



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS E APLICADAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM GESTÃO E ECONOMIA EM SAÚDE

LYNDEMBERG LUÍS LIMA DA SILVEIRA

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTICORPOS MONOCLONAIS
ANTI-TNF NA REMISSÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM COLITE ULCERATIVA**

Recife
2018

LYNDEMBERG LUÍS LIMA DA SILVEIRA

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTICORPOS MONOCLONAIS
ANTI-TNF NA REMISSÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM COLITE ULCERATIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Gestão e Economia da Saúde.

Área de concentração: Economia da Saúde

Orientador: Prof. Dr. César Augusto Souza de Andrade

Coorientadora: Dra. Maria Danielly Lima de Oliveira

Recife

2018

S587a Silveira, Lyndemberg Luís Lima da
Avaliação da eficácia e segurança de anticorpos monoclonais anti-TNF
na remissão clínica de pacientes com colite ulcerativa / Lyndemberg Luís
Lima da Silveira. - 2018.
50 folhas: il. 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. César Augusto Souza de Andrade e coorientadora
Prof.^a Dr.^a Maria Danielly Lima de Oliveira
Dissertação (Mestrado em Gestão e Economia da Saúde) –
Universidade Federal de Pernambuco, CCSA, 2018.
Inclui referências.

1. Colite ulcerativa. 2. Proctocolite idiopática. 3. Infliximabe. I.
Andrade, César Augusto Souza de (Orientador). II. Oliveira, Maria
Danielly Lima de (Coorientadora). III. Título.

336 CDD (22. ed.) UFPE (CSA 2019 – 023)

LYNDEMBERG LUÍS LIMA DA SILVEIRA

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DE ANTICORPOS MONOCLONAIS
ANTI-TNF NA REMISSÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM COLITE ULCERATIVA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gestão e Economia da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Gestão e Economia da Saúde.

Aprovada em: 14/03/2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. César Augusto Souza de Andrade (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Moacyr Jesus Barreto de Melo Rego (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Rafael Ramos da Silva (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

À minha família, especialmente, à minha mãe, por todo amor a mim dedicado e pelo apoio incondicional.

Dedico

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, pelo dom da vida. Também por permitir que eu conclua mais essa jornada, por me proteger e por sempre iluminar os meus caminhos.

A minha mãe, Elizabete, por sempre estar ao meu lado, me dando força quando necessário, por seu amor, carinho, dedicação e sacrifícios.

Ao meu irmão, Paulo Neto, por seu amor, carinho e companheirismo.

Ao meu padrasto, Roberto, por seu carinho e dedicação.

A todos os meus familiares que sempre torceram por mim, em especial, a minha prima Dani, padrinho Moacir, madrinha Carmen e Pedrinho, por me acolher em sua casa durante os dias de aula.

Ao meu orientador, César Augusto, por toda paciência, persistência, compreensão e por não ter desistido de mim.

À coordenação do PPGGES, em especial a Tunísia e ao Professor Moacyr pelo essencial apoio e boa vontade em ajudar sempre que necessário.

A todos os amigos que sempre me deram força para não desistir da batalha.

Ao Ministério da Saúde pelo apoio financeiro.

Muito Obrigado!

RESUMO

A colite ulcerativa é caracterizada por infiltrado leucocitário na mucosa e ulceração epitelial. É uma forma de doença inflamatória crônica do intestino grosso (cólon e reto), de acometimento idiopático e caracterizada por recorrente sangramento retal, diarreia, cólicas, dores abdominais e sintomas sistêmicos como febre, anemia e perda de peso. O Fator de Necrose Tumoral (TNF) é um mensageiro químico (citocina) importante para várias vias pró-inflamatórias. Sendo assim, os anticorpos monoclonais anti-TNF vem sendo utilizados no tratamento de diferentes doenças. Entretanto no tratamento terapêutico da colite ulcerativa, a seleção desses agentes ainda é controversa. Avaliar se o uso de anti-TNF (Infliximabe e Adalimumabe) é eficaz e seguro na resposta e remissão clínica a curto e longo prazo em pacientes com colite ulcerativa. A busca por evidência científica foi realizada nas bases de dados eletrônicas Pubmed (via Medline), Cochrane Library, CRD e Lilacs. Foram utilizados os descritores controlados de cada base de dados e sempre que disponível utilizou-se os sinônimos. Os seguintes termos foram adotados para a busca: "Colitis, Ulcerative", "Idiopathic Proctocolitis", Adalimumab e Infliximab. Não foi utilizado filtro de ano ou idioma. Foram selecionadas quatro revisões sistemáticas de qualidade moderada/alta que avaliavam a eficácia e segurança do infliximabe e adalimumabe versus placebo, no tratamento da colite ulcerativa. As evidências disponíveis demonstraram que os agentes biológicos (infliximabe e adalimumabe) são eficazes em todos os desfechos analisados, quando comparados ao placebo. Demonstrou também, que o infliximabe apresenta um melhor efeito clínico face ao adalimumabe. A terapia com anti-TNF- α não aumentou significativamente os eventos adversos globais. Infliximabe e adalimumabe foram superiores ao placebo em termos de efeitos clínicos a curto e longo prazo, sem aumentar significativamente os eventos adversos globais. Foi constatado também, que o infliximabe apresenta um melhor efeito clínico face ao adalimumabe, mas que ambos constituem mais uma alternativa terapêutica positiva no tratamento da colite ulcerativa.

Palavras-chave: Colite ulcerativa. Proctocolite idiopática. Infliximabe. Adalimumabe.

ABSTRACT

Ulcerative colitis is characterized by leukocyte infiltrate in the mucosa and epithelial ulceration. It is a form of chronic inflammatory disease of the large intestine (colon and rectum), of idiopathic affection and characterized by recurrent rectal bleeding, diarrhea, cramps, abdominal pains and systemic symptoms such as fever, anemia and weight loss. Tumor Necrosis Factor (TNF) is a chemical messenger (cytokine) that is important for several pro-inflammatory pathways. Thus, anti-TNF monoclonal antibodies have been used in the treatment of different diseases. However, in the therapeutic treatment of ulcerative colitis, the selection of these agents is still controversial. To assess whether the use of anti-TNF (Infliximab and Adalimumab) is effective and safe in the response and clinical remission in the short and long term in patients with ulcerative colitis. The search for scientific evidence was performed in the electronic databases Pubmed (via Medline), Cochrane Library, CRD and Lilacs. The controlled descriptors of each database were used and whenever synonyms were used. The following terms were used for the search: "Colitis, Ulcerative", "Idiopathic Proctocolitis", Adalimumab and Infliximab. No year or language filter was used. Four systematic reviews of moderate to high quality that evaluated the efficacy and safety of infliximab and adalimumab versus placebo in the treatment of ulcerative colitis were selected. Available evidence has shown that biological agents (infliximab and adalimumab) are effective in all endpoints compared to placebo. It has also demonstrated that infliximab has a better clinical effect against adalimumab. Anti-TNF- α therapy did not significantly increase global adverse events. Infliximab and adalimumab were superior to placebo in terms of short- and long-term clinical effects without significantly increasing global adverse events. It was also found that infliximab has a better clinical effect against adalimumab, but that both are a more positive therapeutic alternative in the treatment of ulcerative colitis.

Keywords: Ulcerative colitis. Idiopathic proctocolitis. Infliximab. Adalimumab.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Doença de Crohn versus Colite Ulcerativa	18
Figura 2 -	Distribuição mundial da incidência de colite ulcerativa	20
Figura 3 -	Estrutura biológica do Infliximabe e mecanismo de ação	24
Figura 4 -	Estrutura biológica do Adalimumabe e mecanismo de ação	25
Figura 5 -	Fluxograma de seleção dos estudos	33
Figura 6 -	Forest plot da resposta clínica a curto prazo após o uso de anti-TNF- α para o tratamento da colite ulcerativa	35
Figura 7 -	Forest plot da resposta clínica a longo prazo após o uso de anti-TNF- α para o tratamento da colite ulcerativa	36
Figura 8 -	Forest plot da remissão clínica a curto prazo após o uso de anti-TNF- α para o tratamento da colite ulcerativa	37
Figura 9 -	Forest plot da remissão clínica a longo prazo após o uso de anti-TNF- α para o tratamento da colite ulcerativa	38
Figura 10 -	Forest plot da taxa de colectomia após o uso de anti-TNF- α para o tratamento da colite ulcerativa	38
Figura 11 -	Forest plot da cicatrização da mucosa após o uso de anti-TNF- α para o tratamento da colite ulcerativa	39
Figura 12 -	Forest plot de eventos adversos pós o uso de anti-TNF- α para o tratamento da colite ulcerativa	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Passos para a revisão sistemática e meta-análise	16
Tabela 2 -	Estruturação da pergunta PICO	27
Tabela 3 -	Estratégias de busca e resultados obtidos segundo as bases de dados utilizadas	28
Tabela 4 -	Sumário da relação de desfechos avaliados nos estudos incluídos na análise	32
Tabela 5 -	Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas no estudo sobre a eficácia e segurança dos anti-TNF- α (Infliximabe e Adalimumabe) no tratamento da colite ulcerativa	34

LISTA DE SIGLAS

ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CU	Colite Ulcerativa
DC	Doença de Crohn
DECS	Descritores em Saúde
DIIs	Doenças Inflamatórias Intestinais
DM	Diferença da Média
IC	Intervalo de Confiança
IL	Interleucina
IV	Inverso da Variância
MMP	Metaloproteinases
RR	Risco Relativo
RU	Retocolite Ulcerativa
SUS	Sistema Único de Saúde
TGI	Trato Gastrointestinal
TNF	Fator de Necrose Tumoral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1	Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS)	15
2.2	Meta-análise	16
2.3	Eficácia e Segurança.....	17
2.4	Colite Ulcerativa	17
2.4.1	A Doença.....	17
2.4.2	Aspectos Epidemiológicos.....	19
2.4.3	Manifestações Clínicas.....	20
2.4.4	Fisiopatologia da Doença	21
2.4.5	Diagnóstico.....	22
2.4.6	Tratamento	22
2.5	Infliximabe.....	23
2.6	Adalimumabe	24
3	OBJETIVOS	26
3.1	Objetivo Geral	26
3.2	Objetivos Específicos	26
4	METODOLOGIA	27
4.1	Formulação da Pergunta Pico	27
4.2	Estratégia de Busca	28
4.3	Critérios de inclusão	29
4.4	Critérios de exclusão	29
4.5	Seleção, extração e manejo dos resultados	29
4.5.1	Seleção dos estudos e extração dos dados	29
4.5.2	Qualidade metodológica dos estudos.....	30
4.5.3	Síntese dos dados e análise estatística	30

5	RESULTADOS.....	32
5.1	Resultado da busca e características.....	32
5.2	Avaliação da qualidade metodológica.....	34
5.3	Resposta clínica a curto prazo.....	34
5.4	Resposta clínica a longo prazo	35
5.5	Remissão clínica a curto prazo	36
5.6	Remissão clínica a longo prazo	37
5.7	Taxa de colectomia	38
5.8	Cicatrização da mucosa.....	39
5.9	Eventos adversos.....	39
6	DISCUSSÃO	41
7	CONCLUSÃO	42
8	PERSPECTIVA	43
	REFERÊNCIAS.....	44

1 INTRODUÇÃO

A colite ulcerativa é uma forma de doença inflamatória crônica do intestino, de acometimento idiopático e caracterizada por recorrente sangramento retal, diarreia, cólicas e dores abdominais e sintomas sistêmicos como febre, anemia e perda de peso^{1,2}. Sua incidência e prevalência é maior na população caucasiana, de acordo com o estudo realizado por Danese e colaboradores (2014)³, a incidência da colite ulcerativa variou entre 1,2 e 20,3 casos por 100.000 pessoas/ano, já sua prevalência variou entre 7,6 e 246 casos para cada 100.000 pessoas. No Brasil, os estudos epidemiológicos são restritos a determinadas regiões e apontam para uma incidência de 4,5 casos a cada 100.000 habitantes⁴.

Atualmente as opções de tratamento incluem aminossalicilatos, corticosteroides, medicamentos imunossupressores e agentes biológicos como agentes anti-TNF- α . A terapia medicamentosa com aminossalicilatos é indicada como primeira linha de tratamento para remissão da colite ulcerativa leve a moderada. Pacientes que não apresentam uma resposta adequada ao tratamento com aminossalicilato, recomenda-se o tratamento com corticosteroides^{5,6}. Além disso, os imunossupressores (azatioprina e mercaptopurina) são sugeridos para o tratamento de pacientes com colite ulcerativa grave, não responsivos aos corticosteroides orais⁷. No entanto, cada vez mais pacientes com colite ulcerativa submetidos à terapia convencional, apresentam uma série de eventos adversos e resposta limitada no controle da doença a longo prazo.

As citocinas como o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) desempenham um papel central na modulação dos processos inflamatórios, podendo assim, ser um alvo para a terapia de doenças inflamatórias do intestino. A inibição de citocinas específicas por meio do uso de agentes antagonistas do fator de necrose tumoral (anti-TNF- α), vem sendo utilizada no tratamento de diferentes doenças inflamatórias como doença de Crohn, artrite reumatoide e psoríase⁸⁻¹¹. Entretanto no tratamento terapêutico da colite ulcerativa, a seleção do anti-TNF- α ainda há controversa.

Devido à necessidade de analisar a eficácia e segurança dos anti-TNF- α (Infliximabe e Adalimumabe) em pacientes com colite ulcerativa, o presente estudo tem como objetivo avaliar os resultados do tratamento na resposta e remissão da doença. Para avaliação dos desfechos foi considerado como parâmetro clinicamente relevante na medida de eficácia e segurança, o número de pacientes que

alcançaram resposta e remissão clínica a curto e longo prazo; número de pacientes que alcançaram cicatrização da mucosa, taxa de colectomia, juntamente com a proporção de eventos adversos ocorridos após o tratamento.

Sendo assim faz-se necessário analisar as evidências científicas disponíveis atualmente acerca da eficácia e segurança dos anti-TNF α (Infliximabe e Adalimumabe) sobre a resposta e remissão clínica em pacientes com colite ulcerativa, visando ao bem comum e à eficiência do Sistema Único de Saúde (SUS).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS)

Os sistemas de saúde de diferentes países vêm sofrendo o impacto provocado por um cenário de elevação de gastos e de restrição de recursos em saúde, além da consequente reestruturação dos serviços. Assim, os gestores têm demandado informações consistentes sobre os benefícios das tecnologias e a repercussão financeira sobre a esfera pública, visando a subsidiar a formulação de políticas e a efetiva tomada de decisão¹².

O conceito de tecnologia em saúde abrange qualquer intervenção que pode ser utilizada para promover a saúde. Esse conceito não inclui somente as tecnologias que interagem diretamente com os pacientes, tais como medicamentos e equipamentos (tecnologias biomédicas) e procedimentos médicos como anamnese, técnicas cirúrgicas e normas técnicas de uso de equipamentos (que em conjunto com as tecnologias biomédicas são chamadas de tecnologias médicas), mas também os sistemas organizacionais e de suporte dentro dos quais os cuidados com saúde são oferecidos¹³.

A Avaliação de Tecnologias em Saúde é uma área cuja atividade é multi e interdisciplinar - sintetiza os conhecimentos sobre a aplicação de tecnologias de saúde na sociedade, mostrando as suas consequências a curto, médio e longo prazo. Tem por objetivo principal, subsidiar as decisões relativas à difusão e incorporação destas tecnologias pelos gestores, profissionais de saúde e pacientes. Nessa área, realizam-se revisões que procuram abranger todas as evidências científicas disponíveis sobre as características técnicas, segurança, eficácia, efetividade, custo, custo-efetividade, impacto de implementação além de considerações socioculturais, éticas e legais da aplicação da tecnologia que está sendo avaliada^{14,15}.

No contexto internacional, a ATS surgiu nos anos 60, configurando-se como um importante instrumento no auxílio à tomada de decisão dos gestores em saúde, assim como dos clínicos, dos chefes de serviços, das organizações de pacientes, do sistema judiciário e dos ministros de saúde¹⁶.

No Brasil as atividades nesse campo foram iniciadas na década de 80, assumindo papel crescente tanto no meio acadêmico quanto nas políticas públicas^{13,17}.

Existem flagrantes problemas em três frentes da gestão pública: o uso das tecnologias que não dispõem de eficácia constatada; outras sem efeito, ou com resultados deletérios, que continuam sendo utilizadas; e as eficazes que apresentam baixa utilização¹⁸. Dessa forma, o Poder Público, em sua função reguladora, tem recorrido às evidências científicas como ferramenta balizadora para priorizar devidamente as tecnologias a serem incorporadas em seus sistemas de saúde¹².

2.2 Meta-análise

O avanço do conhecimento científico depende da acumulação sistemática de informação. Nesse sentido, é imperativo estabelecer procedimentos confiáveis que orientem a síntese de estudos produzidos em uma determinada área de pesquisa¹⁹.

Denomina-se revisão sistemática da literatura a revisão planejada da literatura científica, que usa métodos sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente estudos relevantes sobre uma questão claramente formulada²⁰.

O objetivo da sistematização é reduzir possíveis vieses que ocorreriam em uma revisão não-sistemática, tanto os vieses observados na forma de revisão da literatura e na seleção dos artigos quanto aqueles detectados pela avaliação crítica de cada estudo²¹.

Meta-análise é o método estatístico utilizado na revisão sistemática para integrar os resultados dos estudos incluídos e aumentar o poder estatístico da pesquisa primária²¹. Na tabela 1 encontram-se, resumidamente, os passos para a realização de uma revisão sistemática e meta-análise.

Tabela 1 - Passos para a revisão sistemática e meta-análise

1. Definir claramente a questão a ser formulada.
2. Buscar em diversas fontes todos os estudos confiáveis, abordando a questão.
3. A partir de critérios claros de inclusão e de exclusão, selecionar os estudos e avaliar sua qualidade.
4. Coletar os dados de cada estudo e apresentá-los de forma clara.

5. Avaliar a heterogeneidade entre os estudos.
6. Calcular os resultados de cada estudo (e combiná-los, se apropriado), estimando o desempenho diagnóstico.
7. Avaliar o efeito da variação da validade de cada estudo nas estimativas de desempenho diagnóstico.
8. Interpretar os resultados, avaliando o quanto se pode generalizar da revisão e/ou meta-análise, conforme as características dos pacientes.

Fonte: Irwig L, Tosteson AN, Gatsonis C, Lau J, Colditz G, Chalmers TC, et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. *Ann Intern Med.* 1994; 120 (8): 667-76. Dinnes J, Deeks J, Kirby J, Roderick P. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Health Technol Assess.* 2005; 9 (12): 1-113, iii, apud, Marcos R. de Sousa; Antonio Luiz P. Ribeiro. *Revisão Sistemática e Meta-análise de Estudos de Diagnóstico e Prognóstico: um Tutorial.* *Arq Bras Cardiol* 2009;92(3): 241-251.

2.3 Eficácia e Segurança

A avaliação das diversas intervenções em saúde, tanto sob a perspectiva clínico-assistencial quanto de políticas de saúde, pode ser descrita em algumas etapas, e entre elas estão: segurança e eficácia. Primordialmente, faz-se a demonstração em estudos experimentais e em humanos da segurança de determinado produto. E posteriormente faz-se a demonstração da eficácia de uma intervenção, isto é, o efeito global em termos de saúde que pode ser alcançado quando aplicada em condições ideais²³.

Mesmo que a maioria das tecnologias introduzidas tenham gerado benefícios para a sociedade, algumas não resultaram em melhoria e outras foram até mesmo deletérias^{24,25}. Isso demonstra que, nas pesquisas para a introdução dessas tecnologias, existe a necessidade de determinar o desfecho clínico das intervenções em termos de eficácia (demonstração de benefício em ambiente controlado de ensaios clínicos), segurança e efetividade (benefício em estudos aplicados ao mundo real) antes da sua aplicação nos sistemas de saúde²⁶.

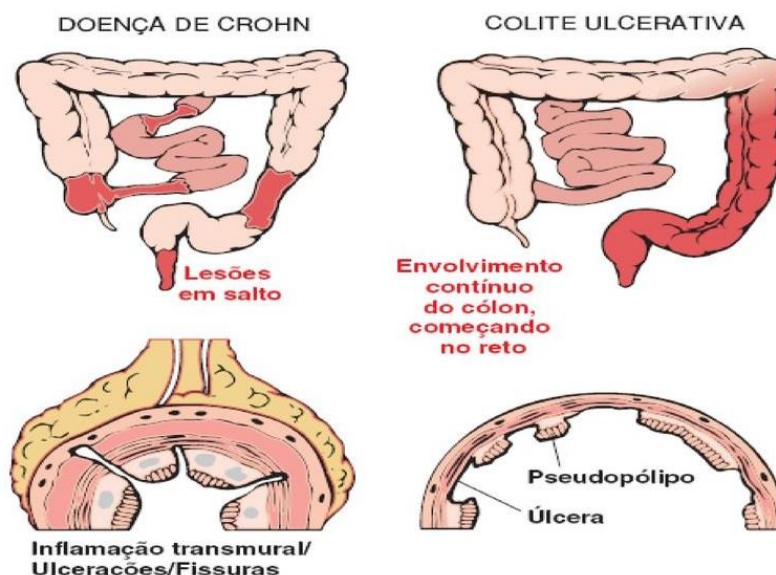
2.4 Colite Ulcerativa

2.4.1 A Doença

Dentre as doenças inflamatórias intestinais (DIIs), está incluído um amplo espectro de afecções causadas por inflamação crônica do trato gastrointestinal (TGI), que podem ou não ter uma causa ou agente patogênico específico. As DIIs não-específicas são assim denominadas por possuírem uma etiologia desconhecida e compreendem a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RU) ou, simplesmente, colite ulcerativa (CU)^{27,28,29}, e constituem sério problema de saúde pública em muitos países no mundo³⁰.

A colite ulcerativa acomete exclusivamente o intestino grosso (cólon e reto) e é caracterizada por infiltrado leucocitário na mucosa e ulceração epitelial, e a doença de Crohn, pode afetar qualquer segmento do trato digestivo e é caracterizada por um processo inflamatório transmural frequentemente granulomatoso^{27,28,29}. Ambas são idiopáticas e se manifestam clinicamente com quadros que podem se estender por anos e décadas com diarreia de evolução prolongada e recidivante. Por outro lado, são doenças com algumas características fisiopatológicas e clínicas peculiares que as diferem tanto na evolução quanto na sensibilidade terapêutica³¹.

Figura 1 - Doença de Crohn versus Colite Ulcerativa.



Fonte: <http://pathology.com.br/crohncompl.htm>

Acredita-se que a etiopatogenia da RU, apesar de ainda não bem esclarecida, relaciona-se à resposta imunológica anormal à microbiota bacteriana da luz intestinal, que estaria associada a alterações na função de barreira da mucosa. Isso ocorre, pois o epitélio intestinal representa uma barreira física para a entrada de

bactérias. Suas células revestidas por receptores de membrana específicos são capazes de distinguir entre bactérias comensais e invasoras, orientando sua destruição e mantendo a homeostasia do sistema imune intestinal³².

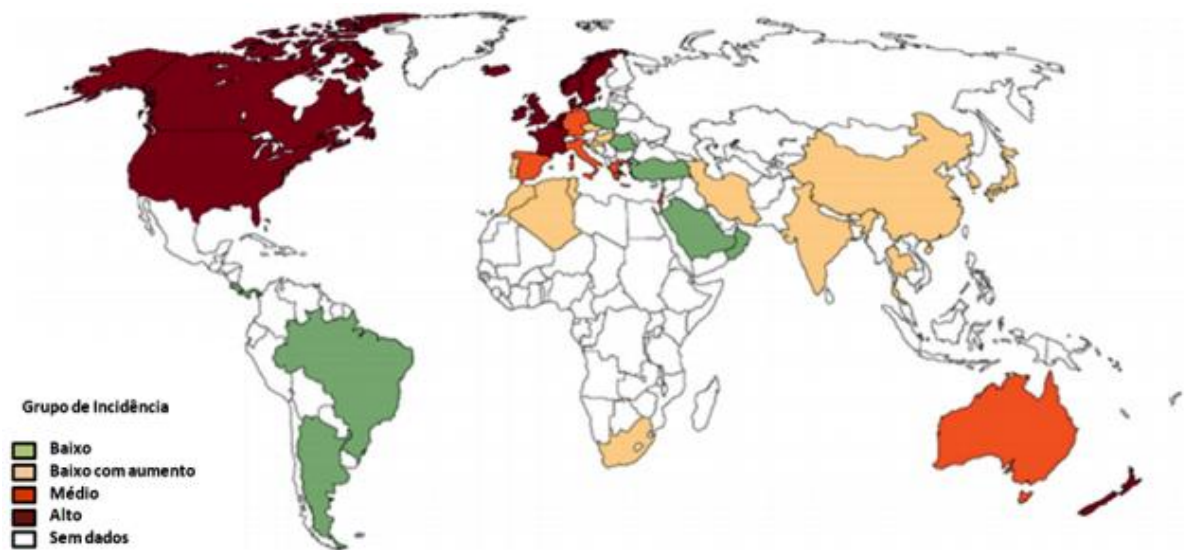
A colite ulcerativa sempre afeta o reto e também variáveis porções proximais do cólon, em geral de forma contínua, ou seja, sem áreas de mucosa normais entre as porções afetadas. De acordo com a porção afetada, os pacientes podem ser classificados como tendo a doença limitada ao reto (proctite), proctossigmoidite (quando afeta até a porção média do sigmóide), com envolvimento do cólon descendente até o reto (colite esquerda) e envolvimento de porções proximais à flexura esplênica (pancolite)³³.

2.4.2 Aspectos Epidemiológicos

A colite ulcerativa afeta tanto indivíduos do sexo masculino quanto do feminino, em todas as idades, com um pico de ocorrência entre a segunda e a quarta década de vida, e outro na sexta década^{34,35,36}. Acredita-se que fatores genéticos, infecciosos e imunológicos provavelmente influenciem na gênese da doença³⁷, assim como fatores ambientais, pois segundo estudo realizado por Corman (2005), indivíduos sadios quando emigram para regiões de maior prevalência da doença, passam a apresentar um risco maior de desenvolvê-la³⁴.

A incidência das DII sofre diferenças geográficas e étnicas, sendo mais comum em brancos e na população originária do Norte da Europa e um pouco menos comum na América do Sul, União Soviética e Japão³⁴. A América Latina como um todo é considerada uma região de baixa prevalência da doença quando comparada com países como os EUA, Reino Unido e Austrália³⁶. De maneira geral, pode-se considerar a incidência aproximada de dez casos de colite ulcerativa para 100.000 habitantes³⁸.

Figura 2 - Distribuição mundial da incidência de colite ulcerativa.



Fonte: <http://scienceblogs.com.br/meiodecultura/tag/colite-ulcerativa/>

2.4.3 Manifestações Clínicas

De maneira geral, a colite ulcerativa apresenta-se com quadro de diarreia, associada ou não a sangue nas fezes, dor abdominal e perda de peso, podendo levar a quadros de urgência e incontinência fecal com sua evolução. Porém, devido à irritabilidade do reto, geralmente as evacuações são frequentes, em pequenos volumes e associadas a sangue, contudo em pacientes idosos a frequência de espasmos pode levar à constipação³⁹. Deve-se, contudo, considerar a exclusão de doenças infecciosas.

A diarreia, na colite ulcerativa, usualmente associa-se com exsudação de soro, secreção de muco e perda de sangue da mucosa inflamada. Perturbações graves da homeostasia hídrica podem ocorrer na colite aguda³⁴.

No quadro geral o paciente pode apresentar febre, mal-estar e dor abdominal, principalmente no quadrante inferior esquerdo, que na maioria dos casos segue curso contínuo e crônico, mas também pode evoluir de forma intermitente crônica, com períodos quiescentes, entre outros, de ataques agudos, que podem durar semanas ou meses^{39,40}.

Relacionado aos exames laboratoriais o paciente apresenta-se muitas vezes anêmico, pela dificuldade de absorção ou perda sanguínea, com leucocitose,

hipopotassemia em casos de diarreia intensa e aumento progressivo da velocidade de sedimentação de eritrócitos (VHS), bem como elevação da proteína C-reativa, útil para acompanhar a progressão e gravidade da doença³⁹. Todavia, vale a pena ressaltar que nenhum desses marcadores são específicos das DII e podem estar elevados em diversas situações.

Em 60 a 70% dos casos, há ausência completa dos sintomas entre os ataques, mas a doença é recidiva com frequência variável. Ocasionalmente, são vistos pacientes assintomáticos que possuem alterações à endoscopia colorretal³⁴.

Existem, eventualmente, manifestações extraintestinais tais como: doença hepática (icterícia, colangite, hepatomegalia, coagulopatia), artrite (grandes articulações), lesões oculares (irite, episclerite, ceratite, blefarite, retinite, neurite retrobulbar), manifestações cutâneas (eritema nodoso, piodermite gangrenosa, ulceração aftóide), doença renal (pielonefrite, nefrolitíase) e amiloidose secundária³⁴.

2.4.4 Fisiopatologia da Doença

Levando-se em consideração que o lúmen do cólon é um local muito contaminado, é surpreendente imaginar o sistema de defesa que deve possuir, de forma que a função de barreira, separando o interior intestinal de suas células estéreis, com muco formado por glicoproteínas, é o principal meio pelo qual a mucosa colônica é preservada do ataque antigênico e está diretamente envolvida nas causas que ocasionam o desenvolvimento das doenças inflamatórias intestinais, ou seja, em sua etiopatogenia^{41,38}.

Como dito anteriormente, uma barreira epitelial deficiente, juntamente com uma resposta imune inapropriada seriam fatores importantes na fisiopatologia da colite ulcerativa⁴². Na colite, células T auxiliares, ativadas na lâmina própria e no sangue periférico, secretam citocinas inflamatórias. A partir daí, são ativadas mais células inflamatórias, como macrófagos e células B, e também ocorre o recrutamento de outros linfócitos, leucócitos inflamatórios, e outras células do sistema imune⁴³.

A ativação de células imunes é posteriormente acompanhada pela produção de mediadores de inflamação não-específicos, como: outras citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, assim como metabólitos do ácido araquidônico (prostaglandinas e leucotrienos) e espécies reativas do oxigênio. Esses mediadores

intensificam o processo inflamatório e a destruição tecidual, o que resulta nas manifestações clínicas da doença. O recrutamento adicional de leucócitos do espaço vascular para os sítios da doença é importante para a continuidade do processo inflamatório⁴⁴.

2.4.5 Diagnóstico

O diagnóstico é estabelecido pela avaliação da história clínica, por exames laboratoriais (hemograma, plaquetas, ureia, creatinina, sódio, potássio, albumina, VHS, proteína C reativa - PCR, provas de função hepática), exame das fezes, exame endoscópico, achados radiológicos e histopatológicos. A retossigmoidoscopia flexível é útil para definir as porções afetadas, devendo ser realizada de preferência sem preparo do intestino e evitando-se a insuflação excessiva de ar se inflamação acentuada estiver presente, uma vez que o tratamento é realizado de acordo com a extensão da doença. A colonoscopia não é normalmente necessária na fase aguda e deve ser evitada, se possível, pois pode desencadear um quadro de megacólon tóxico³⁶.

Porém, não há nenhuma característica que isoladamente feche um diagnóstico de doença inflamatória intestinal específica, além de algumas vezes, mesmo com a combinação dos achados, não ser possível a determinação precisa de doença de Crohn ou retocolite ulcerativa. Dessa forma, 5%-20% destes pacientes são encaixados no quadro de portadores de colite não classificada^{38, 32,45}.

2.4.6 Tratamento

Para o alívio dos sintomas, a prevenção de recidivas, a indução da remissão em pacientes com a doença em atividade e a cicatrização de fístulas envolve uma abordagem farmacológica bastante complexa devido ao desconhecimento da natureza dos agentes responsáveis pelo processo inflamatório, das variações na farmacocinética dos medicamentos utilizados para o tratamento e também das características peculiares de cada paciente⁴⁶.

Os fármacos mais convencionalmente usados na colite ulcerativa são os aminosalicilatos, corticóides e imunomoduladores. O protocolo mais comum inclui

aminosalicilatos para manter a remissão e os corticóides, usados durante os episódios agudos⁴⁷.

Os aminossalicilatos são os fármacos mais utilizados, em especial a sulfassalazina. Contudo, nos casos em que não há resposta aos salicilatos, ou na doença moderada à grave, pode-se fazer uso dos corticóides⁴⁴. O corticóide mais utilizado é a prednisona, mas também podem ser usados outros, como a budesonida que, apesar de seu alto custo, tem menos efeitos colaterais. Já os imunomoduladores (azatioprina, mercaptopurina, ciclosporina) são utilizados nos pacientes para os quais o corticóide não pode ser diminuído ou retirado com sucesso^{44,47}, ou seja, pacientes não responsivos aos corticoides orais.

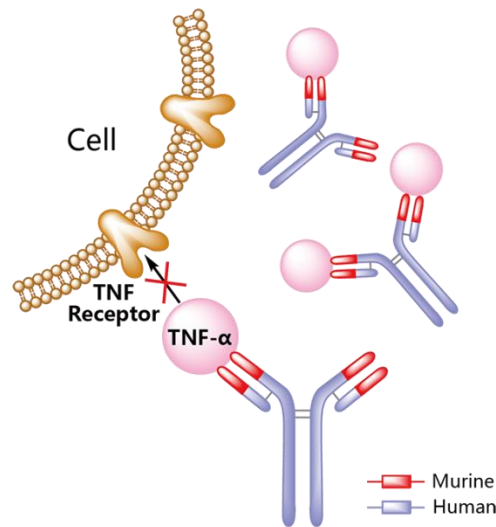
Finalmente, destaca-se que o tratamento pode ser mediado por agentes biológicos. Como exemplo clássico cita-se o infliximabe, um anticorpo monoclonal (imunoglobulina G) que age como antagonista do Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), produto das células imunológicas do hospedeiro⁴⁸.

O Fator de Necrose Tumoral ou FNT (do inglês *Tumoral Necrosis Fator* ou TNF) é um mensageiro químico (citocina) importante para várias vias pró-inflamatórias e proliferativas da doença inflamatória intestinal, que está presente em concentrações elevadas no sangue, mucosa e fezes dos doentes⁴⁹. Sendo assim, os anticorpos monoclonais anti-fator de necrose tumoral vem sendo utilizados no tratamento de diferentes doenças inflamatórias e representam a arma terapêutica mais recente no tratamento das doenças inflamatórias intestinais. São utilizados desde 1998 para doença de Crohn e desde 2005 para retocolite ulcerativa⁵⁰.

2.5 Infliximabe

O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico anti-IgG1, humano-murino, ou seja, cuja região de ligação ao antígeno é um anticorpo murínico e a região constante, um anticorpo humano^{51,52}. Se liga especificamente às formas solúveis e transmembrânicas dos fatores de necrose tumoral (TNF- α), formando complexos estáveis e neutralizando sua ação biológica⁵¹.

Figura 3 - Estrutura biológica do Infliximabe e mecanismo de ação.



Fonte: http://en.pharmacodia.com/web/drug/1_6196.html

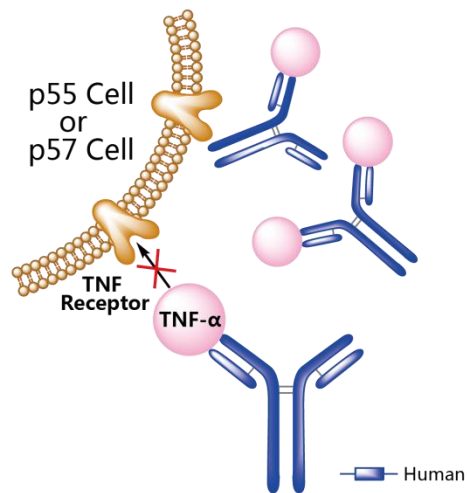
Contribui, ainda, com a morte de células que expressam TNF- α em sua superfície por um mecanismo citotóxico Ac e complemento dependente⁵³. As propriedades relacionadas com TNF- α incluem a indução de citocinas antiproliferativas (interleucinas 1 e 6), aumento da permeabilidade endotelial e consequente migração leucocitária, ativação da atividade de neutrófilos e eosinófilos, dentre outras. Possui atividade imunomoduladora, anti-inflamatória e antirreumática⁵¹. É administrado por via endovenosa na dose de 3mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e, posteriormente, a cada oito semanas, possuindo meia-vida de 8 a 10 dias. Após 22 semanas de tratamento, pode-se aumentar a dose para até 10mg/kg.^{51,53}.

2.6 Adalimumabe

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano recombinante IgG1 obtido através de engenharia genética, que se liga ao TNF- α humano seletivamente, comprometendo a ligação dessa citocina ao seu receptor e promovendo a lise de células que a expressam em sua superfície^{51,53}. Exerce ainda efeito diminuindo a

proteína C reativa, metaloproteinases MMP-1 e MMP-3, IL-6 e a velocidade de eritrossedimentação. Possui atividade imunomoduladora e antirreumática⁵¹.

Figura 4 - Estrutura biológica do Adalimumabe e mecanismo de ação.



Fonte: http://en.pharmacodia.com/web/drug/1_685.html

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão sistemática para comparar e avaliar os resultados obtidos sobre a eficácia e segurança dos anti-TNF- α (Infliximabe e Adalimumabe) na resposta e remissão clínica da colite ulcerativa.

3.2 Objetivos Específicos

Avaliar qual opção terapêutica apresenta melhor perfil de eficácia e segurança na resposta e remissão clínica da colite ulcerativa;

Investigar as evidências do Infliximabe e do Adalimumabe em relação aos mesmos desfechos de eficácia e segurança na resposta e remissão clínica da colite ulcerativa;

Avaliar a ocorrência de efeitos adversos com o uso do Infliximabe *versus* Adalimumabe.

4 METODOLOGIA

4.1 Formulação da Pergunta Pico

Com o intuito de estruturar a metodologia para formular a pergunta norteadora, que permita assim, encontrar a resposta apropriada ao objetivo proposto, utilizaram-se na primeira etapa da busca por informações os preceitos da metodologia PICO (P = paciente/problema, I = intervenção, C = comparador e O = outcome (desfechos)). Considerando o objetivo do estudo, a Tabela 2 apresenta detalhes sobre a estruturação do PICO.

Tabela 2 - Estruturação da pergunta PICO

População/Problema	Pacientes com colite ulcerativa grave e refratários a ciclosporina e corticoides, adultos e crianças de ambos os gêneros.
Intervenção	Anti-TNF-α Infliximabe (Remicade®) Registro Anvisa: 112363403, 192160001 e 110630142 Indicação da bula: artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, psoríase, doença de Crohn adulto e pediátrico, doença de Crohn fistulizante e colite ou retocolite ulcerativa adulto e pediátrico Preço praticado (BPS): R\$ 1.955,3010 Adalimumabe (Humira®) Registro Anvisa: 198600003 Indicação da bula: artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, doença de Crohn adulto e pediátrico, colite ou retocolite ulcerativa, psoríase, hidradenite supurativa, artrite idiopática juvenil poliarticular Preço praticado (BPS): R\$ 2.207,4205
Comparador	Demais terapias medicamentosas disponíveis e não cirúrgicas

Outcome (Desfechos)	Proporção de pacientes que alcançaram resposta e remissão clínica a curto e longo prazo; número de pacientes que alcançaram cicatrização da mucosa, taxa de colectomia, juntamente com a proporção de eventos adversos ocorridos após o tratamento.
--------------------------------	---

4.2 Estratégia de Busca

Após estruturar a pergunta norteadora e identificar os descritores que constituíram a base para busca de evidências, a pesquisa na literatura foi realizada em 06/11/2017 nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed), Center for Reviews and Dissemination (CRD), LILACS (via Bireme) e The Cochrane Library. Optou-se por utilizar base de dados com informações primárias por se tratar de uma questão clínica na qual diariamente surgem novas informações sobre o assunto, já as bases com informações secundárias foram utilizadas por resgatar informações originais examinadas, comentadas e avaliadas criticamente, de acordo com a metodologia preconizada pela epidemiologia clínica. As estratégias da pesquisa realizada estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Estratégias de busca e resultados obtidos segundo as bases de dados utilizadas

Base de dados	Estratégias	Número de estudos
Pubmed	((("Colitis, Ulcerative"[Mesh] OR "Idiopathic Proctocolitis" OR "Ulcerative Colitis" OR "Colitis Gravis")) AND ("Adalimumab"[Mesh] OR Humira)) OR ("Infliximab"[Mesh] OR Remicade)) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[ptyp])	184
CRD	"Colitis, Ulcerative"[Mesh]	153
LILACS	"Colitis, Ulcerative"[Mesh]	515
The Cochrane Library	"Colitis, Ulcerative"[Mesh]	26
TOTAL DE ESTUDOS LOCALIZADOS		878

4.3 Critérios de inclusão

As buscas iniciais na literatura revelaram um elevado número de revisões já realizadas sobre o assunto. Desse modo, julgou-se mais apropriado a elaboração de uma dissertação. Foram incluídas na elaboração da dissertação, (1) revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise), bem como os ensaios clínicos randomizados não contemplados nas revisões sistemáticas, (2) pacientes com colite ulcerativa, (3) estudos cujo delineamento da avaliação incluía um grupo anti-TNF- α (Infliximabe ou Adalimumabe) e um placebo, glicocorticoide, ou outro medicamento no grupo controle, e (4) apresentasse como desfecho avaliado, a eficácia terapêutica incluindo um ou mais parâmetros tal como, resposta e remissão clínica a curto e longo prazo, cicatrização da mucosa, taxa de colectomia e reações adversas. As buscas consideraram publicações realizadas nos idiomas inglês, espanhol e português.

Quando a mesma investigação foi publicada duas ou mais vezes, priorizou-se aquela com maior tamanho amostral, ou com mais detalhes.

4.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos, (1) estudos comparativos não randomizados ou revisões narrativas, (2) estudos publicados em idiomas diferentes do inglês, espanhol e português, (3) uso de anti-TNF- α combinado a outras alternativas terapêuticas no grupo controle, (4) dados incompletos, e (5) que não avaliaram os resultados do efeito do Infliximabe ou Adalimumabe sobre a resposta e remissão clínica da doença, cicatrização da mucosa, taxa de colectomia e reações adversas.

4.5 Seleção, extração e manejo dos resultados

4.5.1 Seleção dos estudos e extração dos dados

Cada estudo recuperado nas bases de dados e potencialmente elegíveis foram selecionados e revisados por dois pesquisadores independentes, sendo suas

incongruências resolvidas por consenso, quando não houve consenso, a avaliação de um terceiro pesquisador foi solicitada. Os resumos dos artigos selecionados em cada uma das múltiplas pesquisas foram revistos e os que satisfaziam os critérios de inclusão foram registrados. Estudos duplicados ou que relataram os resultados de uma mesma população foram utilizados apenas os últimos resultados publicados.

Dois pesquisadores independentes extraíram as seguintes informações de cada estudo: autor, ano de publicação, número de pacientes incluídos, número de pacientes que alcançaram resposta e remissão clínica a curto e longo prazo, número de pacientes que obtiveram cicatrização da mucosa, taxa de colectomia e eventos adversos.

4.5.2 Qualidade metodológica dos estudos

Serão A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews (AMSTAR)^{54,55}. Baseada em 11 itens, apresentados no formato de perguntas para serem respondidas com sim ou não. A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada por dois pesquisadores independentes, sendo os desacordos de interpretação resolvidos por consenso.

4.5.3 Síntese dos dados e análise estatística

A análise dos principais desfechos considerados neste estudo incluiu o número de resposta e remissão clínica (definidas pelo autor em cada estudo como resposta completa ou parcial), ambos avaliados a curto e longo prazo, número de pacientes que alcançaram cicatrização da mucosa, taxa de colectomia e eventos adversos. Empregando o método Mantel-Haenszel com um modelo de efeito aleatório, os desfechos avaliados foram quantitativamente resumidos para estimar o Odds Ratio (OR) como medida de efeito do tratamento das variáveis dicotômicas. Para todos os desfechos avaliados o OR foi calculado com 95% de intervalo de confiança (IC). Para a meta-análise, o efeito da heterogeneidade dos resultados entre os estudos agrupados, foi avaliado pelo grau de inconsistência (I²), sendo confirmada a heterogeneidade significativa pelo teste Q de Cochran com valor de P

$< 0,1$. A análise estatística dos dados e geração dos Forest plots agrupando os OR dos desfechos avaliados, foi realizada utilizando o Review Manager 5.3 (RevMan).

5 RESULTADOS

5.1 Resultado da busca e características

O processo de seleção dos estudos está sumarizado na figura 1. Foi encontrado um total de 878 artigos por meio da pesquisa realizada nas bases de dados citadas. Dentre os artigos localizados, 54 foram excluídos por serem duplicados. Em seguida, realizando uma pré-seleção de dupla checagem independente através da leitura do título e resumo, 797 deles foram excluídos por não serem relevantes para o objetivo proposto, restando 27 artigos potencialmente elegíveis para leitura completa. Realizada a leitura completa dos artigos selecionados, 23 foram excluídos: 4 não eram ensaio clínico randomizado ou revisão sistemática⁵⁶⁻⁵⁹, 10 não atendiam os critérios do PICO⁶⁰⁻⁶⁹, 8 os ensaios clínicos avaliados já estavam inclusos em outras revisões sistemáticas selecionadas⁷⁰⁻⁷⁷ e 1 estudo não estava disponível para avaliação⁷⁸. Finalmente, foram selecionadas 4 revisões sistemáticas que compararam os desfechos de eficácia e segurança do Infiximabe e Adalimumabe sobre resposta e remissão clínica na colite ulcerativa⁷⁹⁻⁸². A relação e as características sobre a eficácia e segurança dos anti-TNF- α analisados nos estudos incluídos estão descritas na tabela 4.

A dose utilizada na maioria dos estudos variou entre 5-10 mg/kg, administrados via infusão intravenosa nas semanas 0, 2 e 6, em seguida a cada 8 semanas para o Infiximabe. Para o Adalimumabe, foi utilizado (160 mg na semana 0, 80 mg na semana 2, 40 mg nas semanas 4 e 6) ou (80 mg na semana 0, 40 mg nas semanas 2, 4 e 6).

O tempo médio de seguimento dos pacientes também variou conforme a resposta clínica, para resposta a curto prazo o tempo médio variou de 2-8 semanas, e de 8-13 meses para avaliação da resposta clínica a longo prazo.

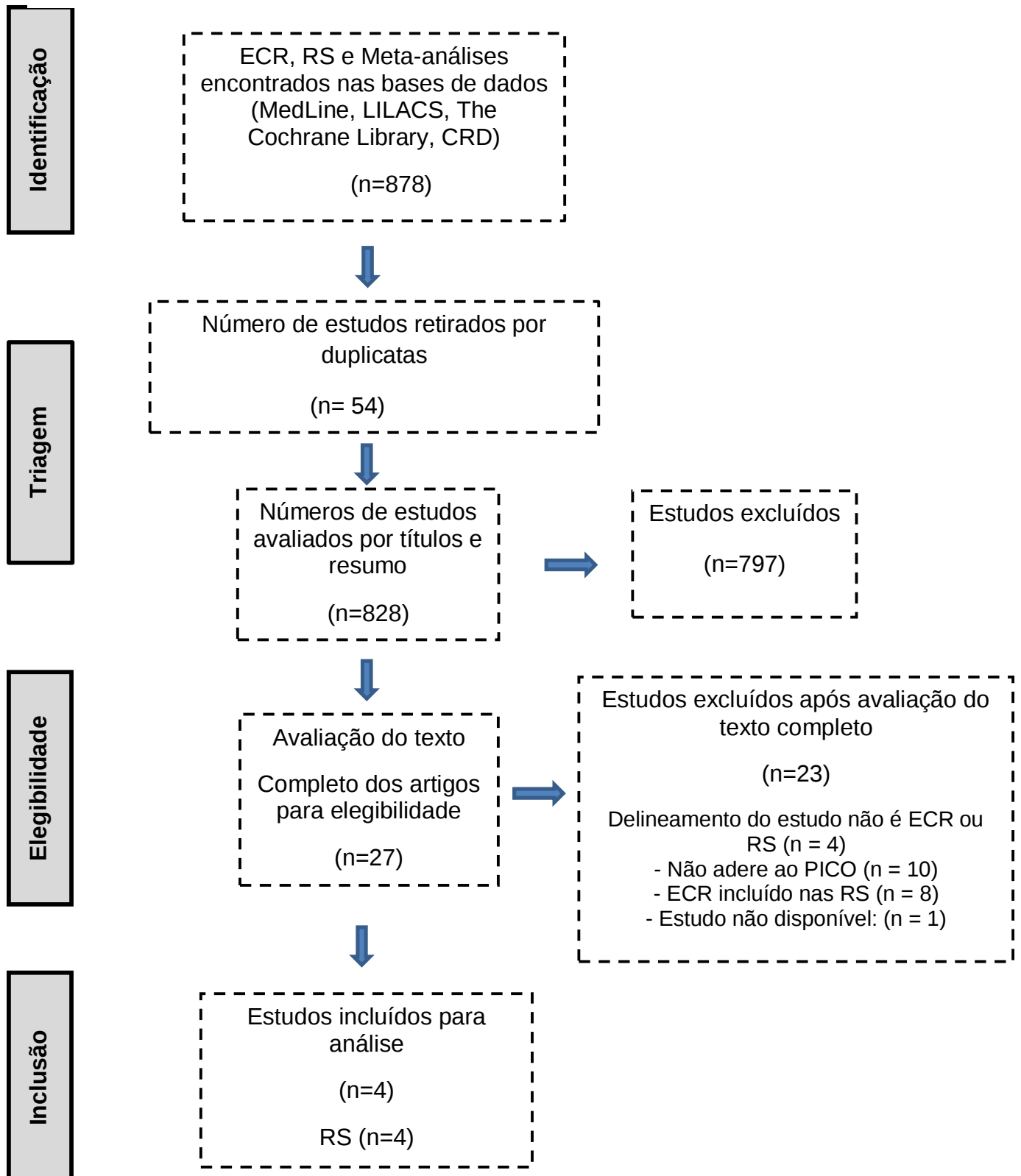
Tabela 4 - Sumário da relação de desfechos avaliados nos estudos incluídos na análise

Autor	Ano	País	Período das buscas	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Gisbert et al. ³⁷	2007	Espanha	2000-2005	●	●	●	●	-	-	●
Huang et al. ³⁸	2011	China	03/2010	●	●	●	●	●	●	●
Lopez et al. ³⁹	2015	França	02/2013	●	●	-	-	●	●	●

Mei et al. ⁴⁰	2015	China	1996-2014	●	●	●	●	-	-	-
--------------------------	------	-------	-----------	---	---	---	---	---	---	---

CDR = Centre for Reviews and Dissemination; Cochrane = Cochrane library. Desfechos: D1 = Remissão clínica a curto prazo; D2 = Remissão clínica a longo prazo; D3 = Resposta clínica a curto prazo; D4 = Resposta clínica a longo prazo; D5 = Indução da cicatrização da mucosa; D6 = Taxa de colectomia; D7 = Eventos adversos.

Figura 5 - Fluxograma de seleção dos estudos.



5.2 Avaliação da qualidade metodológica

A análise da qualidade metodológica mostrou que existem variações no rigor com que as revisões sistemáticas foram conduzidas, visto que conforme apresentado na tabela 5 o rigor metodológico variou de alto (score = 9/11) a moderado (score = 5/11).

Tabela 5 - Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas no estudo sobre a eficácia e segurança dos anti-TNF- α (Infliximabe e Adalimumabe) no tratamento da colite ulcerativa

PERGUNTAS												
Artigo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Score
Gisbert et al. 2007	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	8/11
Huang et al. 2011	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	9/11
Lopes et al. 2015	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	7/11
Mei et al. 2015	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	5/11

1 = Foi fornecido um projeto "a priori"?; 2 = Houve uma duplicação na seleção de estudos e extração de dados?; 3 = Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?; 4 = O status da publicação (ou seja, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?; 5 = Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?; 6 = As características dos estudos incluídos foram fornecidas?; 7 = A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?; 8 = A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?; 9 = Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?; 10 = A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?; 11 = O conflito de interesses foi informado?

5.3 Resposta clínica a curto prazo

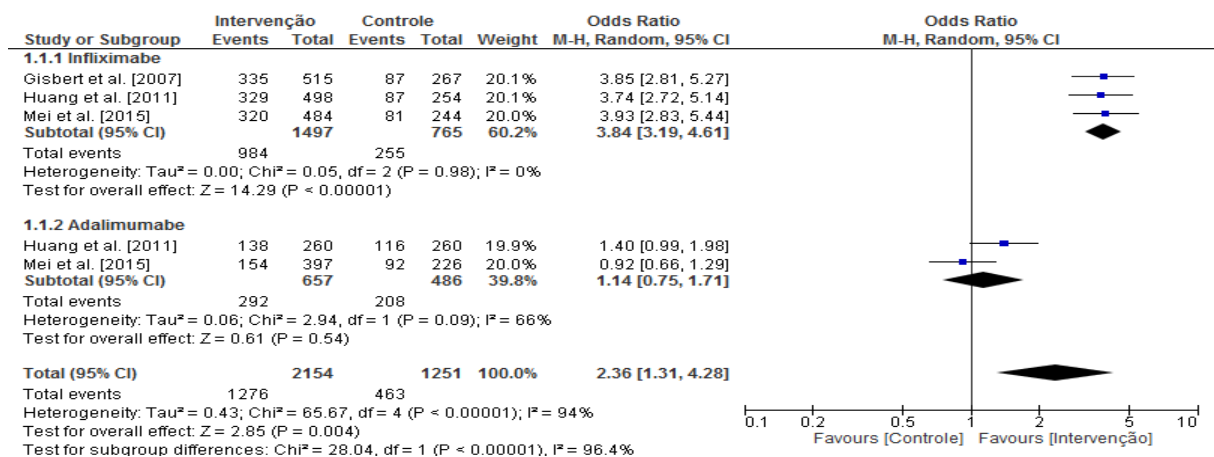
A resposta clínica a curto prazo foi relatada em três revisões sistemáticas selecionadas, todas compararam infliximabe e adalimumabe versus placebo no tratamento da colite ulcerativa. A resposta clínica foi definida como uma redução no escore de atividade clínica Mayo de pelo menos 3 pontos e de pelo menos 30% do valor basal, acompanhado de uma redução na pontuação do sangramento retal ≥ 1 ponto ou ausência total.

O resultado da meta-análise demonstra que ambos os anti-TNF- α avaliados apresentaram uma resposta clínica superior ao placebo. Conforme apresentado na

Figura 6, o infliximabe apresentou uma resposta clínica de 66%, versus 44% do adalimumabe.

A chance de alcançar a resposta clínica a curto prazo medida pelo OR, demonstra que o infliximabe foi (OR = 3,84; IC 95%, 3,19-4,61) mais eficaz que o adalimumabe (OR = 1,14; IC 95%, 0,75-1,71), quando comparado ao placebo devido não ultrapassar a linha de não efeito. Embora o adalimumabe tenha apresentado resposta clínica de curto prazo, seu resultado não foi estatisticamente significativo. No entanto, na análise global podemos observar que independente do anti-TNF- α utilizado, os resultados se demonstraram estatisticamente significantes a favor do grupo anti-TNF- α , (OR = 2,36; IC 95%, 1,31-4,28; $P < 0,05$). Observa-se uma alta heterogeneidade estatisticamente significativa ($I^2 = 94\%$; P Cochran $< 0,05$) entre os estudos, ou seja, a variabilidade dos resultados não se deu ao acaso. Enquanto o número necessário tratar (NNT) com infliximabe foi 3 (IC 95%, 3-4) pacientes para que um alcance a remissão clínica da colite ulcerativa a curto prazo, no grupo adalimumabe é necessário tratar 62 pacientes.

Figura 6 - Forest plot da resposta clínica a curto prazo após o uso de anti-TNF- α para o tratamento da colite ulcerativa.



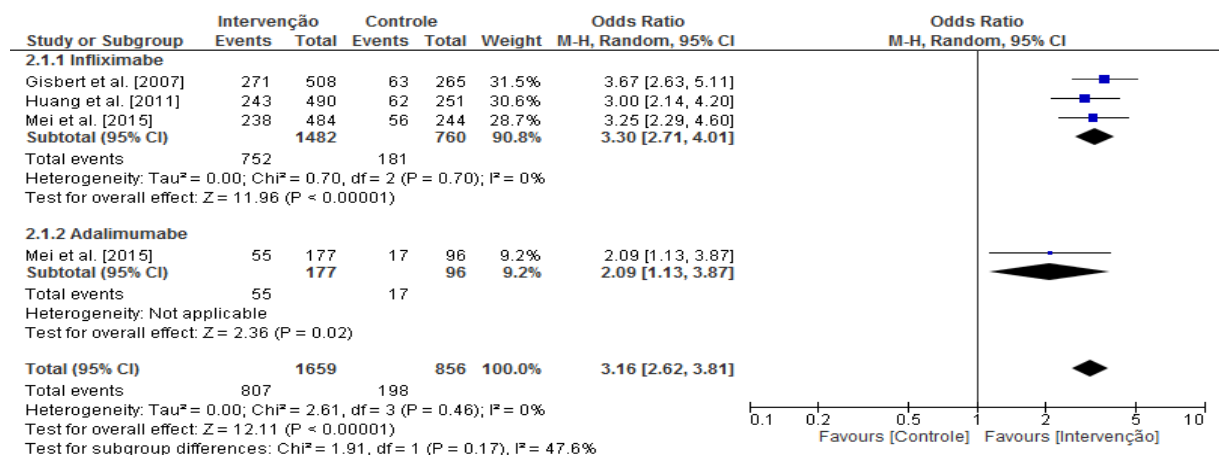
5.4 Resposta clínica a longo prazo

A resposta clínica a longo prazo foi obtida em 51% dos pacientes tratados com infliximabe, e em 31% daqueles que receberam adalimumabe. O OR (modelo de efeito randomizado) para este efeito foi 3,30 (IC 95%, 2,71-4,01) no grupo tratado com infliximabe, e 2,09 (1,13-3,87) no grupo tratado com adalimumabe quando

comparados ao grupo controle. Ao avaliarmos os resultados, podemos observar que independente do agente biológico utilizado, todos os resultados se demonstraram estatisticamente significantes a favor do grupo anti-TNF- α devido aos intervalos de confiança não ultrapassarem a linha do não efeito.

Os resultados variaram de 2,09 a 3,67, demonstrando que, pacientes submetidos a terapia com anti-TNF- α têm uma chance quase 4 vezes maior de alcançar a resposta clínica da doença a longo prazo, quando comparados com o grupo controle. A análise global sumarizada no Forest plot da Figura 7, demonstra que os resultados foram estatisticamente a favor do grupo anti-TNF- α (OR = 3,16, IC 95%, 2,62-3,81; $P < 0,01$). Uma não heterogeneidade ($I^2 = 0\%$, $P = 0,46$) sem diferença estatística foi observada. De acordo com o NNT, é necessário tratar 4 (IC 95%, 3-4) pacientes com infliximabe para que um alcance resposta clínica a longo prazo, com adalimumabe é necessário tratar 7 (IC 95%, 4-32) pacientes.

Figura 7 - Forest plot da resposta clínica a longo prazo após o uso de anti-TNF- α para o tratamento da colite ulcerativa.

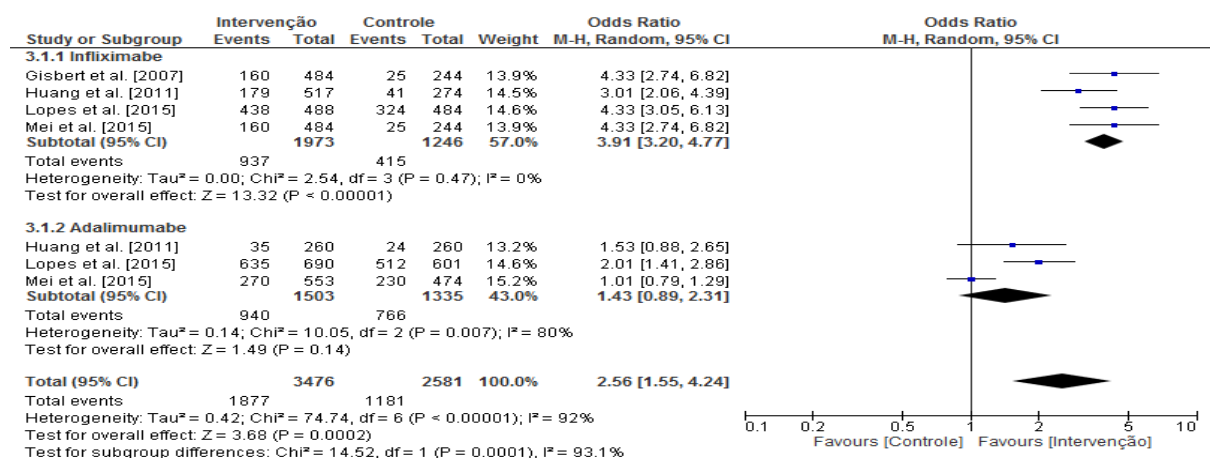


5.5 Remissão clínica a curto prazo

Quatro revisões sistemáticas reportaram os resultados sobre remissão clínica a curto prazo com o uso de infliximabe e adalimumabe na colite ulcerativa. A remissão clínica foi definida como um escore de atividade Clínica Mayo ≤ 2 pontos. Analisando os resultados sumarizados no Forest plot da Figura 8, podemos observar que o uso de anti-TNF- α foi melhor que placebo na remissão clínica a curto prazo.

Quando comparado ao placebo, o adalimumabe foi menos efetivo que o infliximabe. De acordo com os dados apresentados, o infliximabe apresentou uma superioridade estatisticamente significativa 4 vezes maior em relação ao adalimumabe (3,91; IC 95%, 3,20-4,77 vs. 1.43; IC 95%, 0,89-2,31; $P < 0,05$, respectivamente) quando comparado ao placebo. Independente do anti-TNF- α utilizado, o resultado global se demonstrou a favor do grupo anti-TNF- α , (OR = 2,56; IC 95%, 1,55-4,24; $P < 0,05$). Um total de 3.476 pacientes foram tratados com anti-TNF- α (infliximabe 1.973, adalimumabe 1.503), destes, 54% alcançaram remissão a curto prazo. O grau de heterogeneidade entre os estudos foi 92% ($P < 0,05$). O NNT com infliximabe foi 7 (IC 95%, 6-9) pacientes, comparado com 20 (IC 95%, 11-67) do adalimumabe.

Figura 8 - Forest plot da remissão clínica a curto prazo após o uso de anti-TNF- α para o tratamento da colite ulcerativa.

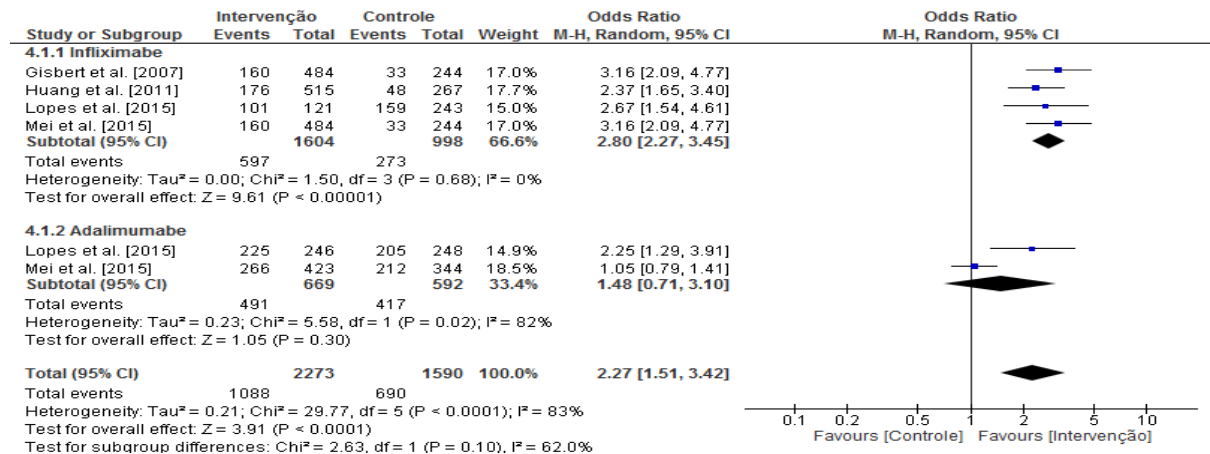


5.6 Remissão clínica a longo prazo

Apesar dos resultados sumarizados em torno do adalimumabe não demonstrar uma superioridade estatisticamente significativa quando comparados ao grupo controle devido o intervalo de confiança ultrapassar a linha do não efeito, a análise global sobre o alcance da remissão clínica a longo prazo apresentou uma superioridade significativa a favor do grupo anti-TNF- α , OR = 2,27 (IC 95%, 1,51-3,42; $P < 0,05$). Um total de 2.273 pacientes foram tratados com anti-TNF- α (infliximabe 1.604, adalimumabe 669), destes, 48% alcançaram remissão clínica a longo prazo. Houve um alto grau de heterogeneidade estatisticamente significativa entre os estudos ($I^2 = 83\%$, $P < 0,05$). Foram necessários tratar 10 (IC 95%, 7-16)

pacientes com infliximabe para que um alcance remissão clínica a longo prazo, enquanto no grupo adalimumabe foi necessário tratar 33 pacientes.

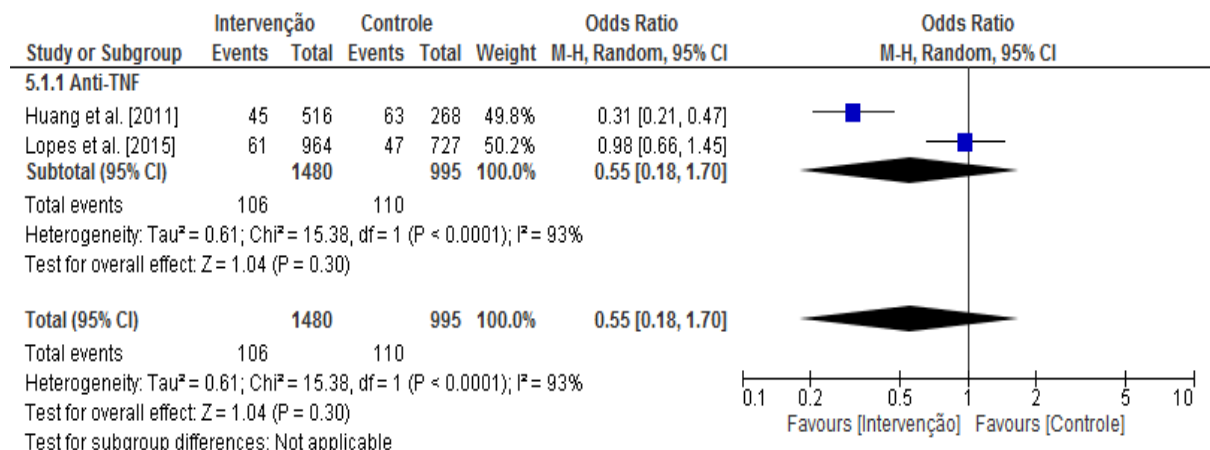
Figura 9 - Forest plot da remissão clínica a longo prazo após o uso de anti-TNF- α para o tratamento da colite ulcerativa.



5.7 Taxa de colectomia

A colectomia foi avaliada em duas revisões sistemáticas com 1480 pacientes tratados com anti-TNF- α e 995 com placebo. Na análise global, a terapia com anti-TNF- α não foi estatisticamente mais efetiva que o placebo em termos de colectomia 0,55 (IC 95%, 0,18-1,70; $P = 0,3$), com um NNT de 26 (IC 95%, 16-65). Uma alta heterogeneidade foi observada ($I^2 = 93\%$; $P < 0,05$) (Figura 10).

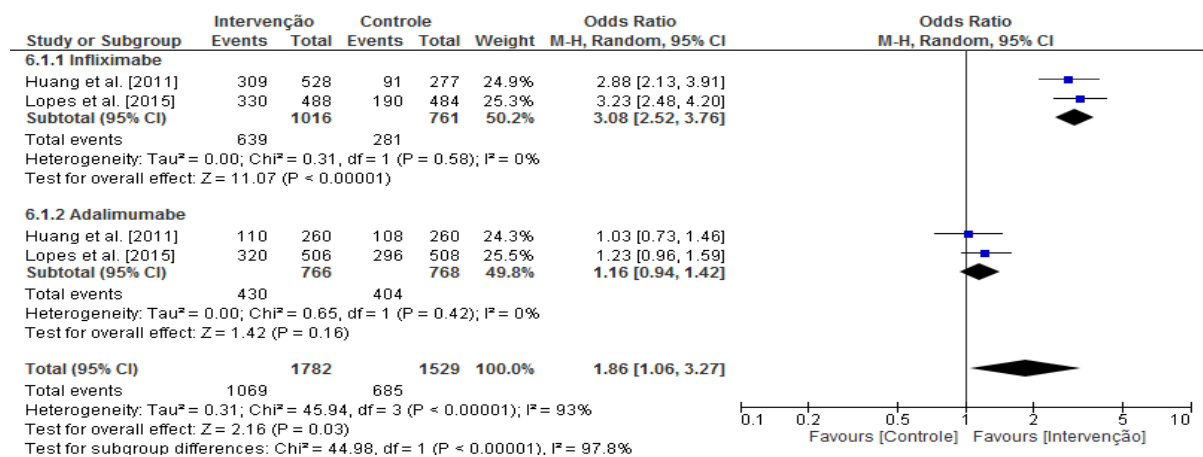
Figura 10 - Forest plot da taxa de colectomia após o uso de anti-TNF- α para o tratamento da colite ulcerativa.



5.8 Cicatrização da mucosa

A cicatrização da mucosa foi reportada em duas revisões sistemáticas. O teste de heterogeneidade indica $I^2 = 93\%$ e $P < 0,05$, demonstrando uma heterogeneidade. Assim, um modelo de efeito randomizado foi adaptado, e o valor de OR foi 1,86 (IC 95%, 1,06-3,27; $P < 0,05$) (Figura 11). A resposta cicatrização da mucosa foi obtida em 63% dos pacientes tratados com infliximabe, e 56% no grupo que recebeu adalimumabe. Enquanto é necessário tratar 4 (IC 95%, 3-5) pacientes com infliximabe para que um alcance cicatrização da mucosa, no grupo adalimumabe é necessário tratar 29 pacientes.

Figura 11 - Forest plot da cicatrização da mucosa após o uso de anti-TNF- α para o tratamento da colite ulcerativa.

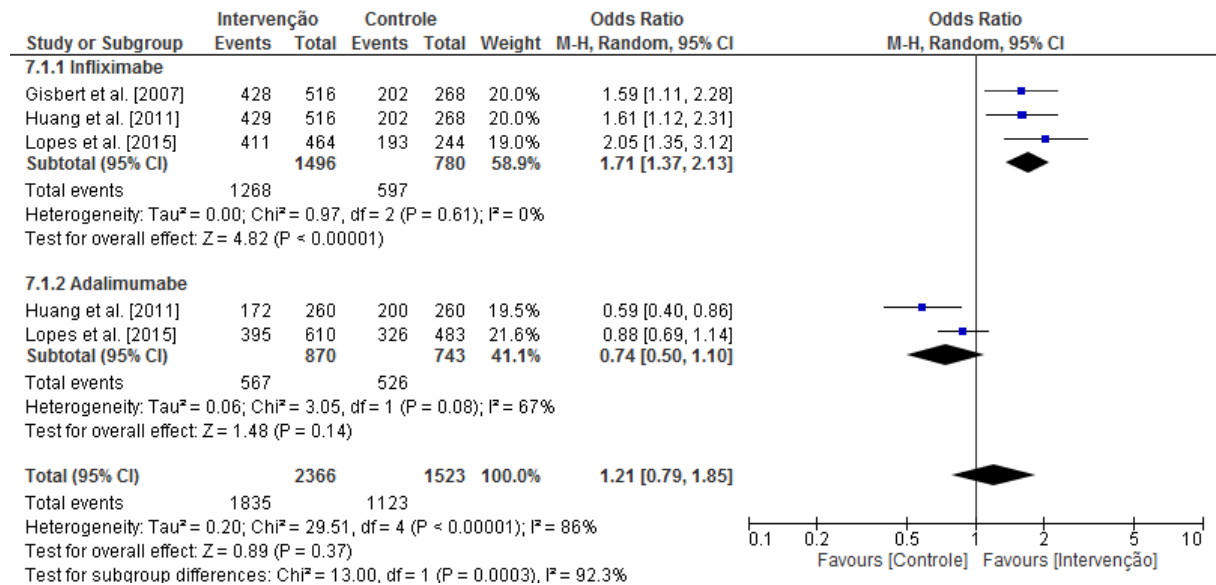


5.9 Eventos adversos

A análise dos eventos adversos foi reportada em três revisões sistemáticas selecionadas. Foram avaliados 2.366 pacientes no grupo anti-TNF- α e 1.523 no grupo controle. A taxa de eventos adversos foi 78% no grupo anti-TNF- α e 74% no grupo controle. Os eventos adversos foram reportados em 85% dos pacientes tratados com infliximabe, e em 65% no grupo adalimumabe. Na análise geral, o uso de anti-TNF- α não foi associado com um aumento de eventos adversos estatisticamente significativo (OR = 1,21; IC 95%, 0,79-1,85; $P = 0,37$). Uma alta heterogeneidade foi demonstrada $I^2 = 86\%$ ($P < 0,05$). De acordo com o número necessário para causar dano (NNH) são necessários tratar 18 (IC 95%, 10-95)

pacientes com adalimumabe para que um apresente efeito adverso, enquanto no grupo tratado com infliximabe são necessários tratar 12 (IC 95%, 8-21) pacientes para que um apresente efeito adverso (Figura 12).

Figura 12 - Forest plot de eventos adversos pós o uso de anti-TNF- α para o tratamento da colite ulcerativa.



6 DISCUSSÃO

Quatro revisões sistemáticas de moderada a alta qualidade compararam o uso de infliximabe e adalimumabe no tratamento da colite ulcerativa. Conforme apresentado na avaliação global dos Forest plots, nossa meta-análise demonstrou que os anti-TNF- α (infliximabe e adalimumabe) são mais efetivos que placebo na indução e manutenção da resposta e remissão clínica, bem como, na cicatrização da mucosa. No entanto, um menor NNT de paciente e um maior OR (chance de alcançar os resultados) nos desfechos considerados (resposta e remissão clínica e cicatrização da mucosa), foram observados entre o grupo de pacientes tratado com infliximabe.

Conforme descrito, as comparações indiretas dos estudos indicaram que o infliximabe apresentou uma evolução clínica mais favorável do que o adalimumabe. No entanto, nas respostas a longo prazo, tanto o infliximabe como o adalimumabe não apresentaram diferença estatística. Demonstramos ainda, que a terapia com anti-TNF- α não foi estatisticamente mais efetiva que o placebo em termos de colectomia e não aumentou significativamente os eventos adversos globais.

Uma limitação neste estudo é que as revisões analisadas se baseiam em estudos com diferenças metodológicas relevantes e, conseqüentemente, os resultados por sua vez se apresentam contraditórios, visto que conforme apresentado nos resultados o rigor metodológico variou de alto (score = 9/11) a moderado (score = 5/11). As razões para as discrepâncias entre os estudos não são claras, mas a comparação entre as séries de estudos publicados, com protocolos marcadamente diferentes, é difícil. Uma possível explicação para o resultado conflitante obtido nos diferentes estudos pode ser a heterogeneidade dos dados, onde em sua maioria foi alta. No entanto, não demonstrou ser estatisticamente significativa (P Cochran < 0.05), ou seja, os resultados variaram menos que o acaso.

7 CONCLUSÃO

Atualmente as opções terapêuticas existentes para tratar a colite ulcerativa ainda são limitadas. Os fármacos mais convencionalmente usados no tratamento dessa doença são os aminosalicilatos, corticóides e imunomoduladores. O protocolo mais comum inclui aminosalicilatos para manter a remissão, os corticóides, usados durante os episódios agudos e os imunomoduladores são utilizados nos pacientes não responsivos aos corticoides orais. Sendo, então, necessária a realização de pesquisas que busquem identificar alternativas terapêuticas a despeito daquelas já tradicionalmente conhecidas, já que a terapia medicamentosa utilizada para tratar os pacientes com essa doença consiste tão somente em medicamentos que buscam minimizar os sintomas causados pela mesma.

No presente estudo foram avaliadas as tecnologias (Infliximabe e Adalimumabe) que, atualmente, estão sendo utilizadas no tratamento da colite ulcerativa e os resultados da meta-análise realizada demonstram que os agentes anti-TNF- α avaliados (infliximabe e adalimumabe), foram superiores ao placebo em termos de efeitos clínicos a curto e longo prazo, sem aumentar significativamente os eventos adversos globais.

Demonstrou também, que o infliximabe apresenta um melhor efeito clínico face ao adalimumabe e que ambos constituem, de fato, mais uma alternativa terapêutica positiva no tratamento da colite ulcerativa.

Também foi visto nesse estudo que a terapia com anti-TNF- α não foi estatisticamente mais efetiva que o placebo em termos de colectomia e que a resposta de cicatrização da mucosa foi obtida em 63% dos pacientes tratados com infliximabe, e 56% no grupo que recebeu adalimumabe.

Desta forma, conclui-se que a utilização dessas tecnologias (infliximabe e adalimumabe) para o tratamento de pacientes com colite ulcerativa grave e refratários a ciclosporina e corticosteroides é uma alternativa eficaz e segura.

8 PERSPECTIVA

Subsidiar a tomada de decisão da subcomissão de revisão e atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e dos demais gestores do SUS, para a incorporação dessas tecnologias também no tratamento da colite ulcerativa.

REFERÊNCIAS

1. ORDAS, I.; ECKMANN, L.; TALAMINI, M.; BAUMGART, D. C.; SANDBORN, W. J. **Ulcerative colitis**. The lancet.2012Volume 380, No. 9853, p1606–1619.
2. FALCONE, R. A. Jr.; LEWIS, L. G.; WARNER, B. W. **Predicting the need for colectomy in pediatric patients with ulcerative colitis**. J Gastrointest Surg. 2000 Mar-Apr. 4(2):201-6.
3. DANESE, S.; FIORINO, G.; PEYRIN-BIROULET, L.; LUCENTEFORTE, E.; VIRGILI, G.; MOJA, L.; BONOVAS, S. **Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network metaanalysis**. Ann Intern Med 2014; 160: 704-711 [PMID: 24842416 DOI: 10.7326/M13-2403].
4. VICTORIA, C. R.; SASSAK, L. Y.; NUNES, H. R. **Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil**. Arq Gastroenterol 2009; 46(1): 20-5.
5. SONU, I.; LIN, M. V.; BLONSKI, W.; LICHTENSTEIN, G. R. **Clinical pharmacology of 5-ASA compounds in inflammatory bowel disease**. Gastroenterol Clin North Am 2010; 39: 559-599 [PMID: 20951918 DOI: 10.1016/j.gtc.2010.08.011].
6. EUGÈNE, C. **Ulcerative colitis practice guidelines in adults**. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012; 36: 107-109 [PMID: 22236738 DOI:10.1016/j.clinre.2011.12.005].
7. LICHTENSTEIN, G. R.; ABREU, M. T.; COHEN, R.; TREMAINE, W. **American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease**. Gastroenterology 2006; 130: 935-939 [PMID: 16530531 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.047].
8. RUTGEERTS, P.; VAN ASSCHE, G.; VERMEIRE, S. **Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease**. Gastroenterology 2004; 126: 1593–610.
9. SIDDIQUI, M. A.; SCOTT, L. J. **Infliximab: a review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis**. Drugs 2005; 65:2179–208.
10. ARDIZZONE, S.; BIANCHI PORRO, G. **Biologic therapy for inflammatory bowel disease**. Drugs 2005; 65: 2253–86.
11. VAN DEVENTER, S. J. **Review article: targeting TNF alpha as a key cytokine in the inflammatory processes of Crohn's disease – the mechanisms of action of infliximab**. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13 (Suppl. 4): 3–8; discussion 38.
12. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA, SECRETARIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE.

Avaliação de Tecnologias em Saúde: institucionalização das ações no Ministério da Saúde. Rev Saúde Pública 2006;40(4):743-7.

13. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para a gestão do SUS.** Brasília; 2009. 112p.

14. GABBAY, J.; WALLEY, T. **Introducing new health interventions.** BMJ 2006; 332(7533):64-5.

15. BANTA, H. D. et al. **Introduction to the EUR-ASSESS report.** Int J Technol Assess Health Care. 1997; 13(2):133-43.

16. PANERAI, R. B.; MOHR, J. P. **Health Technology Assessment methodologies for developing countries.** Washington (DC): PAHO; 1989.

17. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA EXECUTIVA. **Reforço à Reorganização do Sistema Único de Saúde - REFORSUS. Avaliação tecnológica em saúde: subsidiando a melhoria da qualidade e eficiência do SUS.** Brasília (DF); 1998.

18. OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT, U.S. CONGRESS (1994). **Identifying health technologies that work: searching for evidence.** Washington (DC): US Government Printing Office; 1994.

19. WOLF, F. M. (1986). **Meta-analysis: Quantitative methods for research synthesis.** Berverly Hills, CA: Sage Publications.

20. HALLIGAN, S. **Systematic reviews and meta-analysis of diagnostic tests.** Clin Radiol. 2005; 60 (9): 977-9.

21. SACKS, H. S.; REITMAN, D.; PAGANO, D.; KUPELNICK, B. **Meta-analysis: an update.** Mt Sinai J Med. 1996; 63 (3-4): 216-24.

22. IRWIG, L.; TOSTESON, A. N.; GATSONIS, C.; LAU, J.; COLDITZ, G.; CHALMERS, T. C. et al. **Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests.** Ann Intern Med. 1994; 120 (8): 667-76. Dinnes J, Deeks J, Kirby J, Roderick P. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. Health Technol Assess. 2005; 9 (12): 1-113, iii, *apud*, Marcos R. de Sousa; Antonio Luiz P. Ribeiro. **Revisão Sistemática e Meta-análise de Estudos de Diagnóstico e Prognóstico: um Tutorial.** Arq Bras Cardiol 2009;92(3): 241-251.

23. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA-EXECUTIVA. ÁREA DE ECONOMIA DA SAÚDE E DESENVOLVIMENTO. **Avaliação econômica em saúde : desafios para gestão no Sistema Único de Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento.** – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008.

24. CUTLER, D.; MCCLELLAN, M. **Is technological change in medicine worth it?** Health Affairs. 2001, 20(5):11-29.

25. NEWHOUSE, J. P. **Medical care costs: how much welfare loss?** Journal of Economic Perspectives, 1992, 6(3):3-21.
26. EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP. **Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine.** JAMA. 1992; 268(17):2420-5.
27. AHN, B. O. et al. **Efficacy of use of colonoscopy in dextran sulfate sodium induced ulcerative colitis in rats: the evaluation of the effects of antioxidants by colonoscopy.** Int J Colorectal Dis, v.16, p.174-181, 2001.
28. PODOLSKY, D. K. **Inflammatory bowel disease.** N Engl J Med, v.325, p.928-937, 1991.
29. STROBER, W.; LUDVIKSSON, B. R.; FUSS, I. J. **The pathogenesis of mucosal inflammation in murine models of inflammatory bowel disease and Crohn's disease.** Ann Inter Med, v.128, p.848-856, 1998.
30. TORRES, J.; SANTANA, R.; TORRES, F.; MOURA, A.; TORRES, N. J. R. **Doenças inflamatórias intestinais no Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe: manifestações extraintestinais.** Rev Bras Coloproctol. 2011;31(2):115-9.
31. FILHO, G. B. — **Bogliolo patologia.** 8. ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2011. p. 750-3.
32. CORRIDONI, D.; ARSENEAU, K. O.; COMINELLI, F. — **Inflammatory bowel disease.** Immunol. Lett. [periódico online], 231-5, jun. 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016524781400073X>>. Acesso em: 31 de janeiro de 2018].
33. GHOSH, S.; SHAND, A.; FERGUSON, A. **Ulcerative colitis.** BMJ 2000; 320:1119-23.
34. CORMAN, M. L. **Colon and rectal surgery.** 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 1743 p.
35. MAZIER, W.; PATRICK. et al. **Surgery of the colon, rectum, and anus.** Pennsylvania: Saunders Company, 1995. 1196 p.
36. JEWELL, D. P. **Ulcerative colitis.** In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. 6th edition. Philadelphia, WB Saunders Co. 1998.
37. FERNANDES, M. D. et al. **Doença de Crohn metastática sem manifestação clínica intestinal.** An Bras Dermatol. v. 84, n. 6; p.651-4, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S036505962009000600011&script=sci_arttext> . Acesso em: 31 de janeiro de 2018.

38. SERIL; DARREN, N.; LIAO, J.; YANG, G. Y.; YANG, C. S. **Oxidative stress and ulcerative colitis-associated carcinogenesis: studies in humans and animal models.** *Carcinogenesis*, v.24, p.353-362, 2003.
39. GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. — **Cecil: tratado de Medicina Interna.** 23. ed., Rio de Janeiro, Elsevier, 2005.
40. DIGNASS, A.; ELIAKIM, R.; MAGRO, F. — **Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions and diagnosis.** *J. Crohn's Col.* [periódico online], 6: 965-90, 2012. Disponível em: <https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_3_ECCO%20Guidelines/2012_UC_Consensus_Update_1_Definitionand_Diagnosis.pdf>. Acesso em: 31 de janeiro de 2018.
41. PRAVDA, JAY. **Radical Induction Theory of ulcerative colitis.** *World J Gastroenterol*, v.11, p.2371-2384, 2005.
42. ZHANG, S. R.; ZHAO, X. H.; ZHANG, D. C. **Cellular and molecular immunopathogenesis of ulcerative colitis.** *Cell Mol Immunol*, v.3, p.35-40, 2006.
43. KASPER, L. D. et al. **Harrison's Principles of Internal Medicine.** 16th.ed. McGraw-Hill, 2004.
44. PODOLSKY, D. K. **Inflammatory bowel disease.** *N Engl J Med*, v. 347, p. 417-429, 2002.
45. ASSCHE, G. V.; DIGNASS, A.; PANES, J. — **The second European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease: Definitions and diagnosis.** *J. Crohn's Colitis*, 4: 7-27, 2010. Disponível em: https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_3_ECCO%20Guidelines/2010_CD_guidelines_definitions_diagnosis.pdf. Acesso em: 03 de fevereiro de 2018.
46. GOODMAN, L. S.; GILMAN, A.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica.** 10ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2003.
47. HEAD, K. A.; JURENKA, J. S. **Inflammatory bowel disease Part 1: ulcerative colitis pathophysiology and conventional and alternative treatment options.** *Altern Med Ver*, v.8, p. 247-283, 2003.
48. BIONDO-SIMÕES, M. L. P.; MANDELI, K. K.; PEREIRA, M. A.; FATURI, J. L. **Opções terapêuticas para as doenças inflamatórias intestinais.** *Rev Bras Coloproctol.* 2003;23(3):172-82.
49. BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica.** 11. ed. California: Mac Graw Hill, 2006. 909 p.

50. RUTGEERTS, P.; SANDBORN, W. J.; FEAGAN, B. G. et al. **Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis**. N Engl J Med 2005;353: 2462-76.
51. KOROLKOVAS, A. **DTG, Dicionário Terapêutico Guanabara**. Ed. 18. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
52. ABREU, M. M.; CICONELLI, R. **Abordagem medicamentosa da artrite reumatóide**. Revista Sinopse de Reumatologia, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 54-58, jun. 2005.
53. SILVA, R. G.; VANNUCCI, A. B.; LATORRE, L. C.; ZERBINI, C. A .F. **Como diagnosticar e tratar artrite reumatóide**. Revista Brasileira de Medicina, São Paulo, v. 60, n. 8, p 554-577, Ago. 2003.
54. SHEA, B. J.; GRIMSHAW, J. M.; WELLS, G. A. et al. **Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews**. BMC Med Res Methodol. 2007;7:10.
55. SHEA, B. J.; HAMEL, C.; WELLS, G. A. et al. **AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews**. J Clin Epidemiol. 2009;62(10):1013-1020.
56. KATTAN, T. E. et al. **Ciclosporina versus infliximab en pacientes con colitis ulcerosa grave refractaria a corticoides endovenosos: un estudio randomizado, paralelo, abierto**.
57. KHANNA, R. AND B. G. FEAGAN. **Safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: current understanding of the potential for serious adverse events**. Expert Opin Drug Saf 14(6): 987-997, 2015.
58. RENNA, S. et al. **Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease**. World J Gastroenterol 20(29): 9675-9690, 2014.
59. TEIXEIRA, F. V. et al. **Biological therapy in the treatment of moderate-to-severe ulcerative colitis patients: can colectomy be prevented?** J. coloproctol. (Rio J., Impr.) 31(4): 325-329.
60. CHANG, K. H. et al. **Infliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis**. Int J Colorectal Dis 28(3): 287-293, 2013.
61. CHRISTOPHOROU, D. et al. **Systematic review with meta-analysis: infliximab and immunosuppressant therapy vs. infliximab alone for active ulcerative colitis**. Aliment Pharmacol Ther 41(7): 603-612, 2015.
62. EHTESHAMI-AFSHAR, S. et al. **A systematic review and meta-analysis of the effects of infliximab on the rate of colectomy and post-operative complications**

in patients with inflammatory bowel disease. Arch Med Sci 7(6): 1000-1012, 2011.

63. GISBERT, J. P. et al. **Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed.** Aliment Pharmacol Ther 41(7): 613-623, 2015.

64. LV, R. et al. **Tumor necrosis factor alpha blocking agents as treatment for ulcerative colitis intolerant or refractory to conventional medical therapy: a meta-analysis.** PLoS One 9(1): e86692, 2014.

65. NANDA, K. S. et al. **Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis.** Am J Gastroenterol 108(1): 40-47; quiz 48, 2013.

66. NARULA, N. et al. **Systematic Review and Meta-Analysis: Infliximab or Cyclosporine as Rescue Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroids.** Am J Gastroenterol. 9 February 2016; doi: 10.1038/ajg.2016.7, 2016.

67. WILLIAMS, C. J. et al. **Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease.** Aliment Pharmacol Ther 39(5): 447-458, 2014.

68. SANDBORN, W. J. et al. **One-year maintenance outcomes among patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis who responded to induction therapy with adalimumab: subgroup analyses from ULTRA 2.** Aliment Pharmacol Ther 37(2): 204-213, 2013.

69. KAWALEC, P.; MIKRUT, A.; LOPUCH, S. **Systematic review of the effectiveness of biological therapy for active moderate to severe ulcerative colitis.** Journal Gastroenterology and Hepatology, 29(6): 1159-1170. DOI: 10.1111/jgh.12563, 2014.

70. FORD, A. C. et al. **Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis.** Am J Gastroenterol 106(4): 644-659, quiz 660, 2011.

71. LAWSON MAUREEN, M. et al. **Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis.** Cochrane Database of Systematic Reviews DOI: 10.1002/14651858.CD005112.pub2, 2006.

72. RAHIMI, R. et al. **Meta-analysis technique confirms the effectiveness of anti-TNF-alpha in the management of active ulcerative colitis when administered in combination with corticosteroids.** Med Sci Monit 13(7): PI13-18, 2007.

73. STIDHAM, R. W. et al. **Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis.** Aliment Pharmacol Ther 39(7): 660-671, 2014.

74. THORLUND, K. et al. **Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naive to anti-TNF therapy: an indirect treatment comparison meta-analysis.** *J Crohns Colitis* 8(7): 571-581, 2014.
75. THORLUND, K. et al. **Comparative efficacy of golimumab, infliximab, and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta-analysis accounting for differences in trial designs.** *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 9(5): 693-700, 2015.
76. YANG, Z. et al. **Short-term effect and adverse events of adalimumab versus placebo in inducing remission for moderate-to-severe ulcerative colitis: a meta-analysis.** *Int J Clin Exp Med* 8(1): 86-93, 2015.
77. ZHANG, Z. M. et al. **Efficacy and Safety of Adalimumab in Moderately to Severely Active Cases of Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis of Published Placebo-Controlled Trials.** *Gut Liver* 10(2): 262-274, 2016.
78. ZHOU, Z. et al. **Anti-TNF-A Therapy about Infliximab and Adalimumab for the Effectiveness in Ulcerative Colitis Compared with Conventional Therapy: A Meta-Analysis.** *Hepatogastroenterology* 62 (140):829-837, 2015.
79. GISBERT, J. P. et al. **Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis.** *Aliment Pharmacol Ther* 25(1): 19-37, 2007.
80. HUANG, X. et al. **A meta-analysis of the therapeutic effects of tumor necrosis factor-alpha blockers on ulcerative colitis.** *Eur J Clin Pharmacol* 67(8): 759-766, 2011.
81. LOPEZ, A. et al. **Efficacy of tumour necrosis factor antagonists on remission, colectomy and hospitalisations in ulcerative colitis: Meta-analysis of placebo-controlled trials.** *Dig Liver Dis* 47(5): 356-364, 2015.
82. MEI, W. Q. et al. **Infliximab is superior to other biological agents for treatment of active ulcerative colitis: A meta-analysis.** *World J Gastroenterol* 21(19): 6044-6051, 2015.