descontinuação de Vedolizumab	20
11. Eficácia e segurança de Vedolizumab na gravidez	21
12. Eficácia e segurança de Vedolizumab nos idosos	22
13. Eficácia e segurança do Vedolizumab por via subcutânea	23
Conclusão	24
Referências bibliográficas	25
Anexos	29

Introdução

1. Definição e classificação da Doença Inflamatória Intestinal

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) integra a Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerosa (CU) que são doenças crônicas e incapacitantes.¹ Caracterizam-se por um padrão típico de evolução intermitente e inesperada, com períodos de exacerbação e de remissão.² A DC e a CU são essencialmente diferenciadas pela sua localização e profundidade de invasão da parede intestinal [Tabela I].^{1,3}

A DC pode atingir qualquer localização do trato gastrointestinal (TGI), desde a boca até ao ânus, sendo o íleo terminal e o cólon proximal os locais mais frequentemente atingidos.^{1,4} Geralmente tem um padrão segmentar e assimétrico de áreas de lesão transmural intercaladas com áreas sem lesões.^{1,2} A DC é classificada de acordo com a classificação de Montreal [Tabela II].^{4,5}

Por outro lado, na CU as lesões restringem-se à mucosa e submucosa do cólon e acometem principalmente o reto (proctite), mas podem estender-se proximalmente de forma contínua, podendo atingir até ao ângulo esplênico (colite distal) ou afetar todo o cólon até ao cego (pancolite).^{1,2} A CU é também classificada de acordo com a classificação de Montreal [Tabela III].⁶

2. Manifestações clínicas e diagnóstico da Doença Inflamatória Intestinal

Quanto às manifestações clínicas na CU, estas dependem da extensão da inflamação no cólon e da gravidade da doença, mas geralmente apresenta-se com diarreia sanguinolenta com ou sem muco, dor abdominal predominantemente no quadrante inferior esquerdo, tenesmo, sensação de evacuação incompleta e necessidade de evacuação durante a noite.^{1,7}

As apresentações da DC variam consideravelmente, dependendo da região acometida e do fenótipo da doença, no entanto, dor no quadrante inferior direito, perda de peso e diarreia não sanguinolenta são sugestivas, podendo também observar-se fístulas e abscessos anais.^{1,3,7} Quando a doença é mais extensa, frequentemente ocorrem manifestações sistémicas como febre, perda de peso, mal-estar e fadiga.^{2,8} Além disso, tanto a DC como a CU podem ter manifestações extraintestinais [Tabela IV].¹⁻³

Quanto ao diagnóstico da DII, este é feito essencialmente com base nos achados da história clínica e do exame físico, de exames laboratoriais e de estudos endoscópicos, histológicos e de imagem [Figura 1] [Tabela V].^{7,9} Não existe um método único e específico que estabeleça o diagnóstico de DII, pelo que nem sempre é um diagnóstico fácil de estabelecer para os clínicos.^{4,9}

Como se trata de uma doença ainda sem cura, é essencial monitorizar a sua atividade e o sucesso terapêutico através de escalas específicas, como por exemplo, o índice *Harvey e Bradshaw* e a *CDAI* na DC e a *Truelove e Witts*, o *SCCAI* e o Índice *de Mayo* na CU [Tabelas VI-X].^{4,6,10-14}

3. Epidemiologia da Doença Inflamatória Intestinal

A incidência e a prevalência da DII têm aumentado mundialmente ao longo dos anos.¹⁵⁻¹⁷ A DII é mais prevalente nos países desenvolvidos e nas classes socioeconómicas mais elevadas, sendo que estas diferenças geográficas podem traduzir diferentes estilos de vida e/ou fatores ambientais.¹⁷⁻¹⁹ Embora a maioria da DII se manifeste pela 1ª vez entre os 15 a 30 anos, pode surgir em qualquer idade desde a primeira infância.^{3,20}

Em Portugal, num estudo realizado em 2010, a prevalência e incidência da DII aumentaram nas últimas décadas e em idades mais precoces.^{21,22} Estima-se uma prevalência de 150 doentes por 100.000 habitantes e uma incidência de cerca de 7000 a 15000 portugueses.^{21,22} Os distritos onde se verificaram maiores prevalências foram Porto e Lisboa, que são regiões mais desenvolvidas, mais ricas e com uma população mais jovem.^{21,22} Portugal foi considerado um país de prevalência intermédia, embora exista a perceção de que novos casos de DII estejam a aumentar significativamente.^{21,22}

A melhoria da terapêutica médica e cirúrgica possibilita uma esperança de vida praticamente normal nos doentes com DII.^{21,22} No entanto, não é de desprezar a maior morbidade associada a esta, uma vez que pode resultar em debilidade física e psicossocial e consequente diminuição da qualidade de vida pelo curso recidivante e inconstante da doença.²³ Além disso, tem também impacto social, uma vez que contribui para o absentismo escolar e profissional e para elevados custos de saúde, quer pelas idas frequentes às consultas, aos serviços de urgência e pelos episódios de internamento, quer pelos custos associados às terapêuticas farmacológicas e cirúrgicas.^{18,23-25}

4. Etiologia e fisiopatologia da Doença Inflamatória Intestinal

A DII ainda não tem a sua etiologia claramente conhecida, sabe-se que é uma doença multifatorial e que a suscetibilidade genética [Tabela XI], defeitos nos mecanismos de defesa do hospedeiro, alterações na microbiota intestinal e fatores ambientais [Figura 2] têm um papel fundamental. A combinação desses fatores causa uma resposta imune inadequada resultando num

comprometimento da função de barreira intestinal, com aumento da permeabilidade intestinal e influxo de células imunes [Figura 3].^{17-20,24} Apesar destes mecanismos possivelmente implicados, nenhum está universalmente presente em todos os doentes, ou seja, a DII surge de uma interação complexa entre estes componentes, mas nenhum deles, isoladamente, detém a capacidade de causar a doença.^{2,20,26}

Na patogénese da DII sabe-se que uma grande variedade de citocinas pró-inflamatórias (TNF α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-23) e anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-11) estão amplamente envolvidas [Figura 4].¹⁹ A produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias vai induzir a expressão de recetores de moléculas de adesão que vão iniciar a migração leucocitária para os locais de inflamação, contribuindo assim para a resposta inflamatória descontrolada característica da DII.^{2,24} É o conhecimento destes diferentes mecanismos promotores de inflamação na DII que permite o desenvolvimento de novos tratamentos, cada vez mais dirigidos e mais eficazes.²⁷

5. Tratamento da Doença Inflamatória Intestinal

O tratamento deve ser clinicamente orientado, adaptado ao doente, ao local, extensão e curso da doença e à resposta clínica.²⁸ Como o curso individual da doença é imprevisível, o acompanhamento clínico deve ser frequente e o tratamento deve ser escalado sempre que houver uma resposta insatisfatória.²⁸

De uma forma generalizada, o tratamento da DII engloba principalmente a terapêutica farmacológica e cirúrgica, incluindo também a terapêutica nutricional.²⁸ Quanto à terapêutica nutricional, apesar de não ter capacidade de alterar o curso natural da doença, tem como objetivo alcançar ou manter o estado nutricional equilibrado do doente, uma vez que a desnutrição pode influenciar negativamente a evolução da doença.^{9,28} Relativamente à cirurgia, é um tratamento invasivo, de última linha e consiste na remoção da porção intestinal afetada, não tendo também impacto na história natural da doença, mas permite ao doente usufruir da melhor qualidade de vida possível.^{9,28} Desta forma, a abordagem farmacológica é a terapêutica com maior relevância, na medida que permite alterar o curso natural da doença. Esta consiste essencialmente, na terapêutica não biológica, como antibióticos, aminossalicilatos, corticóides e imunomoduladores e mais recentemente, na terapêutica biológica [Tabela XII].^{4,7,25}

Na última década tem-se assistido a uma modificação nas estratégias de abordagem e tratamento da DII, devido ao desenvolvimento e refinamento de estratégias terapêuticas mais dirigidas.^{17,23} Verificou-se uma mudança fulcral nos principais objetivos terapêuticos.²⁹ Além da remissão sintomática, atualmente visa-se também uma intervenção precoce para evitar o desenvolvimento de dano intestinal irreversível, alcançar remissão sustentada e controlo da inflamação, de forma a evitar cirurgias e a melhorar a qualidade de vida dos doentes.^{17,30-32}

Inicialmente a abordagem terapêutica da DII seguia exclusivamente os princípios da terapêutica *step up* [Figura 5].^{14,17} No paradigma tradicional, o tratamento inicia-se com fármacos menos eficazes mas menos tóxicos e apenas quando ausência de resposta a estes, estão indicados imunomoduladores ou biológicos.^{14,31,33}

Nos últimos anos, surgiu uma nova abordagem que defende a utilização dos biológicos e dos imunomoduladores como primeira linha terapêutica, denominada de abordagem *top-down* [Figura 5].^{14,33} Nesta nova abordagem, em doentes que apresentem pior prognóstico, em que se prevê um desenvolvimento mais complicado da doença e quando os benefícios de um tratamento inicial mais agressivo ultrapassem os riscos que lhes estão associados, favorece-se a introdução precoce de imunomoduladores e biológicos, a fim de modificar o curso natural da doença e evitar a utilização desnecessária de corticóides.^{4,17}

Vários estudos demonstraram superioridade da abordagem *top-down*, uma vez que permite uma melhor cicatrização da mucosa intestinal, taxas de remissão mais elevadas, indução da remissão mais rápida, manutenção da remissão mais prolongada, menos complicações, menor necessidade de cirurgia e de recorrência pós-cirúrgica e, reduziu também a necessidade do uso de corticóides.¹⁴ No entanto, apesar destas vantagens, esta abordagem sujeita os doentes a possíveis efeitos adversos graves devido à utilização dos biológicos e dos imunomoduladores sendo, portanto, essencial identificar os doentes com uma doença mais agressiva [Tabela XIII], para os quais esta abordagem trará realmente vantagens significativas.^{14,17}

Para além da escolha da melhor abordagem terapêutica para cada doente, é também importante uma monitorização terapêutica apertada.³⁴ Apesar do principal indicador de atividade da doença ser a presença de lesões endoscópicas, devido à natureza invasiva e ao custo dos estudos endoscópicos, é mais frequente o uso de biomarcadores de inflamação como a Proteína C reativa (PCR) e a Calprotectina fecal (CF).^{14,17} A estratégia *treat-to-target* baseia-se em avaliações frequentes destes marcadores de inflamação, de forma a entender quando e como ajustar corretamente a terapêutica [Figura 6].^{14,17,34,34}

5.1 Terapêutica não biológica

A terapêutica não biológica abrange os aminossalicilatos, os corticóides e os imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato).^{4,35} Durante muitos anos foram os únicos fármacos disponíveis e conhecidos no tratamento da DII. No entanto, com o passar do tempo limitações foram surgindo, no que toca à eficácia e aos efeitos laterais destes fármacos, pelo que houve a necessidade de investir em novos tratamentos que permitam alterar o curso da doença e que sejam mais eficazes, surgindo assim a terapêutica biológica.

5.2 Terapêutica biológica

Os biológicos são anticorpos monoclonais que atuam seletivamente em moléculas envolvidas na cascata inflamatória, permitindo um bloqueio imunológico dirigido, evitando assim a imunossupressão generalizada [Figura 7].^{2,32}

O surgimento desta terapêutica teve um forte impacto no tratamento da DII moderada a grave, verificando-se uma tendência crescente do seu uso.^{2,36} A terapêutica continuada com biológicos, apesar de ser cara, apresenta boa relação custo-benefício na remissão sustentada em doentes que apresentem uma resposta inadequada à terapêutica não biológica.³²

Apesar das imensas vantagens associadas aos biológicos, enfrentam-se vários desafios como respostas inadequadas, falhas ao tratamento, produção de anticorpos antifármacos e elevados custos.³² É, por isso, útil a monitorização laboratorial através do doseamento do fármaco e do respetivo anticorpo antifármaco, permitindo garantir a eficácia do tratamento e o seu uso racional.³²

Atualmente estão aprovados para a DII, anti-TNF α (*Infliximab*, *Adalimumab*, *Golimumab*, *Certolizumab pegol*), inibidores de interleucinas (*Ustekinumab*), anti-integrinas (*Vedolizumab*) e um fármaco oral, o *Tofacitinib* (inibidor JAK). Vários biológicos (anti-integrinas, anti-interleucinas e anti-MAdCAM-1) e pequenas moléculas passíveis de serem administradas via oral (*anti-trafficking molecules e blockage of downstream signaling*) estão em desenvolvimento [Tabelas XIV, XV e XVI].^{2,32,37}

5.2.1 Anti-TNF α

O TNF α é uma das principais citocinas pró-inflamatórias implicadas na DII.^{19,32} Os agentes anti-TNF α foram os primeiros biológicos usados no tratamento da DII, desde 1998, mostrando que o bloqueio de apenas uma citocina pode ser suficiente para induzir remissão clínica. Devido à sua elevada eficácia e ampla disponibilidade, revolucionaram drasticamente o algoritmo terapêutico até então conhecido para a DII, sendo uma excelente opção para doentes refratários ou intolerantes à terapêutica não biológica.^{2,26,36}

O Infliximab foi o primeiro biológico aprovado na DII, e ainda é amplamente utilizado.³⁷ Trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico que se liga ao TNF α , impedindo a ligação deste ao seu recetor.³² Apesar da boa taxa de resposta ao Infliximab, 10-30% dos doentes apresentam uma resistência primária ou intrínseca ao fármaco, 23-46% apresentam uma resistência secundária ou adquirida ou têm recaídas após o cessar.^{2,35,37} Nestes casos, pode ser benéfico a utilização de outro biológico anti-TNF α que apresente uma imunogenicidade inferior [Tabela XVII].^{7,38}

Surgiram várias evidências de que a humanização dos anti-TNF α pode levar a uma diminuição da frequência de desenvolvimento de anticorpos anti-fármaco.³⁴ No entanto, como a imunogenicidade está associada à predisposição genética, os doentes que desenvolveram anticorpos contra um determinado anti-TNF α apresentam maior probabilidade de desenvolver anticorpos contra outro biológico da mesma classe.³⁴ Surge assim, a necessidade de desenvolver novas classes de biológicos.

5.2.2 Anti-integrinas

Uma vez que a invasão da mucosa intestinal por leucócitos é também responsável pelo desenvolvimento do processo inflamatório na DII, pensou-se que uma estratégia importante para o tratamento poderia ser bloquear este processo.²³ Surgiram assim novos biológicos, denominados anti-integrinas, que consistem em bloquear a ação de integrinas na superfície de células imunes circulantes e em moléculas de adesão de células endoteliais, inibindo assim as interações entre leucócitos e vasos sanguíneos intestinais e impedindo seletivamente o recrutamento de células inflamatórias para os locais de lesão.²⁶ A aprovação destes novos fármacos, permitiu alargar o espetro terapêutico nos doentes com DII não respondedores a anti-TNF α [Tabela XVIII] [Figura 8].²⁶

5.2.2.1 Natalizumab

Foi o primeiro biológico anti-integrina desenvolvido. É um anticorpo monoclonal humanizado IgG4 que bloqueia as integrinas $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha 4\beta 7$, que participam na resposta imunológica do sistema nervoso central (SNC) e do intestino, respetivamente.^{2,24,32} Demonstrou ser eficaz na indução e manutenção da resposta e remissão clínica em doentes com DC moderada a grave.^{2,24,32} No entanto, como tem ação na integrina específica do cérebro, verificou-se um aumento significativo do risco de Leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML), uma infeção do SNC causada pelo vírus JC, que pode ser incapacitante ou fatal, pelo que a Agência Europeia do Medicamento não autorizou este fármaco a nível europeu.^{2,24,32}

5.2.2.2 Vedolizumab

O VDZ, é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 seletivo para a integrina $\alpha 4\beta 7$, que é específica do intestino.^{26,32} Inibe a adesão de leucócitos ao endotélio, bloqueando a interação entre esta integrina e MAdCAM-1, expressa em vasos sanguíneos e gânglios linfáticos associados ao TGI.^{26,32} Foi aprovado em 2014 nos EUA e na Europa e, desde então é utilizado na prática clínica na DII moderada a grave que não responde aos tratamentos convencionais ou aos anti-TNF α . A sua eficácia e segurança foram demonstradas na CU e na DC.^{33,39} A sua principal vantagem é a ação seletiva no intestino, não afetando outros órgãos, tendo assim menos efeitos adversos, principalmente de PML.^{2,24}

Atualmente, o esquema recomendado para a terapia de indução e manutenção com VDZ é 300 mg intravenoso (IV) às 0, 2 e 6 semanas e posteriormente, a cada 4 ou cada 8 semanas.^{37,39}

No Centro Hospitalar Universitário do Porto, durante o ano de 2020, 35 doentes (32 adultos e 3 crianças em contexto *off label*) estiveram sob tratamento com VDZ, sendo que dos adultos 10 têm DC e 22 CU.

Objetivos

Revisão da literatura sobre o papel do VDZ na DII, de forma a caracterizar o seu mecanismo de ação, indicações de utilização, eficácia na indução e manutenção da remissão clínica, endoscópica e histológica, bem como o seu perfil de segurança.

Metodologia

Esta dissertação baseou-se numa revisão de publicações científicas indexadas, maioritariamente, na base de dados eletrónica PubMed e de outros documentos emitidos por sociedades e entidades científicas. A pesquisa foi realizada maioritariamente entre os meses de Agosto de 2020 a Fevereiro de 2021, incluindo artigos de revisão sistemática e artigos de investigação. A seleção baseou-se nas palavras-chave: DII; DC; CU; tratamento farmacológico da DII; terapêutica biológica; terapêutica anti-integrinas; VDZ; integrina $\alpha 4\beta 7$; monitorização terapêutica; indução e manutenção da remissão clínica e endoscópica, separadamente e em combinação. Dos 351 artigos originais e de revisão, em inglês e em português, publicados entre 2010 e 2020, foram selecionados aqueles que abordavam o tratamento da DII, principalmente estudos com o VDZ. Destes 351, 95 foram excluídos ou por não serem referentes ao VDZ ou por abordarem situações clínicas e populações muito específicas. Dos 256 artigos restantes, foram selecionados aqueles considerados de maior relevância, atualidade e rigor científico, sendo dada especial preferência aos 45 artigos mais recentes, do ano 2020.

Desenvolvimento

1. Eficácia e segurança do Vedolizumab na Colite Ulcerosa

O estudo pioneiro no que toca à segurança, tolerabilidade e eficácia do VDZ no tratamento da DII foi o **estudo GEMINI I** [Tabela XIX]. Este estudo, relatado em 2013 por Feagan *et al*, permitiu avaliar a eficácia do VDZ como terapia de indução e de manutenção em doentes com CU moderada a grave.^{31,33,40,41} Os doentes foram aleatoriamente designados para receber uma dose única de 300 mg de VDZ IV ou placebo.^{31,33} O principal objetivo deste estudo era atingir resposta clínica na semana 6 de tratamento.^{31,33} Nessa semana, verificou-se que 47,1% dos doentes alcançaram resposta clínica no grupo VDZ em comparação com 25,5% no grupo placebo, 16,9% com VDZ atingiram remissão clínica versus 5,4% com placebo e 40,9% com VDZ registaram taxas de cicatrização da mucosa em comparação com 24,8% com placebo.^{26,33,37} Estes dados permitiram estabelecer a eficácia do VDZ como terapia de indução na CU, dada a superioridade estatisticamente significativa em relação ao placebo, no que toca à resposta, remissão clínica e endoscópica.

Relativamente à manutenção, os respondedores ao VDZ na semana 6 foram novamente randomizados para receber VDZ a cada 4 (Q4W), cada 8 semanas (Q8W) ou placebo, com o objetivo de avaliar a remissão clínica na semana 52.^{26,37} Nessa semana, as taxas de remissão clínica foram 41,8% nos que receberam VDZ Q8W, 44,8% se VDZ Q4W e 15,9% nos que receberam placebo.^{26,37} Quanto às taxas de cicatrização da mucosa, estas foram de 52% se VDZ Q8W, 56% se VDZ Q4W e 20% se placebo.^{26,37} Assim, o VDZ demonstrou também ser eficaz como terapia de manutenção, quer com esquema Q8W quer Q4W, ainda que com ligeira superioridade com esquema Q4W.

Estratificando os doentes de acordo com a sua exposição aos anti-TNF α , tanto os anti-TNF α naive como os previamente expostos a estes, nas semanas 6 e 52, apresentaram maiores taxas de remissão clínica e endoscópica com VDZ em relação ao placebo, apesar de taxas absolutas superiores na população anti-TNF α naive [Tabela XIX].^{26,37} Conclui-se assim, que o VDZ é eficaz na CU, quer na indução como na manutenção, independentemente da exposição prévia aos anti-TNF α .

No estudo GEMINI I, foi possível avaliar também a segurança do VDZ. Relativamente aos possíveis eventos adversos comuns, foram relatados cefaleias, artralrias, nasofaringite, gripe, náuseas, tosse, anemia, dor abdominal e fadiga [Tabela XX].^{26,37} Os eventos adversos graves incluíram essencialmente a exacerbação da colite e reação à infusão com angioedema, mas sem qualquer relato de PML.^{26,37} Desta forma, verificou-se que o VDZ é um fármaco seguro, na medida que não evidenciou aumentar o risco de infeções graves nem de malignidade.

Após os dados do estudo GEMINI I, pela necessidade de avaliar a eficácia do VDZ como terapia de manutenção num período mais prolongado, além das 52 semanas, desenvolveu-se o estudo **GEMINI OLE**. Este estudo integrou cerca de 40,9% doentes, respondedores à terapia de indução e de manutenção no GEMINI I e que receberam 248 semanas de tratamento com VDZ. Destes 98% alcançaram resposta clínica e 90% remissão clínica.⁴⁰ Verificaram-se também melhorias na qualidade de vida relacionada à saúde e, eventos adversos foram relatados em 137 pacientes, dos quais apenas 17 descontinuaram o tratamento.⁴⁰ Mais uma vez, foi demonstrada a eficácia e segurança do VDZ como terapia de manutenção durante um período de tempo alargado, bem como o seu impacto na qualidade de vida dos doentes.

A revisão sistemática **Cochrane**, comprovou também a superioridade do VDZ em relação ao placebo, na resposta clínica e na remissão clínica e endoscópica, quer na indução como na manutenção, na CU.⁴⁰

Apesar dos bons resultados obtidos nestes ensaios, estes não foram representativos da população real com DII, uma vez que uma grande proporção dos doentes não cumpre os critérios de inclusão e exclusão predefinidos nestes estudos. Portanto, foram necessários dados mais robustos da eficácia e segurança do VDZ na CU, na população “real”.³⁹

Um exemplo desses estudos é o **estudo GETAID**, que avaliou essencialmente a resposta ao VDZ em doentes com CU e com resposta inadequada ou perda de resposta ao tratamento convencional ou a anti-TNF α .^{26,40} Neste estudo, apesar de demonstrada a eficácia do VDZ, independentemente da exposição prévia a anti-TNF α , foi possível verificar que esta está associada a uma redução da probabilidade de alcançar remissão clínica e endoscópica [Figura 9].^{26,40} Também num estudo multicêntrico, se verificou que pacientes previamente expostos a anti-TNF α tinham quase duas vezes maior probabilidade de perda de resposta ao VDZ em comparação com pacientes anti-TNF α naive [Figura 9].³¹ Além disso, a segurança do VDZ foi novamente demonstrada, dado que não se verificou aumento significativo de infeções oportunistas ou malignidade com VDZ em comparação com placebo.⁴²

Nos vários estudos realizados ao longo dos últimos anos, os resultados foram concordantes com os do estudo GEMINI I. O VDZ demonstrou consistentemente ser uma opção de tratamento eficaz e segura na indução e na manutenção da remissão da CU, independentemente da exposição prévia a outros tratamentos, ainda que com superioridade nos naive para biológicos.

2. Eficácia e segurança do Vedolizumab na Doença de Crohn

Após os resultados promissores obtidos no estudo GEMINI I, houve necessidade de avaliar também a eficácia, tolerabilidade e segurança do VDZ na DC. Desenvolveu-se assim o **estudo GEMINI II** [Tabela XXI], que incluiu doentes com DC moderada a grave ativa, com evidência de inflamação (PCR>2,87mg/L, CF >250µg/g e evidência de lesões endoscópicas), com objetivo de avaliar a capacidade de indução e manutenção do VDZ.^{26,40} Os principais objetivos deste estudo foram a obtenção de remissão clínica (CDAI ≤150 pontos) e uma resposta CDAI-100 (redução ≥100 pontos no CDAI) na semana 6 de tratamento.^{26,37,40} Nessa semana, as taxas de remissão clínica foram significativamente superiores com VDZ (14,5%) versus placebo (6,8%).^{26,37,40} Já a resposta clínica CDAI-100 não atingiu significância estatística (31,4% VDZ versus 25,7% placebo).^{26,37,40}

Quanto à manutenção, os respondedores ao VDZ na semana 6, foram re-randomizados para manutenção com VDZ a cada 4 ou 8 semanas ou placebo.^{26,37,40} O objetivo era observar remissão clínica na semana 52.^{26,37,40} Nessa semana, as taxas de remissão clínica foram de 39,0% nos que receberam VDZ Q8W, 36% nos VDZ Q4W e 22% no placebo.^{26,37,40} Também na semana 52, 41,2% do grupo que recebeu VDZ Q8W tiveram encerramento de fístula perianal, em comparação com 22,7% do grupo que recebeu VDZ Q4W e 11,1% no grupo placebo.^{26,37,40} Neste estudo verificou-se que, apesar do VDZ demonstrar superioridade comparativamente ao placebo nas taxas de remissão clínica, quer como terapia de indução como de manutenção, foi necessário um maior período de tempo para se verificar resposta clínica significativa. Além disso, o VDZ Q8W demonstrou ser eficaz na cicatrização de fístulas perianais, manifestações relativamente frequentes e com grande interferência na qualidade de vida dos doentes, ainda que mais estudos sejam necessários neste âmbito.

De forma a melhor compreender a eficácia do VDZ na DC, estratificados pela sua exposição prévia a anti-TNFα, realizou-se o **estudo GEMINI III** [Tabela XXII]. Este estudo incluiu 416 pacientes com DC moderada a grave ativa, sendo que 76% tinham recebido anteriormente terapia anti-TNFα, mas com intolerância ou falha de resposta.^{26,40} Dos pacientes com falha prévia aos anti-TNFα, 15,2% tratados com VDZ e 12,1% com placebo alcançaram remissão clínica, na semana 6. ^{26,40} Em pacientes anti-TNFα naive, o VDZ foi também mais eficaz do que o placebo na indução da remissão clínica (35,3% VDZ versus 16,0% placebo).^{26,40} Quanto aos efeitos adversos, foram comparáveis entre VDZ e o placebo (56% versus 60%).^{35,40} Desta forma, foi demonstrada a superioridade do VDZ comparativamente ao placebo na indução da remissão clínica na DC, quer em anti-TNFα naive quer em doentes previamente expostos a estes, ainda que significativamente superior em anti-TNFα naive. Comprovou-se também que o VDZ é um fármaco seguro, com poucos efeitos adversos.

Seguiu-se uma análise conjunta do **GEMINI II e GEMINI III** [Tabela XXIII], que incluiu 516 doentes anti-TNF α naive e 960 previamente expostos a estes.^{26,40} As taxas de remissão clínica, nas semanas 6 e 10, foram superiores nos anti-TNF α naive tratados com VDZ em comparação com o placebo. No entanto, em doentes já expostos a anti-TNF α , apenas na semana 10, a remissão clínica alcançou significância.^{26,40} Na semana 52, foram observadas taxas superiores de remissão clínica em doentes anti-TNF α naive em comparação com o placebo (48,9% versus 26,8%), bem como nos com falha prévia aos anti-TNF α versus placebo (27,7% versus 12,8%).^{26,40} Desta forma, apesar do VDZ demonstrar ser eficaz nos dois grupos, prevê-se que a falha prévia a anti-TNF α esteja associado a maior refratariedade à terapia de indução com VDZ na DC, possivelmente exigindo um período de tratamento relativamente mais longo para demonstrar benefício.^{31,37,41,41,41,42} Ainda assim, os respondedores ao VDZ têm benefício de tratamento, independentemente da exposição prévia a anti-TNF α .^{31,37,41,41,41,42}

O **estudo GEMINI OLE**, tal como na CU, também acompanhou os doentes com DC que responderam ao tratamento com VDZ nos ensaios GEMINI II e III, que completaram pelo menos 248 semanas de tratamento, de forma a avaliar a resposta ao VDZ como manutenção prolongada.⁴⁰ Destes, 95% e 89% dos pacientes mantiveram resposta e remissão clínica, respetivamente. Relativamente aos efeitos adversos, foram relatados em 134 pacientes, mas apenas 15 interromperam o tratamento.⁴⁰ Foi demonstrada a eficácia e segurança do VDZ, na DC, como terapia de manutenção prolongada, bem como os seus reduzidos efeitos laterais.

Também na revisão sistemática da **Cochrane**, se comprovou que para a indução e manutenção da remissão da DC, o VDZ foi superior ao placebo.⁴⁰

Estudos com uma população mais “real” foram necessários dado que, fornecem maiores *insights* sobre a eficácia do tratamento com VDZ na DC, de uma forma heterogénea e mais representativa da complexidade da população.⁴³

No **estudo LOVE-CD** foi relatada a capacidade do VDZ em induzir remissão endoscópica [Tabela XXIV].⁴⁰ A remissão endoscópica foi alcançado por 33% e 36% nas semanas 26 e 52, respetivamente.⁴⁰ Concentrações séricas de VDZ>10 μ g/mL na semana 22 foram associadas à remissão endoscópica na semana 26.⁴⁰ Este estudo, para além de reforçar a eficácia do VDZ em induzir e manter remissão endoscópica, levantou uma possível relação entre as concentrações de VDZ e conseqüente taxa de remissão endoscópica futura. Permitiu ainda identificar possíveis fatores preditores de má resposta ao VDZ, tais como indivíduos com exposição anterior a anti-TNF α , história de tabagismo, doença perianal ativa, PCR elevada, cirurgia anterior, falta de resposta clínica

na semana 6 de tratamento com VDZ, uso de corticóides na indução e atividade da doença grave e extensa.^{37,40,42}

O estudo **VERSIFY** [Tabela XXV], além da remissão clínica e endoscópica, avaliou também a taxa de remissão radiológica e histológica em 101 pacientes com DC moderada a grave que receberam terapia com VDZ.^{37,40,42} A remissão endoscópica (pontuação SES-CD ≤ 4 [Tabela XXVI]), foi alcançada por 11,9% dos doentes, na semana 26 e por 17,9% na semana 52.^{6,37,40,42} Verificou-se que proporções mais elevadas de doentes anti-TNF α naive alcançaram remissão endoscópica do que doentes com falha prévia a estes, concordante com os resultados previamente descritos.^{37,40,42} Também uma maior proporção de doentes com DC moderada (score SES-CD 7-15) alcançaram remissão endoscópica do que pacientes com DC grave (SES-CD > 15).^{37,40,42} A remissão radiológica foi detetada por Ressonância magnética em 21,9% dos pacientes na semana 26 e em 38,1% na semana 52.^{37,40,42} Quanto à remissão histológica, na semana 52, 20,5% tiveram uma resposta histológica no cólon e 34,3% tiveram uma resposta histológica no íleo.⁴⁰ Com este estudo, conclui-se que existe maior probabilidade de atingir remissão endoscópica em doentes anti-TNF α naive e com uma doença de menor gravidade. Quanto à remissão histológica com VDZ, esta aparentemente demonstrou ser superior no íleo em relação ao cólon.

Também na DC, nos vários estudos realizados ao longo dos últimos anos, os resultados foram concordantes com os dos estudos GEMINI II e III. O VDZ demonstrou consistentemente ser uma opção de tratamento eficaz e segura na indução e na manutenção da remissão da DII. No entanto, com piores resultados comparativamente aos da CU, na medida em que se verificou uma maior demora em se verificar resposta e remissão clínica na população previamente exposta a anti-TNF α , podendo traduzir alguma refratariedade ao VDZ neste grupo de doentes.

3. Comparação da eficácia do Vedolizumab entre a Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa

Os estudos referidos previamente permitiram avaliar e comprovar a eficácia do VDZ na DC e na CU separadamente, no entanto, tornou-se necessário comparar a resposta ao VDZ entre estas duas entidades clínicas.

Comparando o estudo GEMINI I para a CU e os estudos GEMINI II e III para a DC, foi possível verificar uma maior diferença entre as taxas de eficácia do VDZ comparativamente ao placebo na CU, ou seja, houve superioridade do tratamento com VDZ na indução da resposta clínica e na indução e manutenção da remissão clínica na Colite Ulcerosa.

A revisão sistemática **Engel et al.** [Tabela XXVII] incluiu 994 participantes com DC e 571 com CU, a realizar VDZ.⁴⁰ Relativamente à resposta clínica, verificou-se que na semana 6 as taxas foram relativamente superiores na DC (56% vs 43% CU), no entanto, na semana 52, estas eram comparáveis (45% DC vs 48% CU).⁴⁰ Já relativamente às taxas de remissão clínica, na semana 6 foram comparáveis (22% DC vs 25% CU) e na semana 52, foram relativamente superiores na CU (39% vs 32%).⁴⁰ No entanto, dado que as diferenças foram pouco significativas nas taxas de resposta e remissão clínica entre a DC e a CU, não foi possível inferir a superioridade do VDZ em nenhuma delas.⁴⁰

O estudo **VICTORY** [Tabela XXVIII], avaliou 321 pacientes com CU e 212 com DC, tratados com VDZ, sendo que 71% teve falha de resposta a anti-TNF α .²⁶ Neste estudo, tendo em conta as taxas de resposta clínica na semana 26 (54% CU vs 18% DC) e na semana 52 (75% CU vs 35% DC) foi evidente a superioridade do VDZ na CU comparativamente à DC.²⁶

Na revisão sistemática **Kopylov et al.** [Tabela XXIX] foram incluídos 184 participantes com DII anti-TNF α naive (50 DC e 134 CU), a realizar VDZ.⁴⁰ Relativamente à remissão clínica, na semana 14, as taxas foram superiores na DC (64% vs 40% CU), mas na semana 52 eram sobreponíveis (69% vs 67%).⁴⁰ Na resposta clínica, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas.⁴⁰ Pode deduzir-se que na DC, o VDZ é capaz de induzir remissão clínica mais rapidamente, mas depois acaba por estacionar, enquanto na CU apresenta um maior tempo de latência até atingir a sua capacidade máxima para induzir remissão, verificando-se taxas de remissão crescentes ao longo do tempo.⁴⁰

Mais recentemente, em 2018, **Schreiber et al.** [Tabela XXX], relataram uma revisão sistemática que avaliou a eficácia e segurança do VDZ em pacientes com DII.^{33,40} Na CU, as taxas de remissão clínica foram 24% na semana 6, 32% na semana 14, 39% na semana 26, aumentando para 46% na semana 52.^{33,40} Estes dados, demonstram novamente a associação entre o aumento gradual das taxas de remissão clínica e a duração do tratamento, suportando os achados descritos no estudo anterior. Já as taxas de resposta clínica foram de 56% na semana 14 e 52% na semana 52, não havendo diferença significativa.^{33,40} Na DC, contrariamente ao que se verificou na CU, não houve diferença significativa nas taxas de remissão clínica ao longo do tempo, bem como nas taxas de resposta clínica.^{33,40} O tempo de latência até o VDZ atingir o seu efeito máximo na indução da remissão clínica na CU deve ser melhor estudado, para compreender quais os doentes que apresentam maior benefício em iniciar VDZ como terapia de indução. Também neste estudo, dentro dos pacientes naive para tratamento biológico, a remissão clínica foi alcançada em 51% dos pacientes na semana 14 e 61% dos pacientes na semana 52, reforçando novamente a superioridade do VDZ em doentes biológicos naive.^{33,40}

4. Comparação do Vedolizumab com anti-TNF α

Após comprovada a eficácia e segurança do VDZ no tratamento da DII, surgiu a necessidade de comparar a resposta ao VDZ com a resposta aos anti-TNF α , uma vez que estes são dos fármacos com maior relevância e espaço na DII.

O **estudo EVOLVE** [Tabela XXXI] avaliou retrospectivamente a segurança e eficácia do VDZ na CU, em comparação com anti-TNF α , em 527 doentes naive para biológicos.⁴⁰ Na semana 104, com VDZ, as taxas de resposta clínica foram 91%, remissão clínica de 79% e cicatrização da mucosa de 92%.⁴⁰ Em contrapartida, nos anti-TNF α , as taxas de resposta clínica foram 86%, remissão clínica 66% e cicatrização da mucosa 84%.⁴⁰ Quanto à persistência do tratamento, esta foi superior com VDZ (75% versus 54%) e o escalonamento da dose foi mais comum no grupo anti-TNF α (31% versus 25%).⁴⁰ Neste estudo, foi demonstrada superioridade do VDZ comparativamente aos anti-TNF α , em doentes com CU naive para biológicos.

O **estudo EVOLVE** [Tabela XXXII] avaliou também a eficácia e segurança do VDZ em comparação com agentes anti-TNF α , em 419 doentes com DC naives para tratamento biológico.⁴⁰ Na semana 104, as taxas de resposta clínica (74,5% vs 73,4%), remissão clínica (69,7% vs 66,4%), cicatrização da mucosa (100% vs 90,1%) foram semelhantes nos dois grupos (VDZ vs anti-TNF α).⁴⁰ A persistência do tratamento foi significativamente maior às 52 semanas para pacientes com VDZ (86% vs 76%), mas não diferiram às 104 semanas (71% vs 71%).⁴⁰ Desta forma, o VDZ demonstrou ser igualmente eficaz aos anti-TNF α como terapêutica para a DC.

Apesar dos resultados previamente descritos serem promissores para o VDZ, é de lembrar que este estudo apresenta como limitação o facto da comparação ser feita com os anti-TNF α na sua generalidade, pelo que os resultados são algo vagos, logo a sua extrapolação para a prática clínica deve ser cautelosa.

Na sequência da necessidade de comparação do VDZ com anti-TNF α , realizou-se o **ensaio VARSITY** [Tabela XXXIII] que comparou o VDZ IV com o Adalimumab subcutâneo (SC) em 769 doentes com CU.²⁶ A partir da semana 6 de tratamento, as taxas de resposta clínica foram sempre significativamente superiores com VDZ do que com Adalimumab [Figura 10].²⁶ Na semana 52, a remissão clínica ocorreu numa maior % de doentes que receberam VDZ do que naqueles que receberam adalimumab (31,3% versus 22,5%) [Figura 11], assim como a cicatrização endoscópica (39,7% versus 27,7%) [Figura 12].²⁶ Já a % de doentes com remissão livre de corticoides foi superior no grupo adalimumab do que no grupo VDZ (21,8% vs 12,6%), mas mais eventos adversos foram relatados no grupo adalimumab.²⁶ Em conclusão, também neste estudo foi demonstrada uma superioridade do tratamento com VDZ em comparação com Adalimumab SC, na CU. De ressaltar

as diferentes vias de administração e, que os resultados deste estudo não podem ser extrapolados para os outros anti-TNF α .^{37,40,44}

Relativamente à comparação do VDZ com o Infliximab, um dos anti-TNF α mais utilizados na prática clínica, revisões sistemáticas recentes relataram que o VDZ e o Infliximab são ambos fármacos eficazes na indução e manutenção da remissão da DII em pacientes naive para biológicos [Tabela XVI].⁴ Apesar do VDZ ter sido associado a menor risco de eventos adversos graves, verificou-se a necessidade de um período mais longo para induzir remissão, em comparação com o Infliximab, logo considera-se que o VDZ não será a escolha ideal em pacientes com DII grave, mas sim numa população específica de doentes, como idosos, pessoas com mais comorbilidades, com maior risco de infeções e com histórico de malignidade.⁴

Além dos estudos previamente enumerados, esta temática deve ser alvo de mais estudos, mais esclarecedores e com menos limitações, de forma a melhor orientar a terapêutica nos doentes com DII, para ser o mais personalizada e adequada possível.

5. Preditores de resposta ao Vedolizumab

Apesar de comprovada a eficácia do VDZ no tratamento da DII, estudos revelaram que apenas 40% dos pacientes alcançam remissão clínica.⁴⁵ Posto isto, há necessidade de identificar fatores preditivos de resposta, a fim de identificar os pacientes que tendem ou não a responder e otimizar a estratégia terapêutica.^{23,41}

Recentes dados de ensaios clínicos elucidaram alguns preditores associados a maiores taxas de resposta clínica e remissão clínica e endoscópica, como por exemplo, uma doença menos grave (score de CDAI 330 e score de Mayo <9), ausência de exposição biológica anterior e uma resposta precoce ao VDZ.^{27,41}

Os estudos GEMINI I e II demonstraram que valores basais elevados de marcadores inflamatórios (PCR e CF) foram associados a taxas mais baixas de resposta e remissão clínica da DII, com uso de VDZ.³⁹ No tratamento com VDZ, verificou-se uma redução mais acentuada dos níveis de CF na CU comparativamente com a DC [Figuras 13].³⁹ *Stallmach et al.* demonstrou que uma redução precoce na PCR ou na CF foi associado a maiores taxas de remissão clínica em 54 semanas.³⁹

Com base em dados populacionais, tanto uma concentração baixa de albumina como um índice de massa corporal (IMC) muito elevado foram identificados como preditores de clearance de VDZ acelerada, ou seja, níveis mais baixos de fármaco e piores resultados.⁴⁰

Uma análise dos ensaios GEMINI demonstrou que na indução, níveis mínimos de VDZ <17µg/mL na CU e <16µg/mL na DC foram associados a taxas de remissão semelhantes às do placebo, sendo assim níveis alvo de 37,1µg/mL na semana 6, 18,4µg/mL na semana 14 e 12,7µg/mL durante a manutenção foram sugeridas.⁴⁰ Em Dreesen *et al*, Yacoub *et al* e Williet *et al*, também foram comparados os níveis de VDZ e a probabilidade de atingir eficácia clínica.^{31,33,46} Apesar destes diferentes estudos contribuírem com conclusões semelhantes, ou seja, quanto maior os níveis de VDZ na indução, maior probabilidade de remissão no futuro, os *cut-offs* dos valores de VDZ que predizem uma má resposta clínica ainda não foram oficialmente determinados.

No intestino saudável, as células T que expressam $\alpha 4\beta 7$ acumulam-se preferencialmente no cólon esquerdo, levantando a possibilidade de que a localização das lesões ativas possa influenciar a resposta ao VDZ.²⁷ Na verdade, na DC a localização não demonstrou influenciar a remissão clínica.²⁷ Já na CU, os respondedores apresentaram mais frequentemente uma colite distal (62%) em comparação com os que não responderam (19%), mostrando que esta pode estar associada a uma maior probabilidade de remissão clínica, enquanto a colite extensa foi inversamente associada à indução da remissão.²⁷

De uma forma resumida, com estes estudos foi possível estabelecer alguns preditores de má resposta ao tratamento com VDZ mesmo antes de iniciar o tratamento, como por exemplo, uma doença mais grave, a localização da doença, exposição prévia a biológicos, hipoalbuminemia, elevado IMC e marcadores de inflamação basais muito elevados. Por outro lado, é também possível avaliar, após o início do tratamento com VDZ, alguns preditores de resposta a longo prazo, como por exemplo, uma resposta precoce ao VDZ, uma redução precoce e significativa dos marcadores de inflamação e níveis séricos de VDZ elevados.

6. Tratamento de manutenção prolongado com Vedolizumab

A terapia de manutenção a longo prazo é uma parte fulcral no controlo da DII, uma vez que é uma condição crónica que normalmente requer terapia vitalícia.

Num estudo que avaliou a segurança e eficácia do VDZ após 1 ano de tratamento, as taxas de resposta e remissão clínica na CU permaneceram estáveis além do primeiro ano, enquanto na

DC diminuíram significativamente com o tempo.⁴³ Quanto à probabilidade de continuação do tratamento com VDZ, na DC diminuiu de 54% para 38%, entre o primeiro e o segundo ano de tratamento, no entanto, esta probabilidade permaneceu bastante estável na CU (61% a 51%) [Figura 14].⁴³ Estes dados permitiram concluir que, o VDZ como terapia de manutenção a longo prazo, é significativamente superior na CU comparativamente à DC.⁴³ O VDZ mantém a sua eficácia na CU, mas o mesmo já não se observa no tratamento prolongado na DC, em que se verificou um decréscimo significativo nas taxas de resposta e remissão clínica e, conseqüentemente maior abandono da terapia.

7. Vedolizumab e monitorização terapêutica

Uma identificação precoce dos pacientes que potencialmente não respondem ou perdem a resposta ao VDZ é um desafio, aumentando a importância de estabelecer biomarcadores que ajudem a prever a resposta terapêutica.^{17,23,47,48} Apesar do papel da monitorização ser pouco claro no VDZ, Papamichael *et al* apoia que esta deve ser realizada essencialmente em não respondedores no final da indução e quando há perda secundária de resposta.^{31,49}

O biomarcador mais usado na prática clínica é a CF.¹⁴ Níveis de CF e a resposta endoscópica foram significativamente correlacionados, tanto na CU como na DC. Na semana 16, níveis de CF <200µg/g preveem resposta endoscópica, o contrário se observa se CF > 450 µg/g em que esta é improvável. Similarmente, na semana 52, níveis de CF <200µg/g preveem uma resposta endoscópica sustentada e CF >4500µg/g prediz uma perda de resposta [Figura 15].³⁸ No entanto, este biomarcador é inespecífico pelo que se torna necessário a pesquisa de novos marcadores de resposta terapêutica.⁴⁵

Battat *et al.* descreveram novos biomarcadores relacionados com a resposta ao VDZ, como a integrina $\alpha 4\beta 7$ e o MAdCAM-1, molécula de adesão inibida pelo VDZ [Figura 16].³³ Durante o tratamento, um MAdCAM-1 baixo e uma $\alpha 4\beta 7$ elevada, foram associados a obtenção de remissão clínica [Figura 17].⁴⁸ Estes resultados são promissores e sugerem que estes biomarcadores possam ser incorporados em estudos futuros para melhorar a resposta ao VDZ.^{23,47,48}

Uma análise dos níveis de citocinas em doentes com DII demonstrou ser útil para prever a resposta farmacológica ao VDZ, uma vez que estas estão envolvidas na fisiopatologia da DII.⁴⁵ As mais relevantes e estudadas como possíveis biomarcadores foram a IL -6 e IL-8 (citocinas pró-inflamatórias).⁴⁵ A associação entre os valores séricos de IL-8 e a redução de IL-6 e de IL-8, nas primeiras 10 semanas de tratamento, demonstrou relação com a resposta clínica aos doze meses

em pacientes com CU, mas não na DC [Figuras 18 e 19].⁴⁵ De forma consistente, uma diminuição >0,4pg/mL de IL-6 e >2,6pg/mL de IL-8 e valor sérico de IL-8>8,6pg/ml nas primeiras 10 semanas de tratamento, preveem níveis de CF <250 mg/kg em doze meses, em pacientes com CU. Embora a avaliação endoscópica seja atualmente reconhecida como o melhor resultado terapêutico, a CF<250mg/kg é comumente considerada como um marcador de remissão endoscópica. Em conclusão, em pacientes com CU tratados com VDZ, a avaliação dos níveis séricos de IL-6 e IL-8, no início e após 10 semanas de tratamento, podem permitir a previsão da resposta clínica e endoscópica aos 12 meses de terapia.⁴⁵ Já na DC, são ainda necessários mais estudos, dada a falta de evidência demonstrada neste estudo.

8. Falha ou perda de resposta ao Vedolizumab

No GEMINI I, a imunogenicidade do VDZ foi baixa, apenas 3,7% dos pacientes tiveram anticorpos anti-VDZ e só 1% permaneceram positivos ao longo do tratamento.⁴⁰ Anticorpos anti-VDZ geralmente aparecem após a primeira infusão, mas são transitórios e não se correlacionam com os resultados clínicos.⁴⁹ Desta forma, conclui-se que a falha ou perda de resposta ao VDZ não se deve à presença de anticorpos anti-fármaco, como acontece nos anti-TNF α . Isto pode explicar o facto da adição de um imunomodulador não melhorar os níveis de VDZ nem restaurar a resposta terapêutica.³³

Em pacientes com uma resposta primária ao VDZ e perda de resposta secundária, uma intensificação da dose padrão de 8 semanas para 4 semanas demonstrou ser capaz de restaurar a resposta clínica em 50% dos pacientes.^{40,47,49} Nos ensaios GEMINI, todas as doses de VDZ atingiram saturação do recetor $\alpha 4\beta 7$ em >95%. Se a saturação do recetor fosse o único mecanismo de ação do VDZ, era improvável que o aumento da dose resultasse em benefício clínico.^{40,49} Dados recentes sugerem que o mecanismo de ação do VDZ é menos dependente da inibição de células T e mais relacionado com mudanças no sistema imune inato da mucosa, portanto, aqueles com baixas concentrações podem beneficiar de um aumento da dose por meio de outros mecanismos que não a saturação do recetor $\alpha 4\beta 7$.⁴⁷

Apesar destes dados, ainda são poucas conhecidas as potenciais causas que levam à falha de resposta/resistência primária ao VDZ, bem como à perda de resposta/resistência secundária ao VDZ. Apenas se sabe que é pouco provável que se deva a anticorpos anti-fármacos e quando perda de resposta há benefício em aumentar a frequência de dosagem, no entanto, é uma temática que ainda necessita de mais estudos.

9. Descalonamento de Vedolizumab

No **estudo XAP** [Figura 20], uma dosagem Q8W foi iniciada nos doentes que experimentaram benefício clínico no GEMINI LTS [Figura 21], ou seja, os pacientes receberam VDZ Q4W no GEMINI LTS e, em seguida, a dosagem foi reduzida para Q8W no momento da inclusão no estudo XAP.^{8,25,25,26} Este estudo pretendeu avaliar a eficácia clínica e segurança do VDZ em pacientes cuja frequência de dosagem foi reduzida de Q4W para Q8W. Conforme esperado, quando reduzida a frequência de dosagem, houve uma diminuição correspondente nos níveis mínimos de VDZ sérico, mais marcada na DC [Figura 22].⁸ Apesar disso, as taxas de remissão clínica foram mantidas ao longo de 56 semanas.^{8,25,25,26} Apenas uma minoria de pacientes (5,6% com DC e 2,5% com CU) necessitou um novo escalonamento para a frequência de dosagem Q4W dentro de 56 semanas.^{8,25,25,26} Destes, aproximadamente metade recuperou a resposta clínica.^{8,25,25,26} O reescalonamento da dosagem não pareceu estar associado à imunogenicidade.⁸

Os dados deste estudo, suportam a redução da frequência de dosagem de VDZ como uma estratégia de tratamento a longo prazo segura e clinicamente relevante, em pacientes com DII bem controlada, uma vez que apenas uma minoria necessitou de novo escalonamento e, quando necessário, uma elevada percentagem recuperou a resposta clínica sem consequente aumento da imunogenicidade.¹⁴ No entanto, de ressaltar que existiu uma maior redução dos níveis séricos de VDZ aquando da redução da frequência de dosagem e, um maior número de doentes necessitou de novo escalonamento na DC quando comparados com doentes com CU, ou seja, o descalonamento terapêutico deve ser mais cauteloso na DC.

10. Descontinuação de Vedolizumab

Pouco se sabe sobre a duração ideal da terapia com um biológico na DII antes que a descontinuação possa ser considerada. Quando os pacientes alcançam uma remissão clínica estável sem corticóides, pode pensar-se descontinuar o tratamento, mas não existem recomendações claras.³⁰ Por um lado, a cessação dos biológicos deve ser considerada devido a questões de segurança, ao custo económico e ao desejo dos doentes. Por outro lado, as preocupações sobre a descontinuação recaem sobre o risco de recidiva, comprometimento da eficácia anterior e eventos adversos no retratamento.³⁰

Após a interrupção do VDZ em pacientes que alcançaram remissão clínica sem uso de corticóides, observou-se recidiva clínica em 64% dos doentes após 18 meses.³⁰ A recidiva clínica foi ainda superior quando a descontinuação ocorreu em pacientes com PCR > 5mg/L [Figura 23].^{30,30,35}

Já os doentes com cicatrização da mucosa, tiveram menor probabilidade de recidiva após a suspensão do VDZ.^{30,30,35} 24 dos 61 pacientes que apresentaram recidiva clínica foram tratados novamente com VDZ, atingindo remissão clínica sem corticoides em 71%, em 14 semanas.³⁰ Uma elevada proporção de pacientes (60,7%) não foi tratada novamente com VDZ após a recidiva, alguns foram encaminhados para cirurgia por causa de complicações intestinais no momento da recaída, e sete decidiram permanecer com corticoides.³⁰

Com os dados obtidos neste estudo, a elevada percentagem de recidivas clínicas após interrupção de VDZ, bem como o elevado número de doentes que necessitou de cirurgia ou de uso de corticóides no decorrer destas recidivas, apesar da boa taxa de resposta nos poucos que retomaram VDZ, concluiu-se que até à data, o benefício de descontinuar VDZ ainda não se considera significativo e bem conhecido.

11. Eficácia e segurança de Vedolizumab na gravidez

A DII afeta frequentemente mulheres em idade fértil, no entanto, a gravidez é tipicamente um critério de exclusão na maioria dos estudos clínicos com VDZ, pelo que há uma lacuna do conhecimento sobre o VDZ em grávidas.^{37,51,52}

Estudos mostraram que a remissão da DII antes da concepção e durante toda a gravidez é crucial para uma boa evolução desta.⁵¹ Apesar da maioria dos fármacos para a DII serem seguros na gravidez, muitas vezes, as doentes descontinuam o tratamento antes ou durante a gravidez, com receio dos efeitos adversos que estes possam ter.³⁷ Um estudo revelou que apenas 60-75% das mulheres grávidas cumpriram com seu plano de tratamento recomendado [Figura 24].^{51,53} Portanto, evidências sobre o uso adequado e segurança dos biológicos na gravidez são cruciais, uma vez que a suspensão dessas terapias pode resultar em desfechos desfavoráveis, incluindo exacerbações da doença e perda de resposta ao tratamento, bem como complicações na gravidez, como um risco aumentado de aborto precoce, baixo peso ao nascimento, parto prematuro e efeitos prejudiciais no desenvolvimento fetal.^{51,52}

Uma revisão sistemática que incluiu cerca de 7.000 mulheres grávidas com DII, demonstrou que a prevalência de resultados adversos com tratamento biológico não se mostrou superior aos da população geral.³¹

Num total de 213 grávidas expostas ao VDZ, verificaram-se 167 nascimentos, 1 nado-morto, 35 abortos espontâneos e 10 interrupções eletivas.⁵² Além disso, durante a gravidez, as principais complicações observadas foram pré-eclâmpsia em 7 grávidas e rutura prematura de membranas

em 3.⁵² Quanto aos nascimentos, verificaram-se 30 partos prematuros, 9 casos de baixo peso ao nascimento, 5 casos de infeções e 6 casos de anomalias congénitas.⁵² Estes resultados mostraram-se concordantes com os esperados na população de grávidas com DII, não sugerindo preocupações relativamente à segurança do VDZ na gravidez. [Tabela XXXIV].^{31,40, 52,54}

O VDZ pode ser detetado no leite materno, no entanto, em medições seriadas após uma infusão, os níveis de VDZ não ultrapassaram 480ng/mL, aproximadamente 1/100 dos níveis séricos.³¹ Assim, conclui-se que as concentrações de VDZ no leite materno são mínimas e, portanto, é improvável que resulte em problemas sistémicos ou imunossupressão do lactente.³¹

Claramente, mais informações são necessárias sobre a segurança do VDZ na gravidez, contudo, dado o mecanismo de ação e a limitada imunossupressão associada, o risco de efeitos adversos graves parece baixo, pelo que o VDZ parece ser um fármaco seguro a usar na gravidez de doentes com DII.

12. Eficácia e segurança de Vedolizumab nos idosos

Até 30% dos pacientes com DII têm > 60 anos, e dado o envelhecimento da população e o pequeno impacto da DII na mortalidade, a prevalência entre os idosos está a aumentar [Figura 25].^{35,54}

As opções terapêuticas são teoricamente as mesmas nos idosos e nos jovens, mas existem lacunas na compreensão das necessidades específicas da faixa etária superior.⁵⁴ Considerações adicionais que influenciam o tratamento incluem polimedicação, múltiplas comorbidades, pior estado funcional e maior risco de efeitos adversos da terapia como infeção e malignidade.⁵⁴

Estes doentes mais velhos são excluídos ou sub-representados nos ensaios clínicos, dificultando as perceções sobre a segurança e eficácia do VDZ nestes.⁵⁴ **Yajnik et al** conduziram uma análise sobre a eficácia e segurança do VDZ em doentes do estudo GEMINI estratificados por idade, dos quais 230 tinham > 55 anos e 56 > 65 anos.⁵⁴ A eficácia da indução e manutenção e os perfis de segurança entre VDZ e o placebo foram semelhantes em todas as faixas etárias, sem diferenças relacionadas com a eficácia ou incidência de malignidade ou morte.⁵⁴

Em conclusão, o VDZ em pacientes com DII com 60 anos ou mais demonstrou ser um tratamento igualmente eficaz, seguro e bem tolerado.¹⁵

13. Eficácia e segurança do Vedolizumab por via subcutânea

Vários tratamentos biológicos atualmente disponíveis para a DII podem ser administrados via IV ou SC.⁵⁵ A administração IV requer que o paciente se dirija a um centro de tratamento, enquanto a via SC permite autoadministração. Posto isto, uma nova formulação de VDZ SC, como terapia de manutenção, foi então desenvolvida.⁵⁵

O **estudo VISIBLE 1** [Figura 26], avaliou a eficácia e segurança da terapia de manutenção com VDZ SC versus placebo em doentes com CU, após terapia de indução com VDZ IV.⁵⁵ Este estudo demonstrou que o VDZ SC é eficaz, seguro e bem tolerado como tratamento de manutenção após indução com VDZ IV, demonstrando remissão clínica na semana 52 (42,6%) semelhante ao VDZ IV (46,2%), mas superior a placebo (14,3%).⁵⁵ O mesmo aconteceu na remissão endoscópica (56,6% com VDZ SC vs 53,7% VDZ IV vs 21,4% com placebo) e na resposta clínica (64,2% com VDZ SC vs 72,2% VDZ IV vs 28,6% placebo).⁵⁵ Resultados semelhantes foram reportados quer em doentes anti-TNF α naïve como em previamente expostos a estes [Figura 27].⁵⁵ A qualidade de vida relacionada à saúde relatada pelos doentes melhorou com VDZ IV durante a indução, e essas melhorias foram subsequentemente mantidas durante a fase de tratamento de manutenção, com VDZ SC, mas não com placebo.⁵⁵

No geral, a nova formulação SC mostrou eficácia comparável à formulação IV atualmente disponível, mas com melhores ganhos na qualidade de vida, na medida em que é possível a autoadministração pelo doente.⁵⁵ Estes resultados apoiam o uso de VDZ SC 108 mg a cada 2 semanas, como uma opção de tratamento para terapia de manutenção na CU em vez de VDZ IV, 300 mg Q8W.⁵⁵

Estes resultados terão certamente impacto sobre os custos em saúde e nas preferências do doente, dado a maior liberdade e qualidade de vida. Mais estudos são agora necessários para comparar o VDZ SC com outras opções terapêuticas disponíveis, de forma a melhor compreender a sua eficácia e superioridade face a outros tratamentos da DII.

Conclusão

O aumento da incidência e prevalência da DII, muitas vezes com início em idade jovem, significa um maior tempo de duração da doença e potencialmente mais complexa, trazendo desafios na sua gestão e tratamento, pelo maior risco de comorbidades concomitantes e de eventos adversos.¹⁸ Há uma necessidade crescente de mais e melhores tratamentos, mais dirigidos e mais eficazes.

O Vedolizumab, um biológico anti-integrina relativamente recente, mostrou a sua eficácia, segurança e tolerabilidade na DII moderada a grave, em inúmeros ensaios e estudos realizados ao longo dos últimos anos, quer em doentes naive para biológicos, quer em doentes com falha de resposta prévia aos anti-TNF α . No entanto, o VDZ demonstrou consistentemente melhores resultados na CU e em doentes naive para biológicos. Quando comparado com os anti-TNF α , já bastante estudados e utilizados na prática clínica da DII, o VDZ demonstrou ser superior no que diz respeito ao menor risco de efeitos adversos e de falha ou perda de resposta. No entanto, parece necessitar de um período mais longo para induzir remissão, pelo que não parece ser o mais indicado em casos de doença grave ativa, mas mais apropriado em doentes com maior risco de infeções e neoplasias. Quando estudado em populações por norma não abrangidas nos estudos, como as grávidas e os idosos, os resultados quanto à sua eficácia e segurança foram sobreponíveis aos da população geral. Recentemente, para um melhor conforto do doente e para evitar a necessidade de se dirigirem a centros de tratamento regularmente, desenvolveu-se também a via SC do VDZ como terapia de manutenção de longa data, que demonstrou ser igualmente eficaz ao VDZ IV. O seu descalonamento demonstrou ser seguro em doentes com a doença controlada e, perante uma situação de perda de resposta, um novo escalonamento verificou-se eficaz e suficiente numa percentagem significativa de doentes. Vários fatores preditores de resposta têm vindo a ser estudados e acima de tudo, estudos de possíveis biomarcadores de resposta ao VDZ, têm preparado o caminho para uma terapia mais personalizada para pacientes com DII, onde os clínicos podem começar a prever quais os tratamentos que provavelmente resultarão num paciente em particular. Nesta vertente, o futuro parece promissor, apesar da escolha do melhor tratamento de primeira linha possa ser um desafio dado os inúmeros fármacos existentes e a variedade dos seus mecanismos de ação.³⁷

É expectável que as novas estratégias de abordagem ao doente com DII, aliadas ao desenvolvimento de novos fármacos, permitam alterar o curso natural da doença, e quiçá um dia seja possível alcançar a cura da DII.

Referências bibliográficas

1. Battat R, Dulai PS, Jairath V, Vande Casteele N. A product review of vedolizumab in inflammatory bowel disease. *Hum Vaccines Immunother.* 2019;15(10):2482-2490. doi:10.1080/21645515.2019.1591139
2. Rehman M, Cancarevic I, Iskander B, Lalani S, Malik BH. Biologics Targeting in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Conundrum. *Cureus.* Published online September 23, 2020. doi:10.7759/cureus.10621
3. Kelsen JR, Russo P, Sullivan KE. Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2019;39(1):63-79. doi:10.1016/j.iac.2018.08.008
4. Sulz MC, Burri E, Michetti P, et al. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion.* 2020;101(Suppl. 1):43-57. doi:10.1159/000506364
5. Rebelo A, Rosa B, Moreira MJ, Cotter J. Da Classificação de Viena para a Nova Classificação de Montreal: Caracterização Fenotípica e Evolução Clínica da Doença de Crohn. 2011;18:7.
6. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3):s1-s106. doi:10.1136/gutjnl-2019-318484
7. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(10):803-818. doi:10.1097/MCG.0000000000000660
8. Vermeire S, Lukáš M, Magro F, et al. Vedolizumab Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics With Reduced Frequency of Dosing From Every 4 Weeks to Every 8 Weeks in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis.* 2020;14(8):1066-1073. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa027
9. Tontini GE. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: State of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2015;21(1):21. doi:10.3748/wjg.v21.i1.21
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):357-363. doi:10.1016/j.cgh.2010.01.001
11. Dretzke J, Edlin R, Round J, et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technol Assess.* 2011;15(06). doi:10.3310/hta15060
12. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):649-670. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx008
13. Li C-Q, Liu J, Ji R, Li Z, Xie X-J, Li Y-Q. Use of confocal laser endomicroscopy to predict relapse of ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol.* 2014;14(1):45. doi:10.1186/1471-230X-14-45
14. Gonczi L, Bessissow T, Lakatos PL. Disease monitoring strategies in inflammatory bowel diseases: What do we mean by 'tight control'? *World J Gastroenterol.* 2019;25(41):6172-6189. doi:10.3748/wjg.v25.i41.6172

15. Asscher VER, Biemans VBC, Pierik MJ, et al. Comorbidity, not patient age, is associated with impaired safety outcomes in vedolizumab- and ustekinumab-treated patients with inflammatory bowel disease—a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. Published online September 9, 2020. doi:10.1111/apt.16073
16. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2179-2191.e6. doi:10.1016/j.cgh.2020.01.008
17. Borg-Bartolo SP, Boyapati RK, Satsangi J, Kalla R. Precision medicine in inflammatory bowel disease: concept, progress and challenges. *F1000Research*. 2020;9:54. doi:10.12688/f1000research.20928.1
18. Jairath V, Feagan BG. Global burden of inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):2-3. doi:10.1016/S2468-1253(19)30358-9
19. Kumar M, Garand M, Al Khodor S. Integrating omics for a better understanding of Inflammatory Bowel Disease: a step towards personalized medicine. *J Transl Med*. 2019;17(1):419. doi:10.1186/s12967-019-02174-1
20. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019;2019:1-16. doi:10.1155/2019/7247238
21. Leone S, Samhan-Arias A, Ben-Shachar I, et al. Linhas de Orientação para o Doente ECCO-EFCCA sobre a Colite Ulcerosa (CU). :33.
22. Dudley M, Kojinkov M, Baraga D, et al. Linhas de Orientação para o Doente ECCO-EFCCA sobre a Doença de Crohn (DC). :30.
23. Breidert M, Eftekhari P, Louis F, et al. Functional Molecular Network Analysis Enables Prediction of Response to Vedolizumab Therapy in Anti-TNF Refractory IBD Patients. *Crohns Colitis* 360. 2020;2(2):otaa037. doi:10.1093/crocol/otaa037
24. Zundler S, Becker E, Weidinger C, Siegmund B. Anti-Adhesion Therapies in Inflammatory Bowel Disease—Molecular and Clinical Aspects. *Front Immunol*. 2017;8:891. doi:10.3389/fimmu.2017.00891
25. Loftus EV, Feagan BG, Panaccione R, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(8):1353-1365. doi:10.1111/apt.16060
26. Park SC, Jeon YT. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(17):1868-1880. doi:10.3748/wjg.v24.i17.1868
27. Scarozza P, Marafini I, Laudisi F, et al. Extent of Mucosal Inflammation in Ulcerative Colitis Influences the Clinical Remission Induced by Vedolizumab. *J Clin Med*. 2020;9(2):385. doi:10.3390/jcm9020385
28. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory Bowel Disease: Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arzteblatt Online*. Published online February 5, 2016. doi:10.3238/arztebl.2016.0072
29. Hazlewood GS, Pokharel G, Deardon R, et al. Patient preferences for maintenance therapy in Crohn's disease: A discrete-choice experiment. Quaipe M, ed. *PLOS ONE*. 2020;15(1):e0227635.

doi:10.1371/journal.pone.0227635

30. Martin A, Nachury M, Peyrin-Biroulet L, et al. Maintenance of Remission Among Patients With Inflammatory Bowel Disease After Vedolizumab Discontinuation: A Multicentre Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2020;14(7):896-903. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa005
31. Pulusu SSR, Srinivasan A, Krishnaprasad K, et al. Vedolizumab for ulcerative colitis: Real world outcomes from a multicenter observational cohort of Australia and Oxford. *World J Gastroenterol*. 2020;26(30):4428-4441. doi:10.3748/wjg.v26.i30.4428
32. Na S-Y, Moon W. Perspectives on Current and Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver*. 2019;13(6):604-616. doi:10.5009/gnl19019
33. Takatsu N, Hisabe T, Higashi D, Ueki T, Matsui T. Vedolizumab in the Treatment of Ulcerative Colitis: An Evidence-Based Review of Safety, Efficacy, and Place of Therapy. *Core Evid*. 2020;Volume 15:7-20. doi:10.2147/CE.S179053
34. Palmela C, Torres J, Cravo M. New Trends in Inflammatory Bowel Disease. *GE Port J Gastroenterol*. 2015;22(3):103-111. doi:10.1016/j.jpge.2015.03.009
35. Reenaers C, Cremer A, Dewit O, et al. Effectiveness and persistence of Vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease : results from the Belgian REal-Life study with VEtolizumab (BE-RELIVE). Published online 2020:9.
36. Helwig U, Braegger F, Kostev K, Schmidt C. Comparative Analysis of the 3-Year Persistence Rate with Second-Line Vedolizumab and Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors in Patients with Inflammatory Bowel Disease Followed in Gastroenterology Practices in Germany. *Dig Dis*. 2020;38(6):466-473. doi:10.1159/000506121
37. Chang S, Hudesman D. First-Line Biologics or Small Molecules in Inflammatory Bowel Disease: a Practical Guide for the Clinician. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(2):7. doi:10.1007/s11894-020-0745-y
38. Helwig U, Mross M, Schubert S, et al. Real-world clinical effectiveness and safety of vedolizumab and anti-tumor necrosis factor alpha treatment in ulcerative colitis and Crohn's disease patients: a German retrospective chart review. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):211. doi:10.1186/s12876-020-01332-w
39. Zingone F, Barberio B, Compostella F, et al. Good efficacy and safety of vedolizumab in Crohn's disease and ulcerative colitis in a real-world scenario. *Ther Adv Gastroenterol*. 2020;13:175628482093653. doi:10.1177/1756284820936536
40. Crooks B, Barnes T, Limdi JK. Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms. *Drugs Context*. 2020;9:1-15. doi:10.7573/dic.2019-10-2
41. Meserve J, Dulai P. Predicting Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease. *Front Med*. 2020;7:76. doi:10.3389/fmed.2020.00076
42. Dulai PS, Amiot A, Peyrin-Biroulet L, et al. A clinical decision support tool may help to optimise vedolizumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(5):553-564. doi:10.1111/apt.15609
43. Biemans VBC, Woude CJ, Dijkstra G, et al. Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease: Two-Year

Results of the Initiative on Crohn and Colitis (ICC) Registry, A Nationwide Prospective Observational Cohort Study: ICC Registry – Vedolizumab. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(5):1189-1199. doi:10.1002/cpt.1712

44. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1215-1226. doi:10.1056/NEJMoa1905725
45. Bertani L, Caviglia GP, Antonioli L, et al. Serum Interleukin-6 and -8 as Predictors of Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med.* 2020;9(5):1323. doi:10.3390/jcm9051323
46. Bian S, Van den Berghe N, Vandersmissen L, et al. Evaluating an easy sampling method using dried blood spots to determine vedolizumab concentrations. *J Pharm Biomed Anal.* 2020;185:113224. doi:10.1016/j.jpba.2020.113224
47. Allner C, Melde M, Becker E, et al. Baseline levels of dynamic CD4+ T cell adhesion to MADCAM-1 correlate with clinical response to vedolizumab treatment in ulcerative colitis: a cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):103. doi:10.1186/s12876-020-01253-8
48. Holmer AK, Battat R, Dulai PS, et al. Biomarkers are associated with clinical and endoscopic outcomes with vedolizumab treatment in Crohn's disease. *Ther Adv Gastroenterol.* 2020;13:175628482097121. doi:10.1177/1756284820971214
49. Vaughn BP, Yarur AJ, Graziano E, et al. Vedolizumab Serum Trough Concentrations and Response to Dose Escalation in Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med.* 2020;9(10):3142. doi:10.3390/jcm9103142
50. Pauwels RWM, Vries AC, Woude CJ. Fecal calprotectin is a reliable marker of endoscopic response to vedolizumab therapy: A simple algorithm for clinical practice. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(11):1893-1901. doi:10.1111/jgh.15063
51. Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Strett SE, Maxwell C. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Published online September 2020:S1542356520312817. doi:10.1016/j.cgh.2020.09.021
52. Terjung B, Schmelz R, Eehalt R, et al. Safety of vedolizumab in the treatment of pregnant women with inflammatory bowel disease: a targeted literature review. *Ther Adv Gastroenterol.* 2020;13:175628482095259. doi:10.1177/1756284820952592
53. Moens A, van der Woude CJ, Julsgaard M, et al. Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(1):129-138. doi:10.1111/apt.15539
54. Ibraheim H. Effectiveness and safety of vedolizumab in inflammatory bowel disease patients aged 60 and over: an observational multicenter UK experience. *Ann Gastroenterol.* Published online 2020. doi:10.20524/aog.2020.0447
55. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(3):562-572.e12. doi:10.1053/j.gastro.2019.08.027
56. Garlatti V, Ungaro F, Spanò S, et al. OP33 BUB1: a new player in the development of Crohn's disease (CD)-associated fibrosis. :2.

Anexos

[Tabela I] – Comparação entre a Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa

Adaptada de: Kelsen et al. 2019 “*Early-Onset Inflammatory Bowel Disease*”.³

	Doença de Crohn	Colite Ulcerosa
Locais de envolvimento	Qualquer área do TGI (mais comum no <u>Íleo terminal</u>); reto normalmente poupado	Cólon apenas; <u>Reto</u> quase sempre afetado
Padrão de envolvimento	<u>Descontínuo-skip lesions</u>	Extensão proximal <u>contínua</u>
Extensão atingimento	Transmural	Submucosa/mucosa
Patologia	Granulomas, fissuras	Abcessos crípticos, pseudopólipos
Complicações	Fístulas, abcessos	Hemorragia, megacólon tóxico
Risco CCR	+	++

[Tabela II] - Classificação de Montreal da Doença de Crohn

Adaptada de: Ana Rebelo et al. 2011 “*Da Classificação de Viena para a Nova Classificação de Montreal: Caracterização Fenotípica e Evolução Clínica da Doença de Crohn*”.⁵

Classificação de Montreal da DC		
Idade de diagnóstico (A)		
	A1	«16 anos
	A2	17-40 anos
	A3	»40 anos
Localização (L)		
	L1	Íleo terminal
	L2	Cólon
	L3	Íleo-cólon
	L4	Trato gastrointestinal superior
Comportamento (B)		
*p-doença perianal	B1	Não estenosante/ não penetrante
	B2	Estenosante
	B3	Penetrante

[Tabela III] - Classificação de Montreal da Colite Ulcerosa

Adaptada de: Lamb CA, et al. Gut 2019 "British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults".⁶

Classificação de Montreal da CU		
Classificação	Extensão	
E1	Proctite- envolvimento limitado ao reto	
E2	Colite Distal- envolvimento distal ao ângulo esplênico	
E3	Colite extensa/pancolite- envolvimento proximal ao ângulo esplênico	
Classificação	Gravidade da doença	Clínica
S0	Remissão clínica	Assintomáticos
S1	Leve	Diarreia (sanguinolenta) «4 vezes/dia
S2	Moderada	Diarreia (sanguinolenta) >4 vezes/dia
S3	Grave	Diarreia (sanguinolenta) »6 vezes/dia + Frequência cardíaca>90bpm ou Temperatura>37,5°C ou Hemoglobina<10,5g/dl ou Velocidade Sedimentação>30mm/h

[Tabela IV] – Manifestações extraintestinais na Doença Inflamatória Intestinal

Adaptada de: Kelsen et al. 2019 "Early-Onset Inflammatory Bowel Disease".³

Manifestações extra-intestinais	Doença de Crohn	Colite Ulcerosa
Cutâneas e cavidade oral		
Eritema nodoso	++	
Pioderma gangrenoso		++
Síndrome Sweet		
Úlceras orais	++	
Fístulas e fissuras	++	
Musculoesqueléticas		
Artrite seronegativa	++	
Espondilite anquilosante	++	
Sacroileíte	++	
Osteopenia e Osteoporose		
Oculares		
Uveíte	++	
Episclerite		
Hepatobiliares		
Colangite esclerosante		++
Pericolangite		
Colelitíase		
Hepatite		
Esteatose hepática		
Outras		
Nefrolitíase		
Défices nutricionais	++	
Amiloidose		

Todas estas manifestações extraintestinais podem estar presentes quer na DC como na CU. ++ significa maior frequência.

[Tabela V] – Diagnóstico diferencial entre Doença de Crohn e Colite Ulcerosa

Adaptada de: Bernstein et al 2016 “World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease”.⁷

Doença de Crohn	Colite Ulcerosa
Clinica	
Diarreia não sanguinolenta, dor abdominal intensa, massa abdominal, <u>doença perianal</u> , fístulas, malnutrição.	<u>Diarreia sanguinolenta</u> com ou sem muco, urgência, tenesmo
Achados endoscópicos	
Úlceras aftosas e profundas, <i>Cobblestoning</i>	Mucosa eritematosa e friável, úlceras superficiais
Achados radiológicos	
<i>String sign</i> do íleo terminal, massa no QID, fístulas, abscessos	Aparência tubular pela perda de haustras
Achados histológicos	
Transmural, granulomas	Restritos à mucosa, abscessos cripticos
Serologias	
ASCA+	ANCA+

[Tabela VI] – Índice de atividade inflamatória Harvey e Bradshaw na Doença de Crohn

Adaptada de: Ermeire et al. 2010 “Correlation Between the Crohn's Disease Activity and Harvey-Bradshaw Indices in Assessing Crohn's Disease Severity”¹⁰

Índice Harvey-Bradshaw (DC)		
Variável	Descrição	Pontuação
1	Estado geral	0- ótimo
		1- bom
		2- regular/normal
		3- mau
		4- péssimo
2	Dor abdominal	0- ausente
		1- leve
		2- moderada
		3- grave
3	Nº dejeções diarreicas por dia	1 ponto por episódio
4	Massa abdominal	0- ausente
		1- duvidosa
		2- bem definida
		3- bem definida e dolorosa
5	Complicações	1 ponto cada: artralgias; uveíte; eritema nodoso; pioderma gangrenoso; úlceras aftosas; fissuras anais; abscessos; fístulas.
Total		
<5	Remissão	
5-7	Doença leve	
8-16	Doença moderada	
>16	Doença grave	

[Tabela VII] – Índice de atividade da Doença de Crohn (CDAI)

Adaptada de: Health Technology Assessment “A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn’s disease” 2011¹¹

CDAI		
Variável	Pontuação	Multiplicação
Nº dejeções diarreicas na última semana		X2
Dor abdominal na última semana	0-ausente 1-leve 2-moderada 3-grave	X5
Esta geral na última semana	0-ótimo 1-bom 2-regular 3-mau 4-péssimo	X7
Complicações extra-intestinais	1 cada: Artralgias/artrite; irite/uveíte; eritema nodoso; pioderma gangrenoso; estomatite aftosa; fissuras/fístulas/abscessos anais; febre >37,8°C.	X20
Consumo de antidiarreicos na última semana	0-Não 1-Sim	X30
Massa abdominal	0-Ausente 1-Duvidosa 2-Bem definida	X10
Hematócrito (expectado-observado)	Homem-47 Mulher-42	X6
Peso	(ideal/observado) x100	X1
Remissão- CDAI<150	Doença ativa- CDAI»150 150-250: Doença leve 250-350: Doença moderada >350: Doença grave	

[Tabela VIII] – Critérios de Truelove e Witts na Colite Ulcerosa

Adaptada de: F. Magro et al. 2017 “Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis”, ECCO.¹²

Critérios de TrueLove and Witts (CU)			
	Leve	Moderada	Grave
Nº dejeções diarreicas sanguinolentas por dia	<4	4-6	»6
Frequência cardíaca	<90bpm	»90bpm	>90bpm ou
Temperatura	<37,5°C	»37,8°C	>37,8°C ou
Hemoglobina	>11,5g/dl	»10,5g/dl	<10,5g/dl ou
Velocidade Sedimentação	<20mm/h	»30mm/h	>30mm/h ou
Proteína C reativa	Normal	»30mg/l	>30mg/l

[Tabela IX] – Índice simplificado de atividade clínica da Colite Ulcerosa (SCCAI)

Adaptada de: Li et al. BMC Gastroenterology, 2014 *“Use of confocal laser endomicroscopy to predict relapse of ulcerative colitis”*¹³

SCCAI (CU)	
Sintomas	Pontuação
Nº dejeções por dia	
1-3	0
4-6	1
7-9	2
>9	3
Nº dejeções por noite	
0	0
1-3	1
4-6	2
Urgência defecatória	
Ausente	0
Urgente	1
Imediata	2
Incontinência	3
Sangue nas fezes	
Ausente	0
Vestígios	1
Ocasionalmente em quantidade significativa	2
Frequentemente em quantidade significativa	3
Estado geral	
Ótimo	0
Bom	1
Regular	2
Mau	3
Péssimo	4
Manifestações extra-intestinais	
Uveíte, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, artropatia	1 por cada
Doença ativa	Somatório »5 pontos

[Tabela X] – índice de Mayo

Adaptada de: Lamb CA, et al. Gut 2019 “British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults”.⁶

Índice Mayo (CU)				
Pontuação	0	1	2	3
Nº de evacuações/dia	Habitual	1-2 vezes mais do que habitual	3-4 vezes mais do que habitual	5 vezes mais do que habitual
Sangramento retal	Ausente	Vestígios em <50% das evacuações	Sangue vivo na maioria das evacuações	Evacuações apenas de sangue vivo
Achados endoscópicos	Ausência de doença ou inativa	Doença leve (eritema, diminuição do padrão vascular, friabilidade leve)	Doença moderada (eritema evidente, perda do padrão vascular, erosões)	Doença severa (hemorragia espontânea, ulcerações)
Avaliação global	Normal	Doença leve	Doença moderada	Doença grave
Somatório final (máximo 12 pontos)				
0-2: remissão				
3-5: atividade leve				
6-10: atividade moderada				
11-12: atividade grave				
Resposta clínica: redução de »3 pontos do índice Mayo basal e diminuição de 30% do índice basal com diminuição de pelo menos 1 ponto pontuação de 0 ou 1 no sangramento retal.				
Remissão clínica: índice Mayo «2 e nenhuma pontuação >1.				
Cicatrização da mucosa: pontuação «1 nos achados endoscópicos.				

[Tabela XI] – Alterações genéticas associadas à Doença Inflamatória Intestinal

Adaptada de: Kumar et al. 2019 “Integrating omics for a better understanding of Inflammatory Bowel Disease: a step towards personalized medicine”.¹⁹

Suscetibilidade genética associada à DII			
Função biológica	DC	CU	Comuns à DC e CU
Manutenção integridade epitelial	MUC19, ITLN1	GNA12, HNF4A, CDH1, ERFF1	
Células Paneth	NOD2, LTLN1, ATG16L1		XBP1
Defesa inata da mucosa	NOD2, ITLN1	SLC11A1, FCGR2A/B	CARD9, REL
IL23/Th17	STAT3	IL-21	IL-23R, JAK2, TYK2, ICOSLG, TNFSF15
Restituição	STAT3	ERFF1, HNF4A, PLA2G2A/E	REL, PTGER4, NKK2-3
Tolerância imunológica	IL-27, SBNO2, NOD2	IL1R1/IL1R2	IL-10, CREM
Regulação células T	NDFIP1, TAGAP, IL-2R	IL-2, TNFRSF9, PIM3, IL-7R, TNFSF8, IFNG	TNFSF8, IL-12B, IL-23, PRDM1, ICOSLG
Regulação células B	IL-5, IKZF1, BACH2	IL-7R, IRF5	
Transporte solutos	SLC9A4, SLC22A5, SLC22A4	AQP12A/B, SLC9A3, SLC26A3	
Recrutamento células imunes	IL8RA/IL8RB	CCL11, CCL2, CCL7, CCL8, CCR6	MST1
Apresentação antígenos	ERAP2, LNPEP, DENND18,		
Autofagia	NOD2, ATG16L1, IRGM	PARK7, DAP	CUL2
Stress oxidativo	CAPEB4, PRDX5, BACH2, ADO, GPX1/3, SLC22A4, LRRK2, NOD2	SERN3, HSPA6, PARK7	CRMDL3, XBP1, CARD9, UTS2, PEX13
Logística intracelular	VAMP3, FGFR1OP, FASLG, THADA	TTLL8, CAP72, TPPP, ARPC2, LPS1, AAMP, DAP	KF21B, MST1
Metabolismo	GCKR		SLC2A4RG

[Tabela XII] – Relação da gravidade da Doença Inflamatória Intestinal e a terapêutica mais indicada

Adaptada de: Bernstein et al 2016 “*World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease*”.⁷

Estadio da doença	CU	DC
Leve	Aminossalicilatos retais ou orais	Aminossalicilatos apenas para doença cólica; Metronidazol ou ciprofloxacina para doença perianal; budesonide para doença ileal.
Moderada	Aminossalicilatos +/- corticóides +/- Imunomoduladores (azatioprina ou 6-mercaptopurina) +/- biológicos	Azatioprina ou 6-mercaptopurina +/- Metronidazol +/- corticóides +/- biológicos
Severa	Aminossalicilatos +/- corticóides +/- biológicos (pode ser necessária terapia endovenosa)	Corticóides orais ou endovenosos +/- Metronidazol subcutâneo ou intramuscular +/- Biológicos
Cortirresistente ou dependente	Azatioprina ou 6-mercaptopurina +/- biológicos	Azatioprina ou 6-mercaptopurina +/- biológicos
Perianal		Antibióticos orais +/- Azatioprina ou 6-mercaptopurina +/- Biológicos

[Tabela XIII] –Parâmetros clínicos que predizem um curso desfavorável da Doença Inflamatória Intestinal

Adaptada de: Borg-Bartolo SP et al. 2020 “*Precision medicine in inflammatory bowel disease: concept, progress and challenges*”.¹⁷

	Preditores desfavoráveis doença
Doença de Crohn	Idade <40 anos
	Necessidade de corticoides na 1ª exacerbação
	Doença perianal
	Lesões do TGI superior
	Lesões ileocólicas
	Comportamento Estenosante e penetrante
Colite Ulcerosa	Idade precoce ao diagnóstico
	Sexo feminino
	Sintomas sistêmicos
	Colite extensa
	Não fumadores

[Tabela XIV] – Classificação dos novos fármacos para a Doença Inflamatória Intestinal de acordo com os seus mecanismos de ação e o seu peso molecular

Adaptada de: “*Perspectives on Current and Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease*” 2019³²

	Bloqueio da migração de células imunológicas	Bloqueio da comunicação entre células imunológicas
Biológicos	Anti-integrinas	Anti-citocinas
	Anti-MAdCAM-I	
Pequenas moléculas	Moduladores do recetor SIP	Inibidor JAK
		Oligonucleotídeo antisense SMAD7
		Inibidor PDE4

[Tabela XV] – Novas terapêuticas para a Doença Inflamatória Intestinal

Adaptada de: “*Perspectives on Current and Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease*” 2019³²

Terapêuticas recentes para a DII					
Mecanismo de ação	Alvo	Fármaco	Administração	CU	DC
Anti-adesão	Anti-integrina (subunidade $\alpha 4$)	Natalizumab	IV		Aprovado
	Anti-integrina (subunidade $\alpha 4\beta 7$)	Vedolizumab	IV/SC	Aprovado	Aprovado
	Anti-integrina (subunidade $\beta 7$)	Etolizumab	IV/SC		
	Anti-MAdCAM-1	SHP-647	SC		
Anti-citocinas	Anti-IL12/IL23 p40	Ustekinumab	IV/SC		Aprovado
	Anti- IL23 p19	Risankizumab	IV/SC		
	Anti- IL23 p19	Brazikumab	IV/SC		
	Anti- IL23 p19	Mirikizumab	IV/SC		
	Anti- IL23 p19	Guselkumab	IV/SC		
	Anti-IL12/IL23 p40	Briakinumab	IV/SC		
Pequenas moléculas- bloqueio da sinalização	Inibidor JAK1/JAK3	Tofacitinib	Oral	Aprovado	
	Inibidor JAK1	Filgotinib	Oral		
	Inibidor JAK1	Upadacitinib	Oral		
	Oligonucleotídeo antisense SMAD7	Mongersen	Oral		
	Inibidor PDE4	Apremilast	Oral		
Pequenas moléculas- anti-tráfego	Modulador recetor SIP	Ozanimod	Oral		
	Modulador recetor SIP	Etrasimod	Oral		

*Os restantes fármacos ainda não estão oficialmente aprovados, encontram-se em estudos.

[Tabela XVI] – Comparação entre biológicos no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal

Adaptada de: “First-Line Biologics or Small Molecules in Inflammatory Bowel Disease: a Practical Guide for the Clinician” 2020³⁷

	Infliximab	Vedolizumab	Ustekinumab	Tofacitinib
CU moderada a grave	++	++	Em aprovação	-
DC moderada a grave	++	++	++	-
CU refratária a corticóides	++	-	-	+
Gravidez	++	++	++	-
DC pós-cirurgia	++	+	+	-
História de malignidade	-	++	++	-
Infeções recorrentes	-	++	++	-

[Tabela XVII] – Como gerir a falta de resposta aos agentes anti-TNF α e a deteção de anticorpos anti-fármaco

Adaptada de: Bernstein et al 2016 “World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease”.⁷

	Anticorpos anti-fármaco detetáveis	Anticorpos anti-fármaco indetetáveis
Níveis anti-TNF α subterapêuticos	Mudar para outro anti-TNF α	Intensificar o regime terapêutico com o agente anti-TNF α utilizado
Níveis anti-TNF α terapêuticos	Mudar para outra classe de biológicos com diferente mecanismo de ação	Mudar para outra classe de biológicos com diferente mecanismo de ação

[Tabela XVIII] – Terapêutica anti-integrinas na Doença Inflamatória Intestinal

Adaptada de: Park SC et al 2018 “Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease”²⁶

Terapêutica anti-integrinas para a DII				
Fármaco	Tipo Atc	Alvo	Administração	Indicações
Natalizumab	Humanizado	Integrina $\alpha 4$	IV	Indução e manutenção na DC
AJM300	Pequena molécula	Integrina $\alpha 4$	Oral	Indução na CU
Vedolizumab	Humanizado	Integrina $\alpha 4\beta 7$	IV	Indução e manutenção na CU e DC
Abrilumab	Humano	Integrina $\alpha 4\beta 7$	SC	Indução na CU e DC
Etrolizumab	Humanizado	Integrina $\beta 7$	IV/SC	Indução na CU e DC
SHP647	Humano	MAdCAM-1	IV/SC	Indução na CU e DC

[Tabela XIX] –Estudo GEMINI I

Adaptada de: Crooks B, Barnes T, Limdi JK,2020 “*Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms*”⁴⁰ e Meserve J and Dulai, 2020 “*Predicting Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease*”⁴¹

Estudo GEMINI I	n	Objetivos	Semana 6	Semana 52
	Indução n=374 CU (225 VDZ, 149 placebo)	Manutenção n=373 CU (125 VDZ Q4W, 122 VDZ Q8W, 126 placebo)	Resposta clínica	47% VDZ versus 26% placebo
Remissão clínica			17% VDZ versus 5% placebo	42% VDZ Q8W versus 45% VDZ Q4W versus 16% placebo
Remissão clínica (anti-TNF naive)			23,1% VDZ versus 6,6% placebo	53,1% VDZ versus 26,2% placebo
Remissão clínica (falha dos anti-TNF)			9,8% VDZ versus 3,2% placebo	36,1% VDZ versus 5,3% placebo
Resposta endoscópica			41% VDZ versus 25% placebo	52% VDZ Q8W versus 56% VDZ Q4W versus 20% placebo

[Tabela XX] – Efeitos adversos associados ao uso de Vedolizumab

Adaptada de: Takeda Pharmaceuticals U.S.A. 2018 “*Brief summary of full prescribing information entyvio (vedolizumab)*”

Reações adversas	Vedolizumab	Placebo
Nasofaringite	13%	7%
Cefaleias	12%	11%
Artralgias	12%	10%
Náuseas	9%	8%
Febre	9%	7%
Infeções trato respiratório superior	7%	6%
Fadiga	6%	3%
Tosse	5%	3%
Bronquite	4%	3%
Gripe	4%	2%
Lombalgias	4%	3%
Rash	3%	2%
Prurido	3%	1%
Sinusite	3%	1%
Dor orofaríngea	3%	1%
Dor nas extremidades	3%	1%

[Tabela XXI] – Estudo GEMINI II

Adaptada de: Crooks B, Barnes T, Limdi JK,2020 “*Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms*”⁴⁰

	n	Objetivos	Semana 6	Semana 52
Estudo GEMINI II	Indução n=368 DC (220 VDZ, 148 placebo)	Resposta clínica	31% VDZ versus 26% placebo	44% VDZ Q8W versus 46% VDZ Q4W versus 30% placebo
		Remissão clínica	15% VDZ versus 7% placebo	39% VDZ Q8W versus 36% VDZ Q4W versus 22% placebo
	Encerramento de fistula perianal		41,2%VDZ Q8W versus 22,7% VDZ Q4W versus 11,1% placebo	

[Tabela XXII] – Estudo GEMINI III

Adaptada de: Crooks B, Barnes T, Limdi JK,2020 “*Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms*”⁴⁰

	n	Objetivos	Semana 6	Semana 10
Estudo GEMINI III	n=416 DC (209 VDZ, 207 placebo)	Resposta clínica (nos n com falha a anti-TNFα)	39% VDZ versus 22% placebo	47% VDZ versus 25% placebo
		Resposta clínica (todos participantes)	39% VDZ versus 23% placebo	48% VDZ versus 24% placebo
		Remissão clínica (nos n com falha a anti-TNFα)	15% VDZ versus 12% placebo	27% VDZ versus 12% placebo
		Remissão clínica (nos n anti-TNFα naive)	35,3% VDZ versus 16% placebo	
		Remissão clínica (todos participantes)	29% VDZ versus 13% placebo	19% VDZ versus 12% placebo
		Efeitos adversos	56% VDZ versus 60% placebo	

[Tabela XXIII] – Análise conjunta GEMINI II e GEMINI III

Adaptada de: Meserve J and Dulai, 2020 *“Predicting Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease”*⁴¹

Análise conjunta GEMINI II e GEMINI III	Objetivos	Semana 6	Semana 52
	Remissão clínica (anti-TNF naive)	VDZ 12,6% diferença do placebo	VDZ 22,1% diferença do placebo (48,9% VDZ vs 26,8% placebo)
Remissão clínica (falha dos anti-TNF)	VDZ 4,1% diferença do placebo	VDZ 14,9% diferença do placebo (27,7,9% VDZ vs 12,8% placebo)	

[Tabela XXIV] – Estudo LOVE na Doença de Crohn

Adaptada de: Crooks B, Barnes T, Limdi JK, 2020 *“Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms”*⁴⁰

Estudo LOVE-DC (estudo prospetivo)	n	Objetivos	Semana 26	Semana 52
	n=110 DC	Resposta clínica	38%	35%
	Remissão clínica livre de corticóides	29%	31%	
	Resposta endoscópica	40%	45%	
	Remissão endoscópica	33%	36%	
	Remissão histológica	64-66%		

[Tabela XXV] – Estudo VERSIFY na Doença de Crohn

Adaptada de: Crooks B, Barnes T, Limdi JK, 2020 *“Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms”*⁴⁰

Estudo VERSIFY (estudo prospetivo)	n	Objetivos	Semana 14	Semana 26	Semana 52
	n= 101 DC	Resposta clínica		60%	59%
	Remissão clínica	34%	42%	50%	
	Resposta endoscópica		25%	54%	
	Remissão endoscópica		12%	18%	
	Remissão radiológica		21,9%	38,1%	
	Remissão histológica			20,5% cólon vs 34,3% íleo	

[Tabela XXVI] – Escala SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn’s disease)

Adaptada de: Lamb CA, et al. Gut 2019 “British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults”⁶

Escala SES-CD (DC)							
			Íleo	Cólon direito	Cólon transverso	Cólon esquerdo	Reto
Tamanho das úlceras (diâmetro)	Ausente	0					
	0,1-0,5cm	1					
	0,5-2cm	2					
	>2cm	3					
Superfície ulcerada	Ausente	0					
	<10%	1					
	10-30%	2					
	>30%	3					
Superfície afetada	Ausente	0					
	<50%	1					
	50-75%	2					
	>75%	3					
Áreas de estreitamento	Ausente	0					
	Única, ultrapassada pelo endoscópio	1					
	Múltiplas, ultrapassadas pelo endoscópio	2					
	Múltiplas, não ultrapassadas pelo endoscópio	3					

[Tabela XXVII] – Estudo Engel et al.

Adaptada de: Crooks B, Barnes T, Limdi JK,2020 “Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms”⁴⁰

	n	Objetivos	Semana 6	Semana 14	Semana 52
Estudo Engel et. Al	n= 1565 (994 DC, 571 CU)	Resposta clínica DC	56%	49%	45%
		Resposta clínica CU	43%	51%	48%
		Remissão clínica DC	22%	32%	32%
		Remissão clínica CU	25%	30%	39%

[Tabela XXVIII] –Estudo VICTORY na Doença de Crohn

Adaptada de: Crooks B, Barnes T, Limdi JK,2020 *“Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms”*⁴⁰

Estudo US VICTORY (multicêntrico, retrospectivo)	n	Objetivos	Semana	Semana 52
			26	
	n=321 CU	Resposta clínica	54%	75%
		Remissão clínica	36%	51%
		Remissão clínica livre de corticóides	21%	37%
		Remissão endoscópica	18%	41%
	n= 212 DC	Resposta clínica	18%	35%
		Resposta endoscópica	20%	63%
		Remissão clínica e endoscópica		26%

[Tabela XXIX] – Estudo Kopylov et al

Adaptada de: Crooks B, Barnes T, Limdi JK,2020 *“Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms”*⁴⁰

Estudo Kopylov et.al (multicêntrico, retrospectivo)	n	Objetivos	Semana 14	Semana 52
	n=184 anti-TNF naive (50 DC, 134 CU)	Resposta clínica na DC	84%	77%
		Resposta clínica na CU	79%	77%
		Remissão clínica na DC	64%	69%
		Remissão clínica na DC livre de corticóides	52%	60%
		Remissão clínica na CU	40%	67%
		Remissão clínica na CU livre de corticóides	37%	59%
		Remissão endoscópica na DC		46%
		Remissão endoscópica na CU		59%

[Tabela XXX] – Estudo Schreiber et al

Adaptada de: Crooks B, Barnes T, Limdi JK,2020 *“Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms”*⁴⁰

	n	Objetivos	Semana 6	Semana 14	Semana 26	Semana 52
	Estudo Schreiber et al. (meta-análise e revisão)	n=9486 (4532 DC, 3216 CU, 1738 DII indeterminada)	Resposta clínica na DC		58%	
Resposta clínica na CU				56%		52%
Remissão clínica na DC			24%	30%	26%	30%
Remissão clínica na DC livre de corticóides						31%
Remissão clínica na CU			24%	32%	39%	46%
Remissão clínica na CU livre de corticóides						42%

[Tabela XXXI] – Estudo EVOLVE na Colite Ulcerosa

Adaptada de: Crooks B, Barnes T, Limdi JK,2020 *“Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms”*⁴⁰

	n	Objetivos	Semana 104
	Estudo EVOLVE (estudo multicêntrico retrospectivo)	n= 527 CU naive para biológicos (325 VDZ, 202 anti-TNF)	Resposta clínica
Remissão clínica			79% VDZ Versus 66,2% anti-TNF
Resposta endoscópica			92% VDZ Versus 84,4% anti-TNF
Persistência do tratamento			75,1% VDZ Versus 53,8% anti-TNF

[Tabela XXXII] – Estudo EVOLVE na Doença Crohn

Adaptada de: Crooks B, Barnes T, Limdi JK,2020 *“Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms”*⁴⁰

Estudo EVOLVE (estudo multicêntrico retrospectivo)	n	Objetivos	Semana 52	Semana 104	
	n= 419 DC naive para biológicos (177 VDZ, 242 anti- TNF)	Resposta clínica			74,5% VDZ Versus 73,4% anti-TNF
		Remissão clínica			69,7% VDZ Versus 66,4% anti-TNF
		Resposta endoscópica			100% VDZ Versus 90,1% anti-TNF
		Persistência do tratamento	85,6% VDZ Versus 76% anti-TNF		71,4% VDZ Versus 70,7% anti-TNF

[Tabela XXXIII] – Estudo VARSITY na Colite Ulcerosa

Adaptada de: Crooks B, Barnes T, Limdi JK,2020 *“Vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: evolving paradigms”*⁴⁰

Estudo VARSITY	n	Objetivos	Semana 52	
	n= 769 CU (383 VDZ, 386 Adalimumab-ADA)	Remissão clínica		31% VDZ Versus 23% ADA
		Remissão clínica livre de corticóides		21,8% VDZ Versus 12,6% ADA
		Melhoria endoscópica		39,7% VDZ Versus 27,7% ADA

[Tabela XXXIV] – Anomalias congênitas associadas ao uso de Vedolizumab durante a gravidez

Adaptada de: MOENS et al. 2020 *“Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study”*⁵³

	Vedolizumab (n=3)	Anti-TNF (n=4)
Estenose congênita da válvula pulmonar	1	
Défice do desenvolvimento		1
Displasia da anca	1	
Doença Hirschsprung	1	
Hipospadia		1
Polidactilia		1
Sindactilia		1

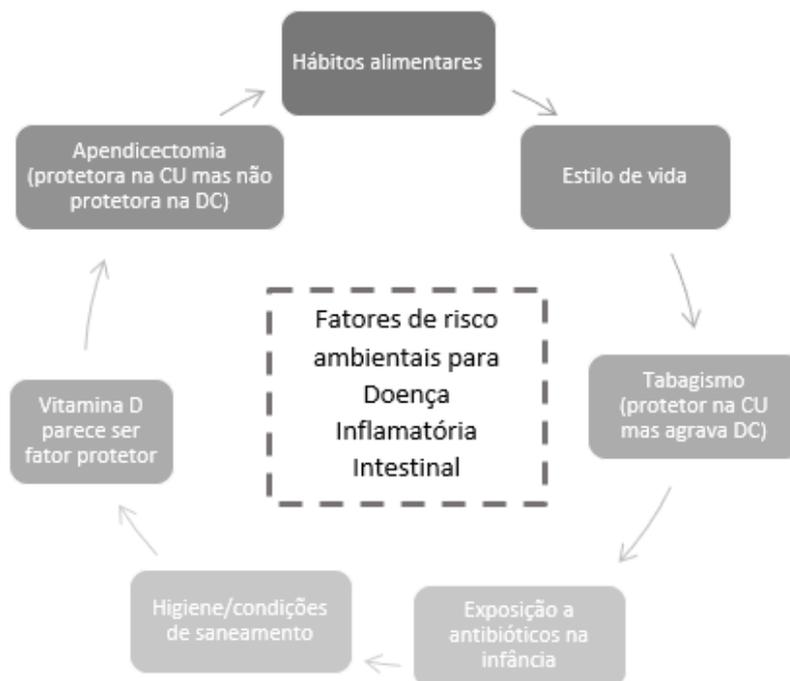
[Figura 1] – Diagnóstico de Doença Inflamatória Intestinal

Adaptada de: Tontini GE et al 2015 “*Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: State of the art and future perspectives*”.⁹



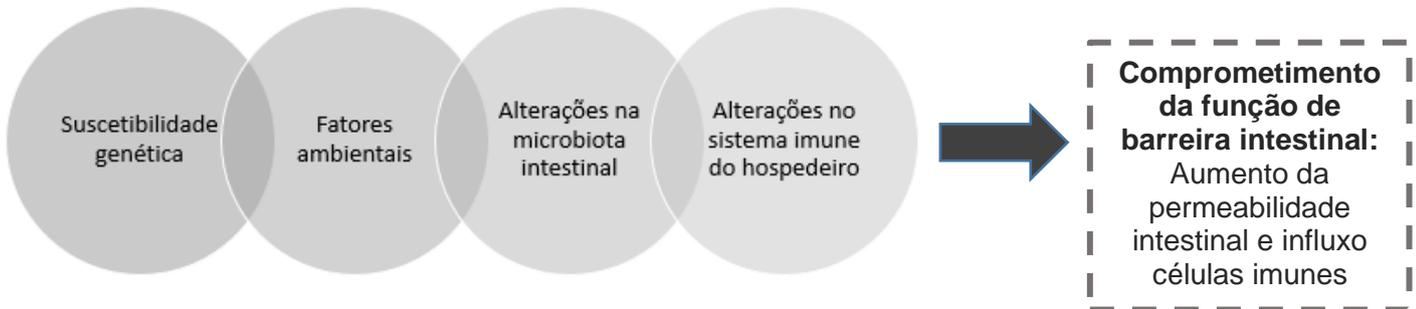
[Figura 2] – Fatores ambientais associados ao risco de desenvolver Doença Inflamatória Intestinal

Adaptada de: Kumar et al. 2019 “*Integrating omics for a better understanding of Inflammatory Bowel Disease: a step towards personalized medicine*”.¹⁹



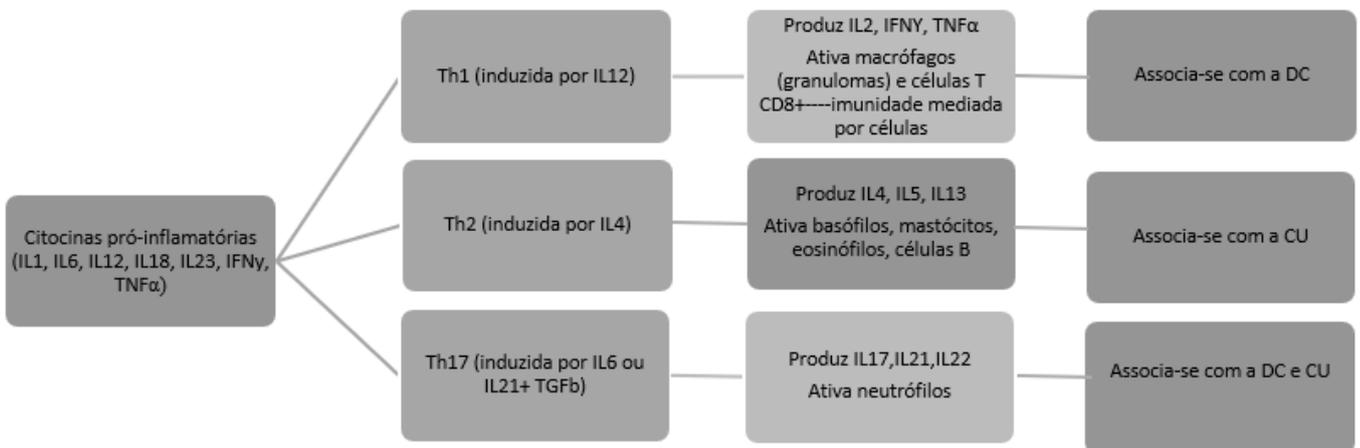
[Figura 3] – Etiologia da Doença Inflamatória Intestinal

Adaptada de: Borg-Bartolo SP *et al.* 2020 “Precision medicine in inflammatory bowel disease: concept, progress and challenges”.¹⁷



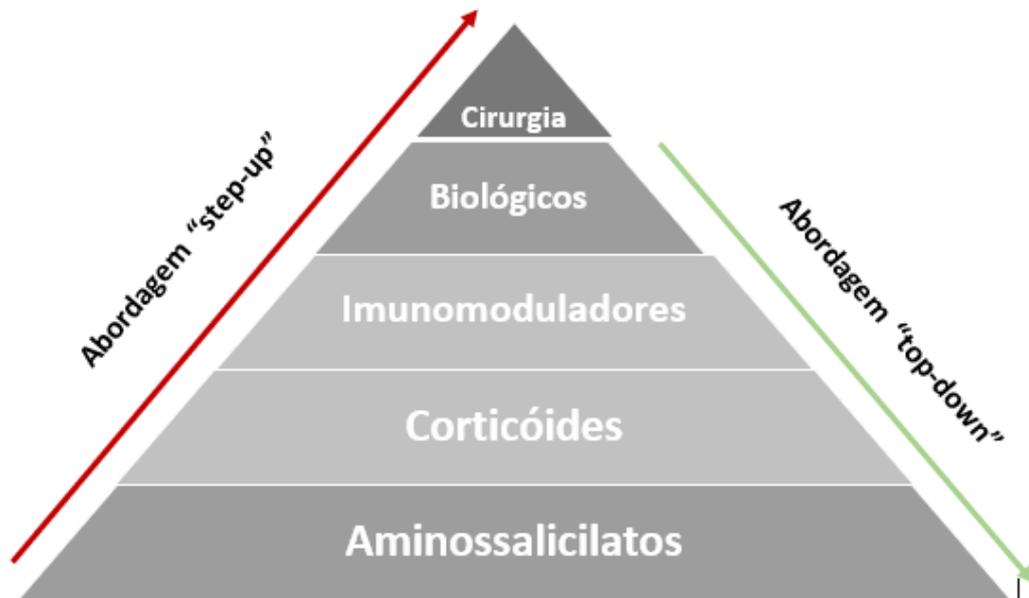
[Figura 4] – Processo inflamatório associado à Doença Inflamatória Intestinal

Adaptada de: Kumar *et al.* 2019 “Integrating omics for a better understanding of Inflammatory Bowel Disease: a step towards personalized medicine”.¹⁹



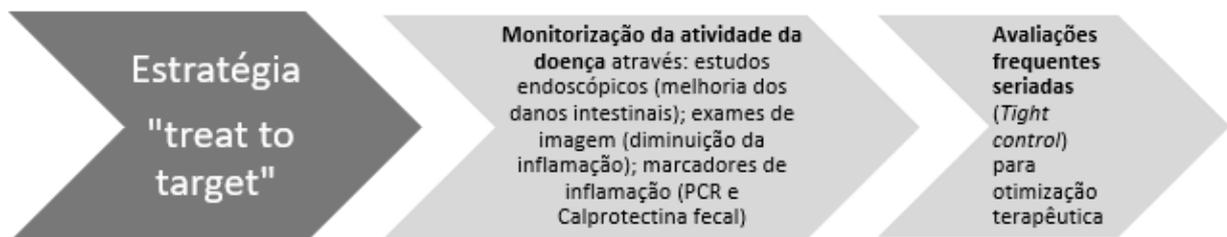
[Figura 5] – Abordagens terapêuticas na Doença Inflamatória Intestinal

Adaptada de: Takatsu et al 2020 *“Vedolizumab in the Treatment of Ulcerative Colitis: An Evidence-Based Review of Safety, Efficacy, and Place of Therapy”*³³



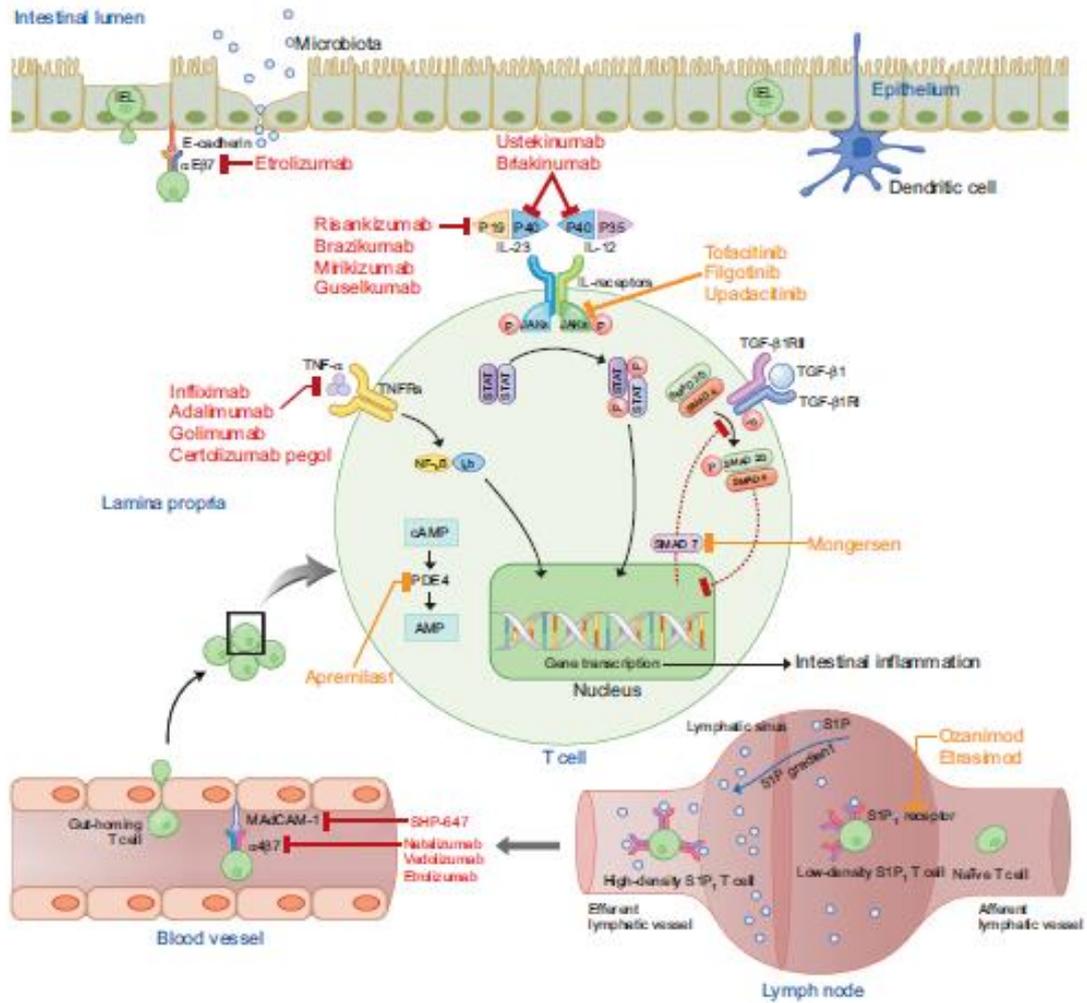
[Figura 6] – Gestão da Doença Inflamatória Intestinal

Adaptada de: C. Palmela et al. 2015 *“New Trends in Inflammatory Bowel Disease”*³⁴



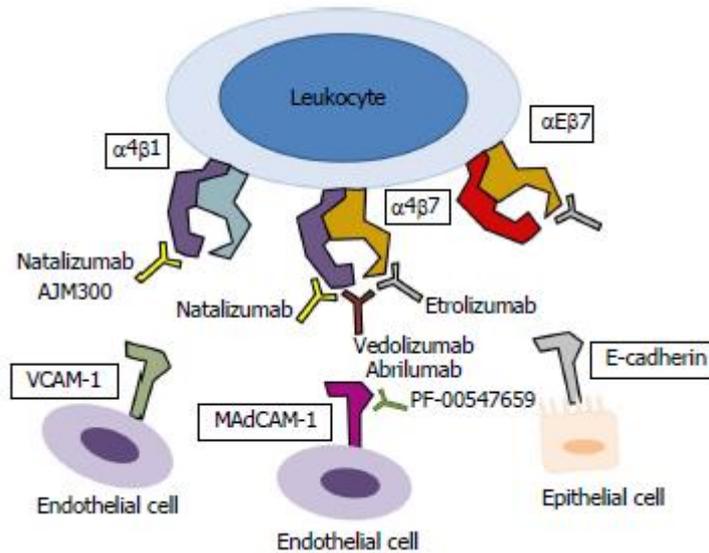
[Figura 7] – Terapêutica biológica na Doença Inflamatória Intestinal e os seus locais de ação

Adaptada de: Na SY and Moon W, 2019 "Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease"³²



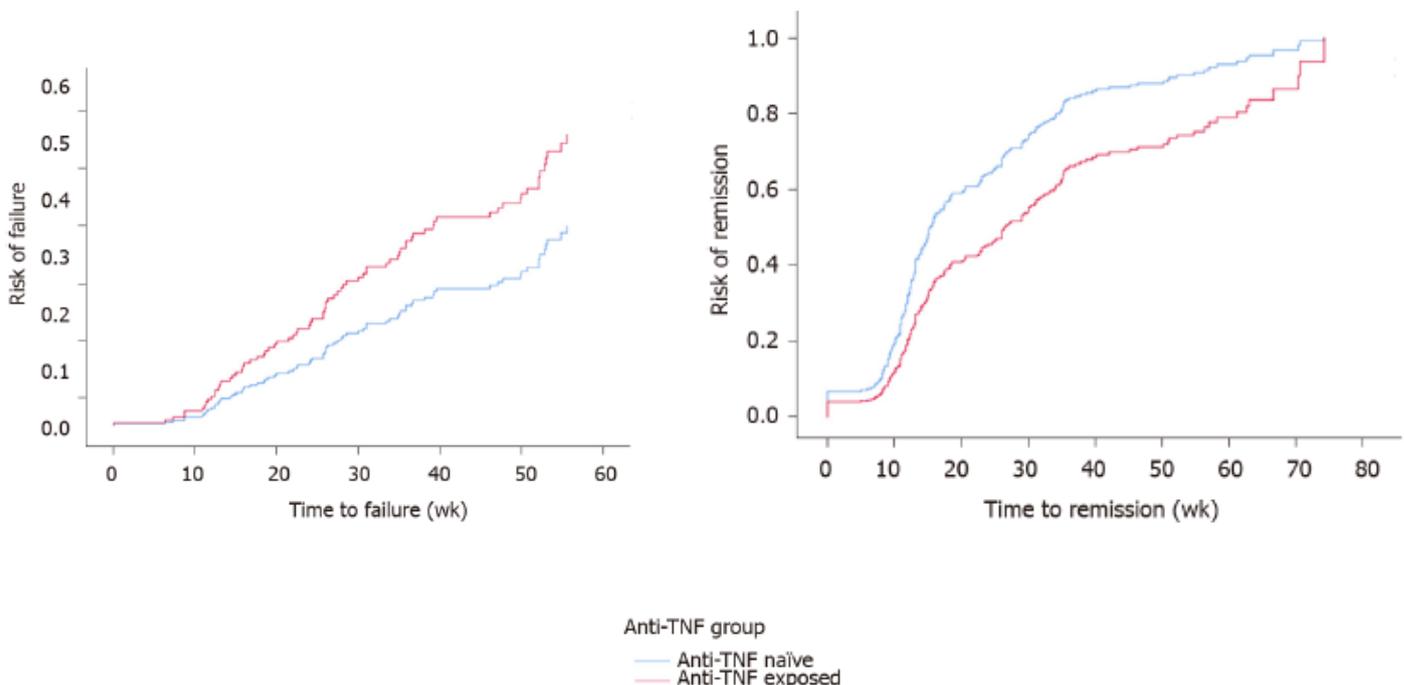
[Figura 8] – Terapêutica anti-integrinas na Doença Inflamatória Intestinal e os seus locais de ação

Adaptada de: Park SC et al 2018 “Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease”²⁶



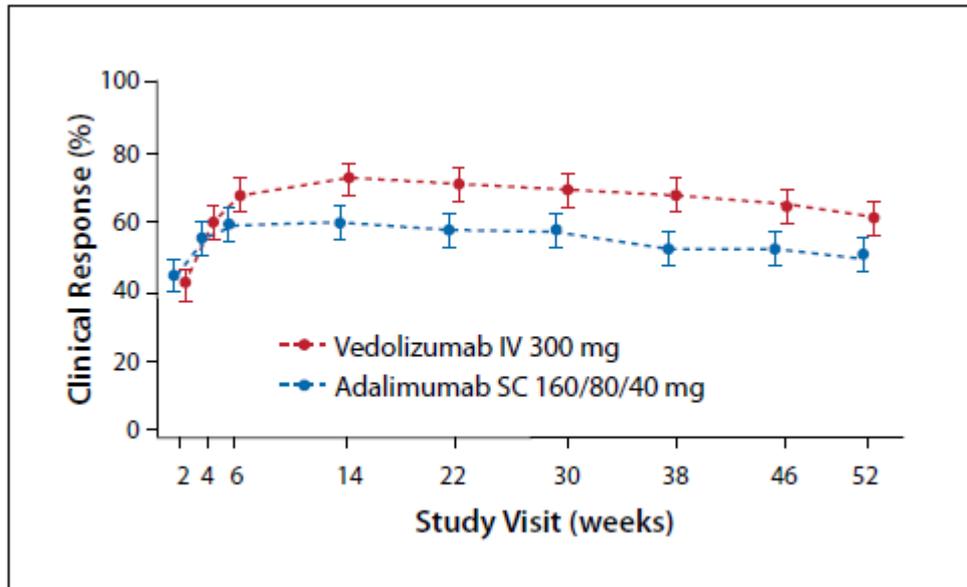
[Figura 9] – Comparação da perda de resposta ao Vedolizumab entre anti-TNF naïve vs previamente expostos

Adaptada de: Pulusu SSR et al. 2020 “Vedolizumab for ulcerative colitis: Real world outcomes from a multicenter observational cohort of Australia and Oxford”³¹



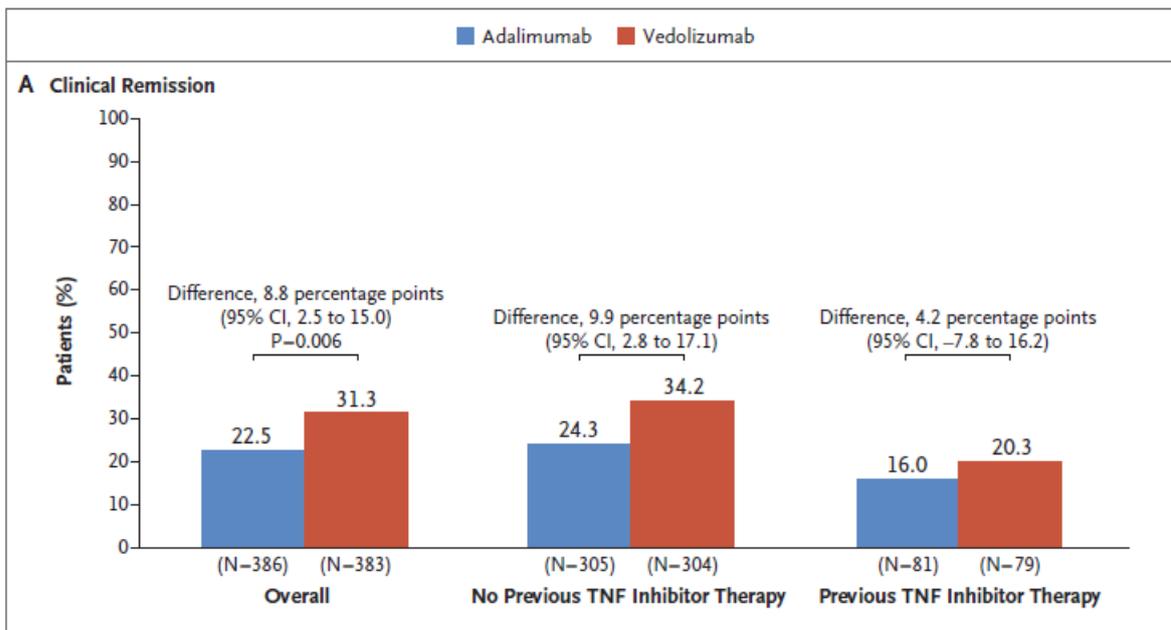
[Figura 10] – Taxas de reposta clínica do Vedolizumab no estudo VARSITY

Adaptada de: Gastroenterology & Hepatology, 2019. "VARSITY: A Double-Blind, Double-Dummy, Randomized Controlled Trial of Vedolizumab Versus Adalimumab in Patients With Active Ulcerative Colitis"^{44,56}



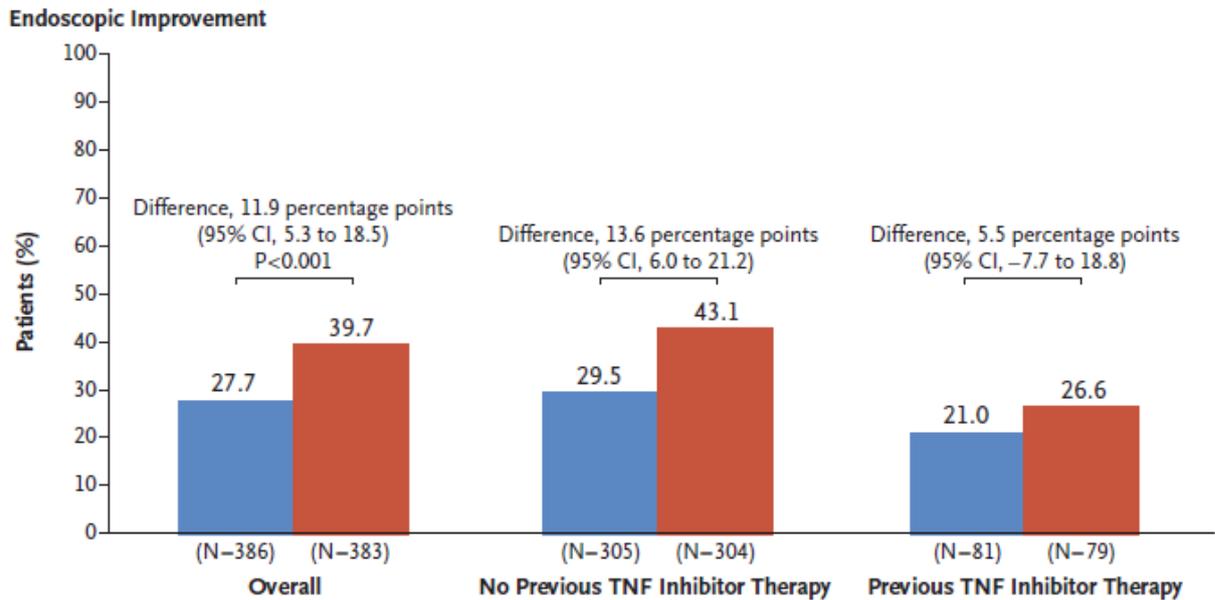
[Figura 11] – Remissão clínica do Vedolizumab na semana 52 no estudo VARSITY

Adaptada de: Gastroenterology & Hepatology, 2019. "VARSITY: A Double-Blind, Double-Dummy, Randomized Controlled Trial of Vedolizumab Versus Adalimumab in Patients With Active Ulcerative Colitis"^{44,56}



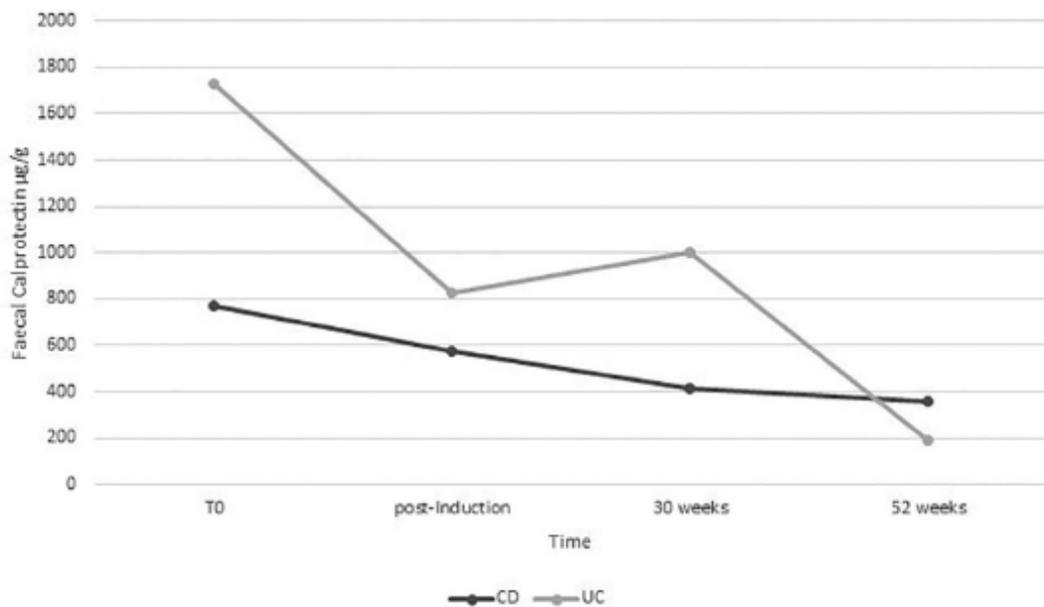
[Figura 12] – Cicatrização da mucosa com Vedolizumab na semana 52 no estudo VARSITY

Adaptada de: Gastroenterology & Hepatology, 2019. "VARSITY: A Double-Blind, Double-Dummy, Randomized Controlled Trial of Vedolizumab Versus Adalimumab in Patients With Active Ulcerative Colitis" ^{44,56}



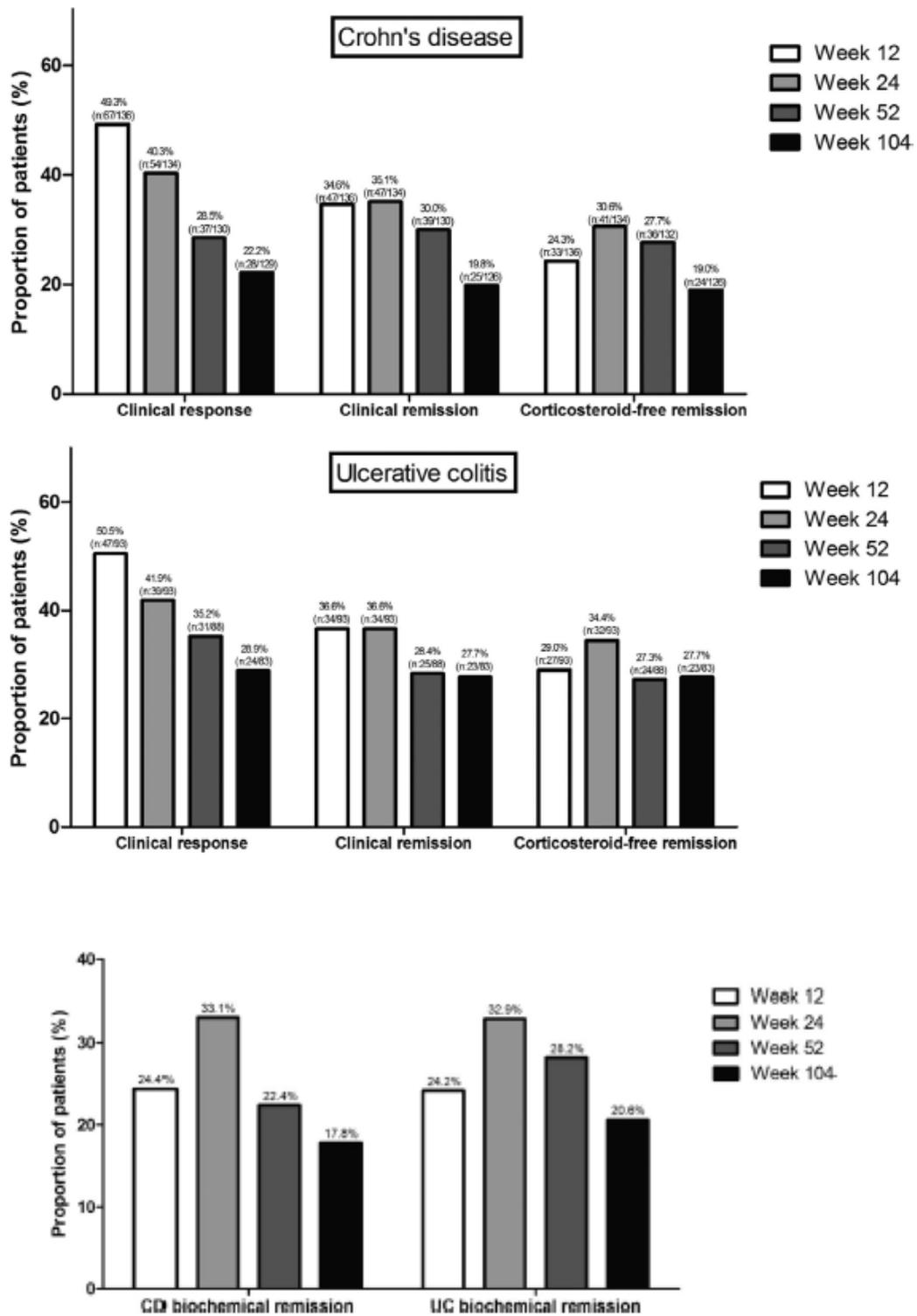
[Figura 13] – Variação da Calprotectina fecal com o tratamento com Vedolizumab

Adaptada de: F Zingone, B Barberio et al. 2020 "Good efficacy and safety of vedolizumab in Crohn's disease and ulcerative colitis in a real-world scenario" ³⁹



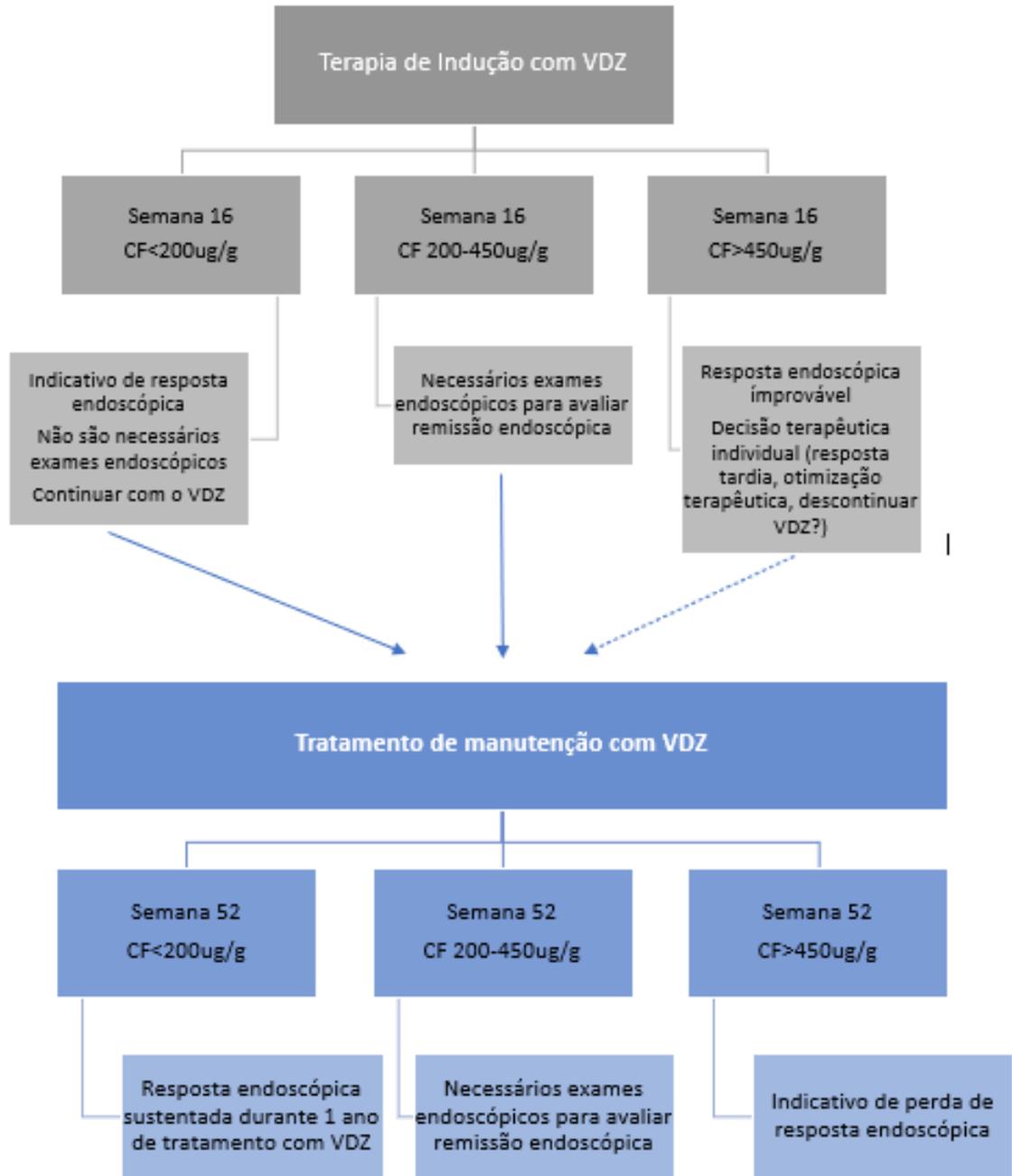
[Figura 14] – Eficácia do Vedolizumab em tratamento prolongado

Adaptada de: “Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease: Two-Year Results of the Initiative on Crohn and Colitis (ICC) Registry, A Nationwide Prospective Observational Cohort Study” 2020⁴³



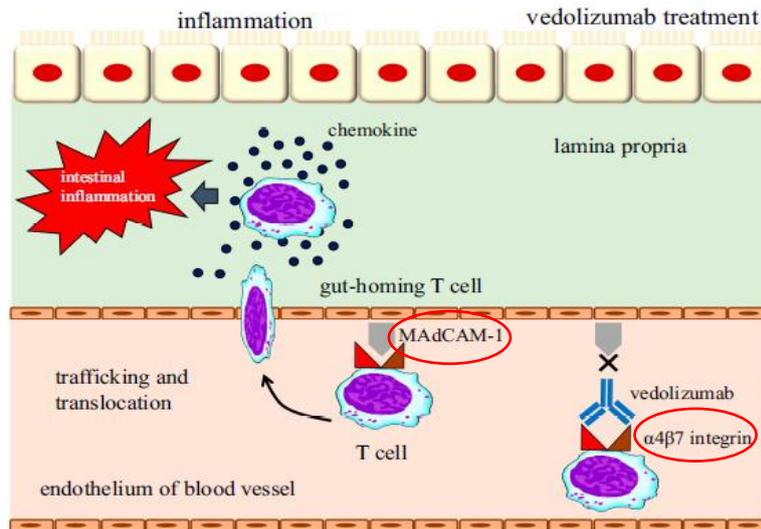
[Figura 15] – Relação Calprotectina fecal e remissão endoscópica da Doença Inflamatória Intestinal

Adaptada de: Pauwels et al. 2020 *“Fecal calprotectin is a reliable marker of endoscopic response to vedolizumab therapy: A simple algorithm for clinical practice”*⁵⁰



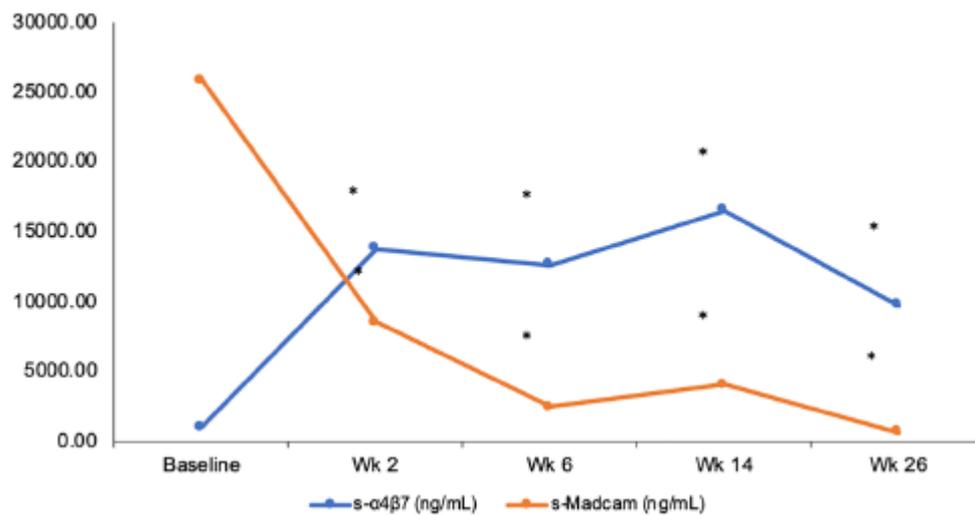
[Figura 16] – Possíveis marcadores de resposta (MAdCAM-I e integrina $\alpha4\beta7$) ao Vedolizumab

Adaptada de: Takatsu et al 2020 “Vedolizumab in the Treatment of Ulcerative Colitis: An Evidence-Based Review of Safety, Efficacy, and Place of Therapy”³³



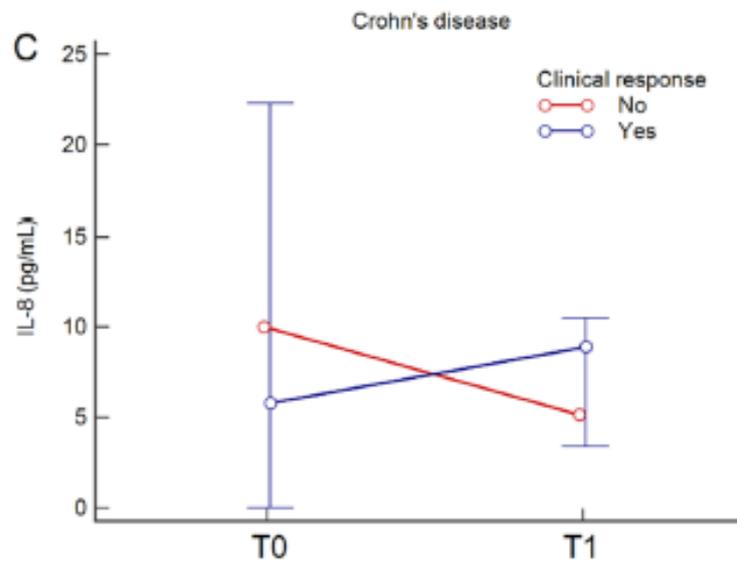
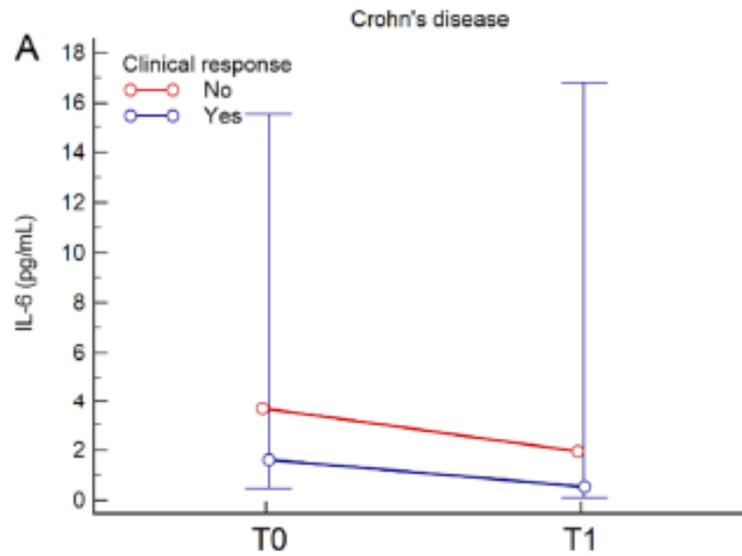
[Figura 17] – Relação entre concentrações de MAdCAM e $\alpha4\beta7$ e resposta ao Vedolizumab

Adaptada de: AK Holmer, R Battat et al. 2020 “Biomarkers are associated with clinical and endoscopic outcomes with vedolizumab treatment in Crohn’s disease”⁴⁸



[Figura 18] – Relação IL-6 e IL-8 na Doença de Crohn

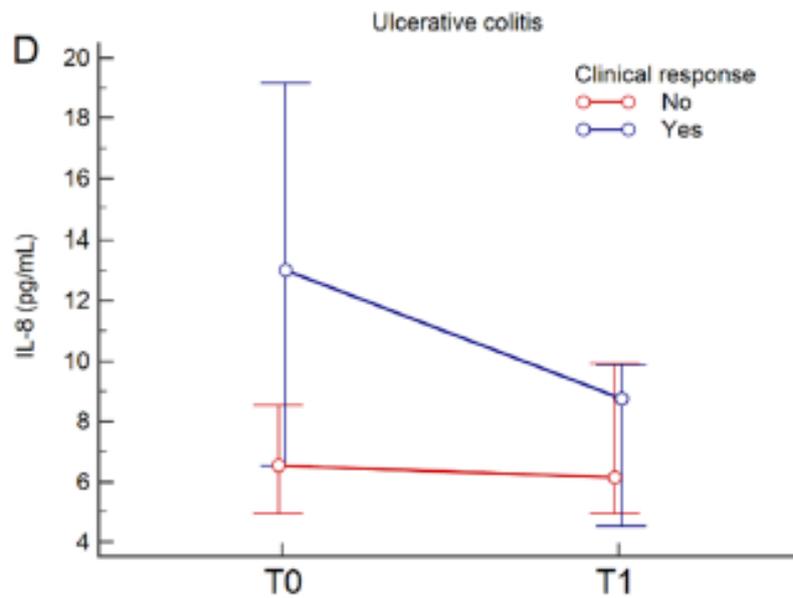
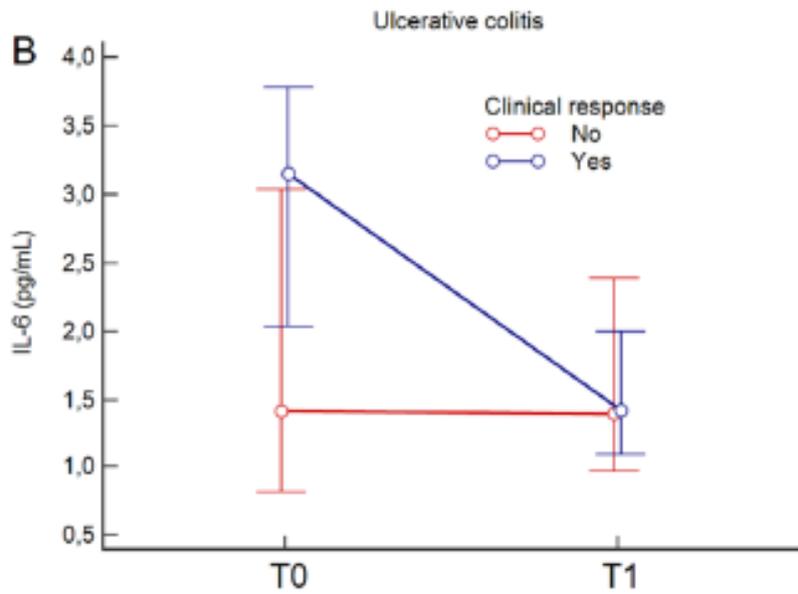
Adaptada de: J. Clin. Med. 2020 "Serum Interleukin-6 and -8 as Predictors of Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Diseases"⁴⁵



T0- 0 semanas de tratamento com VDZ
T1- 10 semanas de tratamento com VDZ

[Figura 19] – Relação IL-6 e IL-8 na Colite Ulcerosa

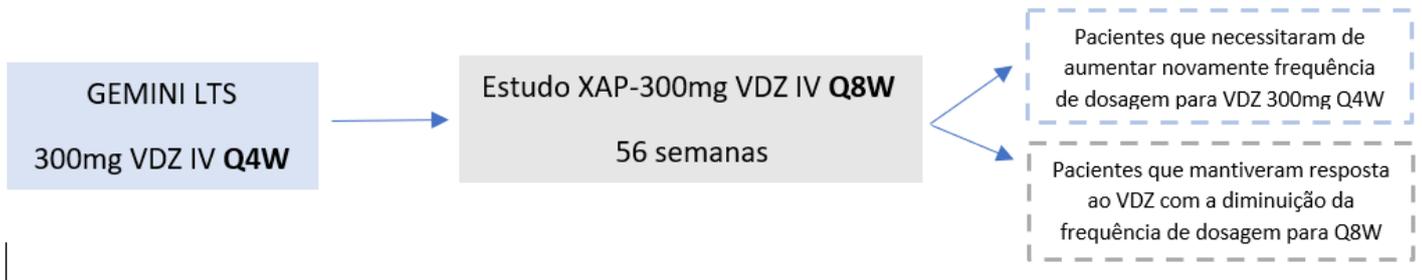
Adaptada de: J. Clin. Med. 2020 "Serum Interleukin-6 and -8 as Predictors of Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Diseases"⁴⁵



T0- 0 semanas de tratamento com VDZ
T1- 10 semanas de tratamento com VDZ

[Figura 20] – Descrição do Estudo XAP

Adaptada de: “*Vedolizumab Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics with Reduced Frequency of Dosing From Every 4 Weeks to Every 8 Weeks in Patients with Crohn’s Disease or Ulcerative Colitis*” 2020⁸



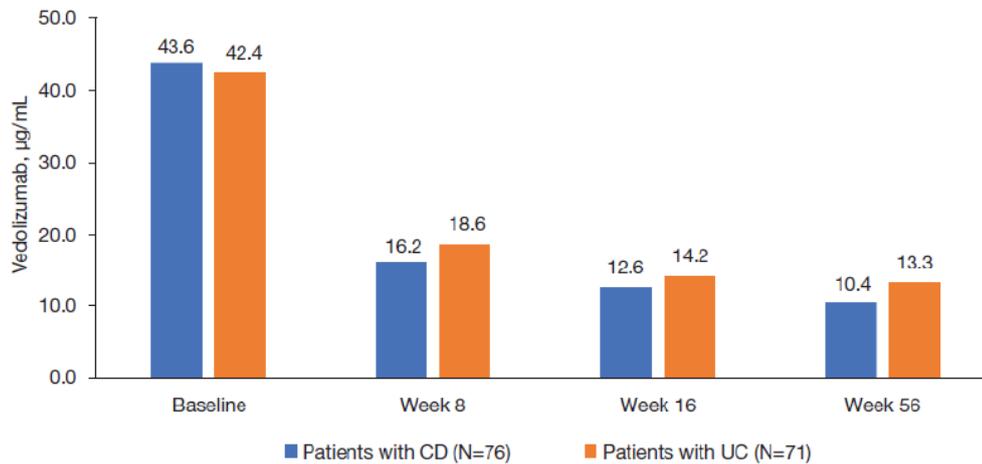
[Figura 21] – Estudo GEMINI LTS

Adaptada de: LOFTUS et al. 2020 “*Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease*”²⁵



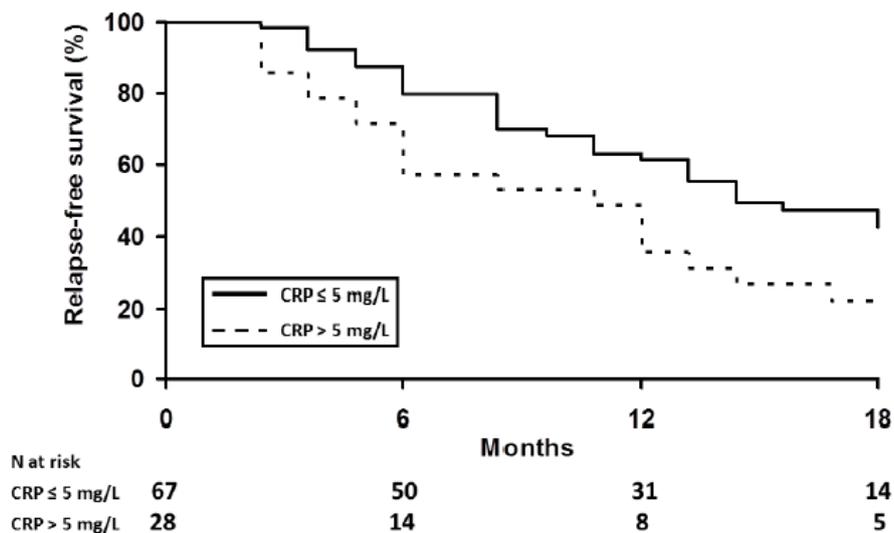
[Figura 22] – Resultados Estudo XAP

Adaptada de: “Vedolizumab Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics with Reduced Frequency of Dosing From Every 4 Weeks to Every 8 Weeks in Patients with Crohn’s Disease or Ulcerative Colitis” 2020⁸



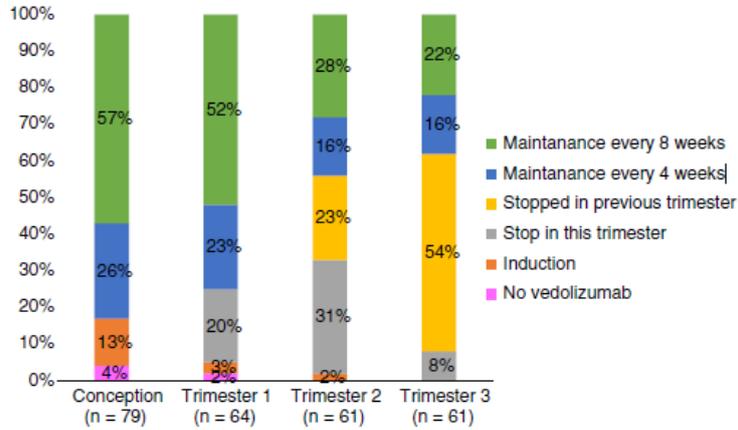
[Figura 23] – Relação taxa de recidiva da Doença Inflamatória Intestinal e valor de Proteína C Reativa

Adaptada de: “Maintenance of remission among patients with inflammatory bowel disease after vedolizumab discontinuation: a multicentre cohort study” 2020³⁰



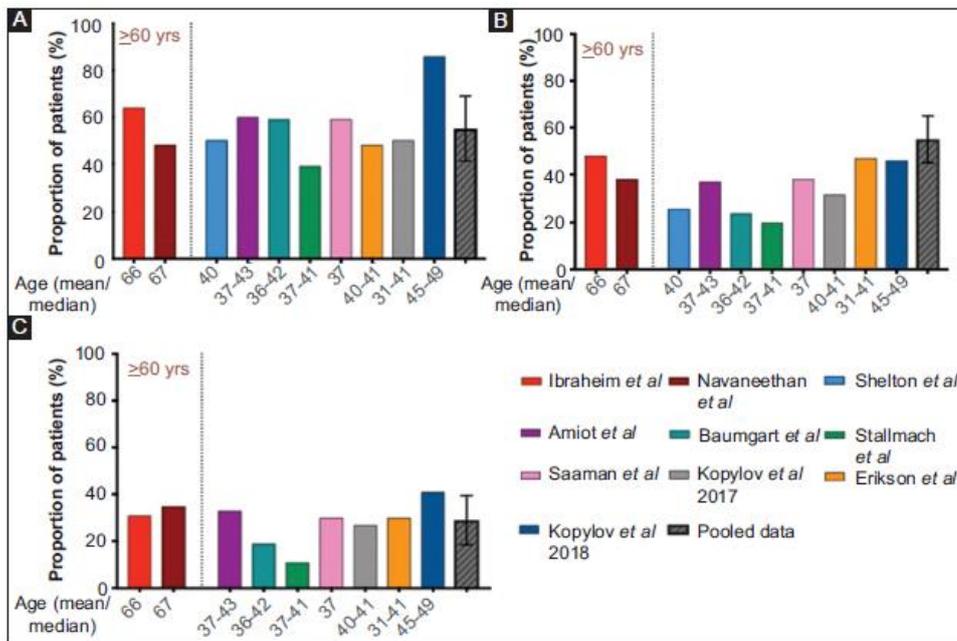
[Figura 24] – Tratamento da Doença Inflamatória Intestinal na gravidez

Adaptada de: MOENS et al. 2020 “Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study”⁵³



[Figura 25] – Distribuição da Doença Inflamatória Intestinal por faixa etária

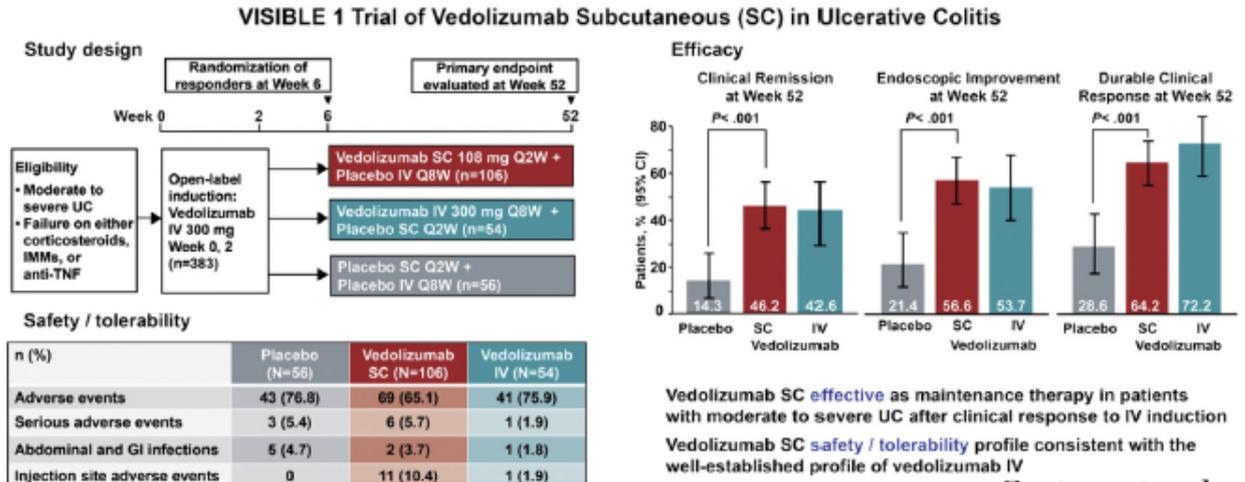
Adaptada de: H. Ibraheim et al. 2020 “Effectiveness and safety of vedolizumab in inflammatory bowel disease patients aged 60 and over: an observational multicentre UK experience”⁵⁴



A-Resposta clínica na semana 14 B- Remissão clínica na semana 14 C- Remissão clínica livre de corticoides

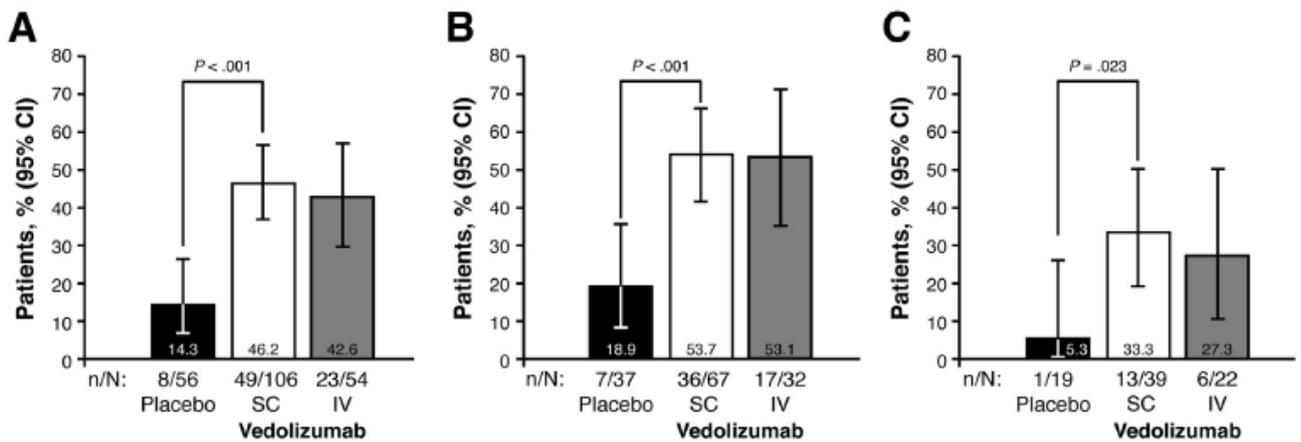
[Figura 26] – Estudo VISIBLE 1

Adaptada de: Sandborn et al. 2020 “Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis”⁵⁵



[Figura 27] – Eficácia e segurança de Vedolizumab Subcutâneo

Adaptada de: Sandborn et al. 2020 “Efficacy and Safety of Vedolizumab Subcutaneous Formulation in a Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis”⁵⁵



A-Remissão clínica na semana 52

B- Remissão clínica na semana 52 em doentes anti-TNFα naíve

C- Remissão clínica na semana 52 em doentes com exposição