

**VEDOLIZUMABE COMPARADO A AGENTES ANTI-TNF- α PARA
INDUÇÃO E MANUTENÇÃO DA REMISSÃO NA DOENÇA DE CROHN
REFRATÁRIA A MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS: REVISÃO RÁPIDA**

*VEDOLIZUMAB COMPARED TO ANTI-TNF- α AGENTS FOR INDUCTION AND
MAINTENANCE OF REMISSION IN BIOLOGIC-REFRACTORY CROHN'S DISEASE: A
RAPID REVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS*

BARBOSA, Aurélio de Melo²
FERREIRA, Fernanda Pimenta Simon³
FERNANDES NASCIMENTO, Maria Helha¹
CAMARGO, Erika Barbosa⁴

1. Fisioterapeuta, mestre e doutorando, sanitarista, docente na Universidade Estadual de Goiás (UEG), analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, aurelio.barbosa@goias.gov.br.
2. Farmacêutica, doutora, gerente de Pesquisa e Inovação na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, fernanda.ferreira@goias.gov.br.
3. Terapeuta Ocupacional, analista de ATS na Escola de Saúde de Goiás/Secretaria de Estado da Saúde-GO, maria.helha@goias.gov.br.
4. Nutricionista, doutora, PEPTS – Programa de Evidências para Políticas e Tecnologias de Saúde, Fundação Oswaldo Cruz Diretoria Regional de Brasília – FIOCRUZ Brasília, erika.barbosacamargo@gmail.com.

RESUMO

Tecnologia: Vedolizumabe e anticorpos anti-TNF- α (influximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol). **Indicação:** Tratamento pessoas com doença de Crohn com falha a um agente biológico anti-TNF- α em tratamento prévio. **Pergunta:** Para adultos com doença de Crohn moderada a grave com falha terapêutica para anticorpos monoclonais anti-TNF- α , em tratamento de segunda linha, Vedolizumabe tem efeitos superiores aos anti-TNF- α para induzir e manter a remissão da doença? **Objetivo:** Investigar a eficácia e segurança do vedolizumabe, comparado aos agentes anti-TNF- α (influximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol), na indução e manutenção da remissão em pacientes refratários aos anti-TNF- α com doença de Crohn moderada a grave. **Métodos:** Revisão rápida de revisões sistemáticas. Levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados PUBMED, EMBASE, SCOPUS, BVS, Cochrane Library e em registros de revisões sistemáticas e ensaios clínicos. Seguiu estratégias de buscas predefinidas. Foi feita avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos através da ferramenta AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version*

2). **Resultados:** Foi selecionada uma revisão sistemática, que atendida aos critérios de elegibilidade, mas nenhum ensaio clínico foi escolhido, pois não atendiam aos critérios de inclusão. **Conclusão:** Adalimumabe, disponível no Sistema Único de Saúde, é mais eficaz que vedolizumabe para induzir remissão clínica em pacientes tratados previamente com biológicos. Vedolizumabe não é mais eficaz que placebo para induzir remissão clínica. Vedolizumabe e adalimumabe são similares entre si e são mais eficazes que placebo para manter a remissão clínica. Não foram encontradas evidências comparando vedolizumabe a infliximabe ou certolizumabe pegol.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Crohn; Vedolizumab; Certolizumab Pegol; Infliximab; Adalimumab; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Vedolizumab and anti-TNF- α antibodies (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol). **Indication:** Treatment of people with Crohn disease who have failed an anti-TNF- α biological agent in previous treatment. **Question:** For adults with moderate to severe Crohn disease with treatment failure for anti-TNF- α monoclonal antibodies, in second-line treatment, does vedolizumab have superior effects to anti-TNF- α in inducing and maintaining disease remission? **Objective:** To investigate the efficacy and safety of vedolizumab, compared to anti-TNF- α agents (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol), in the induction and maintenance of remission in moderate to severe Crohn disease refractory to anti-TNF- α previous treatment. **Methods:** Rapid review of systematic reviews. A bibliographic search was done in the PUBMED, EMBASE, SCOPUS, BVS, Cochrane Library databases and in registries of systematic reviews and clinical trials. The search has followed predefined strategies. The methodological quality of the included studies was evaluated using the AMSTAR-2 tool (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews Version 2). **Results:** A systematic review was selected, which met the eligibility criteria, but no clinical trials were chosen as they did not meet the inclusion criteria. **Conclusion:** Adalimumab, available in the Brazilian Public Health System, is more effective than vedolizumab to induce clinical remission in patients previously treated with biologics. Vedolizumab is no more effective than placebo in

inducing clinical remission. Vedolizumab and adalimumab are similar to each other and are more effective than placebo in maintaining clinical remission. No evidence was found comparing vedolizumab to infliximab or certolizumab pegol.

Keywords: Crohn Disease; Vedolizumab; Certolizumab Pegol; Infliximab; Adalimumab; Systematic Review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AMSTAR-2: escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2, para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CiNeMA: Método *Confidence In Network Meta-Analysis* de avaliação da qualidade das evidências de desfechos em meta-análises de rede (comparação indireta entre tratamentos). É uma alternativa ao GRADE para avaliação de meta-análises.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde, para desfechos em meta-análise com comparações diretas de tratamentos.

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

PICOS: uma estrutura especializada usada por pesquisadores para formular uma questão de pesquisa e facilitar a revisão da literatura. acrônimo para população (*population*), intervenção (*intervention*), comparador (*comparator*), desfecho (*outcome*) e tipo de estudo (*study*).

PUBMED: versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América.

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RR: razão de risco ou risco relativo.

RS: revisão(ões) sistemática(s).

SoE: *Strength of Evidence* ou "Força de Evidência", um sistema de classificação/graduação da qualidade da evidência da *Agency for Healthcare Research and Quality*, agência dos Estados Unidos da América. É uma alternativa ao GRADE.

SUS: Sistema Único de Saúde.

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença crônica, inflamatória e multissistêmica, caracterizada por inflamação irregular, assimétrica, transmural e ocasionalmente granulomatosa. Afeta principalmente o trato gastrointestinal, mais comumente o íleo terminal e/ou cólon colon¹. A DC é uma doença caracterizada por diarreia intensa, dor abdominal, perda de peso, fadiga e hematoquezia. Tem um curso recidivante, resultando em complicações graves, como estenoses intestinais múltiplas, perfurações e abscessos no trato gastrointestinal. Quase metade dos pacientes com DC são submetidos a cirurgia intestinal devido a complicações durante a vida².

A DC tem três cursos de doença distintos: 1) o tipo luminal (30% dos pacientes) leva à inflamação na mucosa e submucosa intestinal; 2) tipo fistulizante ou perforante (20% dos pacientes) leva a fístulas intestinais; 3) tipo estenosante ou estenosante (50% dos pacientes) leva a obstrução fixa, dolorosa e cicatricial por hipertrofia muscular e deposição de colágeno nas paredes intestinais, requer tratamento cirúrgico^{3,4}.

O objetivo do tratamento da DC é prevenir complicações como abscessos, estenoses e perfurações, induzindo e mantendo a remissão, com foco na inibição ou regulação da inflamação da mucosa com base na via imune da mucosa². De acordo com o protocolo clínico do Sistema Único de Saúde, o tratamento da DC moderada a grave é feito com corticosteroides ou imunomodulador (metotrexato, azatioprina ou azatioprina mais alopurinol)⁴. Para pacientes sem resposta clínica significativa ou com contraindicação (toxicidade, intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ao corticosteroide ou imunomodulador, está indicada a terapia de indução com agente biológico anti-TNF- α (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol)⁴. Embora o sucesso do agente anti-TNF- α seja um marco no manejo da DC, ainda é um desafio tratar os não respondedores primários e 20% dos casos podem perder a resposta a cada ano².

Assim, possivelmente novas terapias com diferentes mecanismos de ação são necessárias. O vedolizumabe é um anticorpo monoclonal contra a integrina $\alpha 4\beta 7$ e é eficaz e seguro para induzir ou manter a remissão em DC não respondedores primários ou secundários, quando

comparado ao placebo².

OBJETIVO

O objetivo primário deste estudo é investigar a eficácia e segurança do vedolizumabe, comparado aos agentes anti-TNF- α (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol), na indução e manutenção da remissão em pacientes refratários aos anti-TNF- α com DC moderada a grave.

MÉTODOS

Este é uma revisão de revisões sistemáticas (*overview*) do tipo revisão rápida. As revisões rápidas “geralmente seguem etapas semelhantes às revisões sistemáticas; no entanto, como o objetivo é agilizar o processo de revisão, os fluxos de trabalho e processos padrão envolvidos em uma revisão sistemática podem ser omitidos, modificados ou simplificados, o que acelera o processo de condução de uma revisão sistemática tradicional por meio da simplificação ou omissão de uma variedade de métodos para produzir evidências para as partes interessadas de maneira eficiente em termos de recursos”⁵.

A revisão rápida foi elaborada de acordo com o método proposto pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI)^{5,6}, uma diretriz brasileira⁷, um guia da Colaboração Cochrane⁸ e a Declaração PRISMA (*The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) de 2020⁹.

Os métodos desta revisão rápida foram estabelecidos antes da condução da investigação e seguiram um protocolo que incluía a questão de pesquisa, as estratégias de busca, os critérios de inclusão e exclusão, os métodos de avaliação de risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos e intenção de extrair as informações de meta-análise, inclusive os dados de heterogeneidade.

O protocolo da revisão rápida foi registrado no OSF (Open Science Framework) sob registro **osf.io/fn8ar** (<https://doi.org/10.17605/OSF.IO/FN8AR>) e inclui o texto completo do protocolo

no formato Word® (disponível em

<https://osf.io/project/fn8ar/files/osfstorage/6400ae5840cecd0ae076e2a8>).

Questão clínica

Para adultos com DC moderada a grave com falha terapêutica para anticorpos monoclonais anti-TNF- α (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol), em tratamento de segunda linha com agentes biológicos, Vedolizumabe tem efeitos superiores aos anti-TNF- α para induzir e manter a remissão da doença?

Estratégia PICOS

População

Pessoas adultas com DC moderada a grave, definida por critérios clínicos, histológicos ou endoscópicos, com falha terapêutica a medicamentos anti-TNF- α foram incluídas nesta revisão. Não foram incluídos participantes que obtiveram remissão induzida por cirurgia ou que fizeram cirurgia relacionada à DC nos seis meses anteriores.

Intervenção

Vedolizumabe.

Comparadores

Anticorpos monoclonais anti-TNF- α utilizados no tratamento da DC (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol) no SUS.

Outcomes – Desfechos

- Desfechos primários:
 - Falha em atingir a remissão clínica (conforme definido pelos estudos primários)
 - Recaída clínica (conforme definido pelos estudos primários)
- Desfechos secundários:
 - Falha em obter resposta clínica

- Falha em obter remissão endoscópica
- Falha em obter resposta endoscópica
- Acontecimento adverso
- Eventos adversos graves
- Cirurgia

Studies – tipos de estudos

Apenas revisões sistemáticas (RSs) com meta-análises de ensaios clínicos randomizados (ECRs) foram consideradas para inclusão. Além disso, se existissem, seriam incluídos os ECRs publicados após a coleta de dados da revisão sistemática mais recente selecionada e incluída.

Métodos de busca para identificação de estudos

Buscas eletrônicas

Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: PUBMED, EMBASE, Cochrane Library, Virtual Health Library (BVS - Biblioteca Virtual em Saúde) e SCOPUS.

Buscas em outros recursos

Foram feitas pesquisas adicionais no PROSPERO (registro para protocolos de RSs) e em nos dois principais registros de protocolos de ECRs (*ClinicalTrials.gov Register*, *EU Clinical Trials Register*).

Estratégias de busca

Os termos de busca foram selecionados para cada elemento da estratégia PICOS, exceto os desfechos, a partir dos termos constantes em *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os descritores e seus sinônimos foram combinados entre si pelos operadores booleanos OR dentro de cada elemento do PICOS. Os elementos P, I, C e S da estratégia PICOS foram combinados entre si com o operador booleano AND. A estratégia de busca completa pode ser consultada nos materiais suplementares (Apêndice I – Estratégias de busca utilizadas para busca por revisões sistemáticas e Apêndice II – Estratégias de busca

utilizadas para busca por ensaios clínicos randomizados).

Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: RSs que incluíam estudos experimentais clínicos e randomizados que investigavam os desfechos de eficácia e segurança do medicamento biológico vedolizumabe comparado aos anticorpos monoclonais anti-TNF- α (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol) para tratamento da DC refratária à terapia com anticorpo monoclonal anti-TNF- α ; RSs que foram publicadas o mais recentemente possível; RSs que incluíram todos ou o maior número de ECRs disponíveis na literatura; RSs que apresentavam meta-análise direta ou indireta de dados quantitativos. Além disso, quando existiam, foram incluídos os ECRs publicados após a coleta de dados das revisões sistemáticas incluídas.

Critérios de exclusão

Estudos transversais, estudos coortes, estudos caso-controle, editoriais, estudos com animais ou protocolo, resumos publicados em conferências, comentários de especialistas sobre a eficácia e segurança de vedolizumabe e anticorpos anti-TNF- α para o tratamento da doença de Crohn refratária. Ensaios clínicos nas fases I, II, VI. Quando as RSs ou os ECRs foram publicados apenas como resumos ou pôsteres de conferências, eles foram excluídos.

Coleta e análise de dados

Os títulos e resumos dos estudos identificados nas buscas bibliográficas foram analisados para remoção das duplicatas com o auxílio do software ZOTERO^{10,11}, depois foram transferidos para o software Rayyan¹², nova remoção de duplicatas foi realizada e, em seguida, os estudos foram analisados se atendiam aos critérios de inclusão e exclusão. Dois revisores (MHFN, AMB) fizeram a avaliação independente dos títulos e resumos. Houve conflito nos resultados da avaliação, que foi resolvido por um terceiro autor (FPSF), após discussão e consenso com os demais.

Após essa primeira fase, o texto completo dos artigos foi lido e os estudos foram avaliados quanto ao atendimento dos critérios de elegibilidade por dois revisores independentes (MHFN, AMB). Discordâncias foram resolvidas por consenso e discussão com o terceiro autor (FPSF). Todos os motivos de exclusão de estudos nesta fase foram registrados e quantificados. Os estudos pertinentes foram, então, selecionados para inclusão nesta revisão rápida, de acordo com a declaração PRISMA 2020, a fim de comunicar de forma clara e objetiva como as evidências encontradas foram selecionadas.

A extração de dados foi realizada por dois pesquisadores (MHFN, AMB), os dados obtidos a partir dos estudos foram: informações gerais, como título, autor, ano de publicação, periódico; informações do estudo, como desenho do estudo, cenário, critérios de inclusão/exclusão, tipo de instrumento de pontuação da atividade da doença usado; características dos participantes, como número, idade, sexo, localização da doença, atividade da doença, outros medicamentos concomitantes; características da intervenção, como formulação, dose, frequência, duração do tratamento, uso de terapias adjuvantes (corticosteroides, outros imunomoduladores); acompanhamento, como duração do acompanhamento, desistências, número de pacientes perdidos no acompanhamento; desfechos primário e secundário, conforme listado na estratégia PICOS, com foco em dados de meta-análise, incluindo análise de sensibilidade, investigação de heterogeneidade e resumo de achados usando critérios de qualidade do corpo de evidências associado a desfechos específicos. Os dados foram coletados em um formulário elaborado no Microsoft Excel com os resultados da intervenção e do comparador e de acordo com o PICO, e foram verificados por todos os autores quanto à precisão.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade metodológica das RSs selecionadas foi avaliada através da ferramenta AMSTAR 2¹³. Se ECRs fossem incluídos nesta revisão rápida, o risco de viés de cada estudo seria analisado através do instrumento RoB-2¹⁴, da Colaboração Cochrane. A avaliação foi feita independentemente por dois autores (MHFN, AMB) e as discordâncias foram solucionadas por consenso, em discussão com o terceiro autor (FPSF).

A qualidade do corpo de evidências para um determinado resultado de desfecho, quando

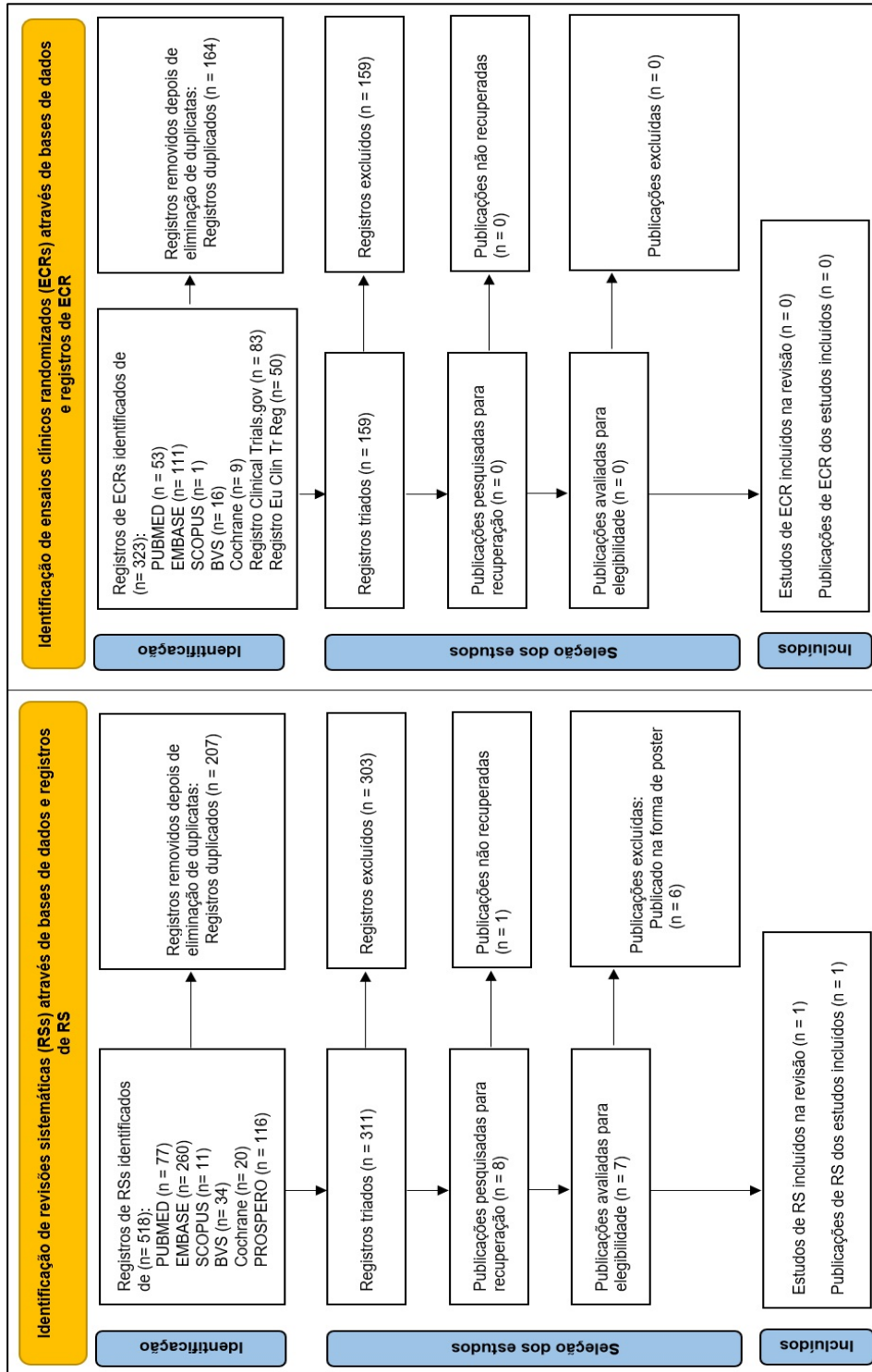
analisada pelos revisores da RS incluída usando o sistema GRADE¹⁵, CiNeMA¹⁶ ou SoE¹⁷, foi extraída e então classificada como:

- Alta: É muito improvável que pesquisas adicionais mudem nossa confiança na estimativa do efeito;
- Moderado: Pesquisas adicionais provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e podem alterar a estimativa;
- Baixo: É muito provável que pesquisas adicionais tenham um impacto importante em nossa confiança na estimativa do efeito e provavelmente podem mudar a estimativa;
- Muito baixo: Qualquer estimativa de efeito é muito incerta.

RESULTADOS

A busca bibliográfica foi realizada no dia 3 de março de 2023. Inicialmente foram recuperados 498 registros (títulos e resumos) de potenciais revisões sistemáticas para serem incluídas. Após eliminação das duplicatas, os registros que não atenderam aos critérios de elegibilidade foram eliminados, um total de 311 estudos, e permaneceram apenas 8 registros. Apenas 7 publicações foram recuperadas integralmente e lidas. Ao final, apenas uma RS (de Barberio *et al.*¹⁸) foi selecionada e incluída na revisão rápida pois atendia integralmente aos critérios de elegibilidade. A busca bibliográfica realizada pelos autores da RS escolhida¹⁸ foi feita em 1º de julho de 2022. Considerando esse fato, fizemos busca adicional por ensaios clínicos publicados a partir de 1º de julho de 2022 nas bases de dados. Na leitura dos títulos e resumos dos registros dos potenciais ECR para inclusão, nenhum estudo atendeu aos critérios de inclusão e foram todos eliminados, um total de 159 estudos. O processo completo de seleção está representado no diagrama de fluxo da Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos.



Fonte: os próprios autores.

As características dos estudos incluídos, com os resultados da avaliação da qualidade metodológica conforme a escala AMSTAR-2¹³, estão no quadro 1. Observa-se que a RS de Barberio *et al.*¹⁸ tem baixa qualidade metodológica. A RS¹⁸ incluída atendia plenamente aos critérios de inclusão: era a mais atual, foi recentemente publicada, incluía o maior número de ensaios clínicos disponíveis na literatura científica, apresentava meta-análise para os principais desfechos e atendia aos elementos do PICO. A RS de Singh *et al.*¹⁹ não foi incluída nos resultados desta revisão rápida, pois não atendia a dois critérios de inclusão: foi publicada em 2018, portanto não era recente; e incluía menos ensaios clínicos que a RS¹⁸. Todos os 8 ECR incluídos na RS de Singh *et al.*¹⁹ foram também incluídos na RS de Barberio *et al.*¹⁸, que era mais completa porque incluía 36 ECRs sobre os medicamentos de interesse para esta revisão rápida. Todavia, a RS de Singh *et al.*¹⁹ foi incluída na discussão.

Nos materiais suplementares (apêndice III) estão as características detalhadas da RS¹⁸, inclusive os resultados do AMSTAR-2 com detalhamento de resultado da avaliação de cada item.

Os resultados de eficácia e segurança apresentados na RS de Barberio *et al.*¹⁸ foram resumidos na tabela 1, que inclui as informações de interesse para esta revisão rápida, ou seja, apenas os dados sobre pacientes previamente tratados com biológicos. As informações sobre pacientes virgens aos biológicos não foram incluídas na tabela 1.

Quadro 1 – Características do estudo incluído.

Estudo	Barberio <i>et al.</i>¹⁸
Objetivo	Avaliar a eficácia das terapias biológicas que progrediram para os ensaios de fase III na doença de Crohn luminal, comparadas entre si ou placebo, para os desfechos de indução de remissão clínica, indução de resposta clínica, manutenção da remissão clínica e segurança
Número de estudos incluídos/ desenho dos estudos	Na fase de indução de remissão clínica foram 3 ECRs que estudaram infliximabe (n= 224 participantes), 11 ECRs, adalimumabe (n= 1218 participantes), 4 ECRs, certolizumabe pegol (n= 659 participantes) e 3 ECRs, vedolizumabe (n= 508 participantes). Na fase de manutenção da remissão clínica foram 4 ECRs que estudaram infliximabe (n= 287 participantes), 6 ECRs, adalimumabe (n= 451 participantes), 4 ECRs, vedolizumabe (n= 595 participantes) um ECR que estudou certolizumabe pegol (n= 216 participantes).
País dos estudos primários	Estados Unidos da América, Canadá, França, Bélgica, Japão, China. Para alguns estudos primários, a RS não mencionou os países no quadro de características dos ensaios, informou que eram estudos multinacionais e multicêntricos.
Características dos participantes	Adultos com doença de Crohn luminal, com 2,6 a 13 anos de doença, seguidos pelo menos por 4 semanas na fase de remissão e 20 semanas na fase de manutenção.
Intervenção e comparador	Anticorpos anti-TNF- α (infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol), anticorpos anti-integrinas (vedolizumabe ou etrolizumabe), anticorpos anti-interleucina-12/23 (ustequinumabe) ou anticorpos anti-interleucina-23 (risanquizumabe) ou inibidores da janus cinase (tofacitinibe, filgotinibe ou upadacitinibe) em doses utilizadas nos ECRs fase III.
Desfechos	Falha na indução de remissão clínica, falha na indução de resposta clínica, falha na manutenção da remissão clínica, risco de eventos adversos graves, risco de abandono de tratamento devido a eventos adversos.
Qualidade da RS	Baixa.

Fonte: os próprios autores.

Tabela 1: Resumo dos efeitos das tecnologias em cada desfecho de eficácia e segurança.

Intervenção	Comparador	Direção do efeito	Resultado por desfecho
Desfecho: falha em atingir a remissão clínica na fase de indução			
Vedolizumabe (300 mg)	Placebo	(0)	RR= 0,96 [0,91; 1,02] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0013$
Adalimumabe (160/80 mg)	Placebo	(+)	RR= 0,84 [0,77; 0,92] IC95%; %; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0013$
Adalimumabe (160/80 mg)	Vedolizumabe (300 mg)	(+)	RR= 0,88 [0,79; 0,97] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0013$
Desfecho: falha em obter resposta clínica na fase de indução			
Vedolizumabe (300 mg)	Placebo	(0)	RR= 0,89 [0,80; 1,00] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0056$
Adalimumabe (160/80 mg)	Placebo	(+)	RR= 0,79 [0,66; 0,96] IC95%; %; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0056$
Certolizumabe pegol (400 mg)	Placebo	(0)	RR= 0,95 [0,77; 1,17] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0056$
Adalimumabe (160/80 mg)	Vedolizumabe (300 mg)	(+)	RR= 0,89 [0,71; 1,12] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0056$
Desfecho: falha em manter remissão clínica na fase de manutenção			
Vedolizumabe (300 mg a cada oito semanas)	Placebo	(+)	RR= 0,81 [0,69; 0,94] IC95%; %; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0$
Vedolizumabe (300 mg a cada quatro semanas)	Placebo	(+)	RR= 0,83 [0,71; 0,97] IC95%; %; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0$
Vedolizumabe (108 mg a cada duas semanas)	Placebo	(+)	RR= 0,70 [0,57; 0,86] IC95%; %; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0$
Adalimumabe (40 mg a cada duas semanas)	Placebo	(+)	RR= 0,77 [0,66; 0,90] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0$
Adalimumabe (40 mg a cada semana)	Placebo	(+)	RR= 0,73 [0,61; 0,88] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0$

Continua na próxima página...

Tabela 1 – continuação...

Intervenção	Comparador	Direção do efeito	Resultado por desfecho
Desfecho: falha em manter remissão clínica na fase de manutenção			
Adalimumabe (40 mg a cada duas semanas)	Vedolizumabe (300 mg a cada oito semanas)	(0)	RR= 0,95 [0,77; 1,19] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0$
Adalimumabe (40 mg a cada duas semanas)	Vedolizumabe (300 mg a cada quatro semanas)	(0)	RR= 0,93 [0,74; 1,16] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0$
Adalimumabe (40 mg a cada duas semanas)	Vedolizumabe (108 mg a cada duas semanas)	(0)	RR= 0,91 [0,71; 1,18] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0$
Adalimumabe (40 mg a cada semana)	Vedolizumabe (300 mg a cada oito semanas)	(0)	RR= 0,91 [0,72; 1,15] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0$
Adalimumabe (40 mg a cada semana)	Vedolizumabe (300 mg a cada quatro semanas)	(0)	RR= 0,89 [0,70; 1,13] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0$
Adalimumabe (40 mg a cada semana)	Vedolizumabe (108 mg a cada duas semanas)	(0)	RR= 0,96 [0,73; 1,26] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0$
Desfecho: risco de eventos adversos graves na fase de indução			
Adalimumabe (160/80 mg)	Placebo	(0)	RR= 0,60 [0,25; 1,49] IC95%
Vedolizumabe (300 mg)	Placebo	(0)	RR= 0,99 [0,64; 1,55] IC95%
Certolizumabe pegol (400 mg)	Placebo	(0)	RR= 0,83 [0,45; 1,55] IC95%
Desfecho: risco de abandono de tratamento devido a eventos adversos na fase de indução			
Adalimumabe (160/80 mg)	Placebo	(0)	RR= 0,49 [0,18; 1,32] IC95%
Vedolizumabe (300 mg)	Placebo	(+)	RR= 0,35 [0,15; 0,83] IC95%
Certolizumabe pegol (400 mg)	Placebo	(0)	RR= 1,00 [0,51; 1,99] IC95%

Continua na próxima página...

Tabela 1 – continuação...

Intervenção	Comparador	Direção do efeito	Resultado por desfecho
Desfecho: risco de abandono de tratamento devido a eventos adversos na fase de remissão			
Vedolizumabe (300 mg a cada oito semanas)	Placebo	(0)	RR= 0,70 [0,28; 1,71] IC95%
Vedolizumabe (300 mg a cada quatro semanas)	Placebo	(0)	RR= 0,56 [0,19; 1,65] IC95%
Vedolizumabe (108 mg a cada duas semanas)	Placebo	(0)	RR= 0,49 [0,16; 1,51] IC95%
Adalimumabe (40 mg a cada duas semanas)	Placebo	(0)	RR= 0,72 [0,26; 2,03] IC95%
Adalimumabe (40 mg a cada semana)	Placebo	(0)	RR= 0,58 [0,06; 5,86] IC95%

Fonte: os próprios autores. / **Legenda:** (+) efeito favorável à intervenção; (0) sem diferença de efeito dos grupos comparadores; (?) incerteza de efeito sobre a intervenção.

DISCUSSÃO

Considerando os dois desfechos de eficácia, primário e secundário, para indução de resposta clínica ou remissão clínica apresentados nas meta-análises¹⁸, apenas adalimumabe seria indicado no tratamento de pacientes previamente tratados com biológicos, pois era mais eficaz que placebo para induzir remissão clínica ou resposta clínica. Vedolizumabe e certolizumabe pegol não são indicados no tratamento de segunda linha terapêutica, para pacientes com falha na primeira linha, pois esses medicamentos não são mais eficazes que placebo¹⁸ para induzir remissão clínica como desfecho primário. Vedolizumabe e certolizumabe pegol não são mais eficazes que placebo mas estão no limite do intervalo de confiança, por isto talvez sejam eficazes para induzir resposta clínica, que é um desfecho secundário. Portanto, adalimumabe, que já está disponível no SUS, é o biológico mais indicado para a segunda linha terapêutica, com objetivo de induzir a remissão ou a resposta clínica em pacientes com falha prévia aos anti-TNF- α , visto que é o único com eficácia demonstrada na meta-análise apresentada. A incorporação de vedolizumabe, considerando as evidências

disponíveis¹⁸ até o momento, não é recomendada, pois vedolizumabe parecer ser ineficaz para os pacientes tratados previamente com biológicos.

Conforme as evidências¹⁸, no tratamento de manutenção, após a fase de indução em pacientes previamente tratados com biológicos, tanto adalimumabe quanto vedolizumabe são eficazes para manter a remissão. Portanto adalimumabe, por ser opção terapêutica já disponível no SUS, é a alternativa preferível para induzir e manter remissão em pacientes tratados previamente com biológicos e que sofreram falha terapêutica.

A RS de Singh *et al.*¹⁹, publicada em 2018, sugere que pacientes com falha primária de resposta a tratamento prévio com agente anti-TNF- α são menos propensos a responder aos medicamentos biológicos não-anti-TNF- α (vedolizumabe, ustekinumabe) na segunda linha terapêutica, em comparação com pacientes que descontinuaram a terapia na fase de manutenção devido a perda secundária de resposta após resposta inicial com um agente anti-TNF- α ou em pacientes com intolerância aos agentes anti-TNF- α . Os resultados da RS de Singh *et al.*¹⁹ concordam com os resultados da RS de Barberio *et al.*¹⁸: os pacientes tratados previamente com biológicos não respondem bem a vedolizumabe, que não é mais eficaz que placebo para induzir resposta ou remissão clínica na fase de indução.

Foram encontradas na literatura alguns estudos de efetividade de vida real que comparavam vedolizumabe a ustekinumabe para o tratamento de pacientes após falha prévia da terapia anti-TNF- α , mas não foram achados estudos que comparavam vedolizumabe a infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol.

Os resultados de um estudo coorte retrospectivo²⁰, realizado com 94 pacientes com doença de Crohn ou colite ulcerativa na Coreia do Sul, após falha prévia da terapia anti-TNF- α , sugerem que vedolizumabe e ustekinumabe para pacientes com doença de Crohn não eram significativamente diferentes em termos de efetividade de mundo real para a indução e manutenção de resposta clínica²⁰.

Já outro estudo coorte retrospectivo²¹, feito na França com 312 participantes com doença de Crohn que falharam anteriormente na resposta a agentes anti-TNF- α , indica que ustekinumabe

foi mais eficaz que vedolizumabe para alcançar eficácia precoce e de longo prazo²¹.

Se vê que os resultados de comparação de vedolizumabe a outros biológicos que não são agentes anti-TNF- α , em estudos de efetividade de vida real, são conflitantes.

Este estudo de revisão rápida apresenta algumas limitações. A RS¹⁸ incluída no presente estudo foi avaliada como tendo baixa qualidade metodológica pela ferramenta AMSTAR-2, o que pode afetar a confiabilidade das evidências apresentadas na revisão. Além disso, os ensaios clínicos randomizados disponíveis na literatura científica, que foram incluídos na RS¹⁸, não tinham amostras de pacientes previamente tratados com biológicos com número amostral suficiente (mais de mil participantes ou mega-ensaios), o que pode ter levado a interpretações errôneas derivadas de erro beta para as meta-análises de desfechos de vedolizumabe. Isso pode ter resultado em uma interpretação equivocada de que vedolizumabe tem risco semelhante ao placebo para falha na indução de remissão ou resposta clínica.

CONCLUSÃO

As evidências, com moderada a alta confiança na avaliação com o sistema CiNeMA, sugerem que adalimumabe, mas não vedolizumabe, seja mais eficaz que placebo para induzir remissão ou resposta clínica em pacientes tratados previamente com biológicos. Adalimumabe e vedolizumabe são mais eficazes que placebo para manter a remissão clínica em pacientes tratados previamente com biológicos. Os dois biológicos têm um perfil de segurança aceitável para o tratamento de pacientes com doença de Crohn.

Portanto, um dos medicamentos disponíveis no SUS (adalimumabe) é mais eficaz que vedolizumabe para induzir remissão clínica em pacientes tratados previamente com biológicos, mas tem similar eficácia para manter a remissão clínica. Não foram encontradas evidências de RS para os outros dois biológicos disponíveis no SUS (infliximabe e certolizumabe pegol), comparados a vedolizumabe.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram que não tem vínculo com a indústria farmacêutica ou com empresas privadas

de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos. Não possuem potenciais conflitos de interesses.

FINANCIAMENTO

Projeto: Estratégias para sedimentação e fortalecimento da cultura de Avaliação de Tecnologias em Saúde nos hospitais públicos do Distrito Federal, chamada: PROEP/GEREB, Estratégias para sedimentação e fortalecimento da cultura de Avaliação de Tecnologias em Saúde nos hospitais públicos do Distrito Federal; número do processo:440207/2019-3

REFERÊNCIAS

1. Dynamed [Internet]. Crohn disease in adults [Internet]. EBSCO Information Services; 2023 [cited 2023 Feb 7]. p. 1–133. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/crohn-disease-in-adults>
2. Koh S-J, Hong SN, Park S-K, Ye BD, Kim KO, Shin JE, et al. Korean clinical practice guidelines on biologics for moderate to severe Crohn's disease. *Intest Res* [Internet]. 2023 Oct;21(1):43–60. Available from: <https://doi.org/10.5217/ir.2022.00029>
3. Panaccione R, Steinhart AH, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, Targownik L, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Luminal Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;17(9):1680–713. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.02.043>
4. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Crohn [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde (BR); 2017. 1–67 p. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2017/doenca-de-crohn-pcdt.pdf/view>
5. Tricco AC, Khalil H, Holly C, Feyissa G, Godfrey C, Evans C, et al. Rapid reviews and the methodological rigor of evidence synthesis: A JBI position statement. *JBI Evid Synth* [Internet]. 2022 Apr 9 [cited 2023 Feb 24];20(4):944–9. Available from: <https://doi.org/10.11124/JBIES-21-00371>
6. Aromataris E, Munn Z, editors. *JBI Manual for Evidence Synthesis* [Internet]. 2020th ed. North Adelaide: Joanna Briggs Institute; 2021. 1–487 p. Available from: <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>
7. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2018 Jun 8 [cited 2020 Apr 20];18(1):51. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12874-018->

0512-z

8. Garritty C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, King VJ, Hamel C, Kamel C, et al. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Feb 24];130:13–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.10.007>
9. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med* [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2023 Feb 24];18(3). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>
10. Ferreira LS. Tutorial completo para o Zotero 5.0 [Internet]. Rio de Janeiro: Planeta Zotero; 2018. 68 p. Available from: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/29589/2/va_Simonini_Leonardo_ICICT_2018.pdf
11. Corporation for Digital Scholarship. Zotero [Internet]. Vienna Virginia USA: Corporation for Digital Scholarship; 2023. p. 1. Available from: <https://www.zotero.org/>
12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec;5(1):210. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 17];358:4008. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
14. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2023 Feb 24];366:l4898. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2008 Apr 24 [cited 2023 Mar 2];336(7650):924–6. Available from: <https://www.bmj.com/content/336/7650/924>
16. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Giovane C Del, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLOS Med* [Internet]. 2020 Apr 2 [cited 2023 Mar 2];17(4):e1003082. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003082>
17. Moyer V, Bibbins-Domingo K. The US Preventive Services Task Force: What Is It and What Does It Do? *N C Med J*. 2015;76(4):238–42.

18. Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2023 Feb;72(2):264–74.
19. Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2018 May;12(6):635–43.
20. Hyun HK, Zhang HS, Yu J, Kang EA, Park J, Park SJ, et al. Comparative effectiveness of second-line biological therapies for ulcerative colitis and Crohn's disease in patients with prior failure of anti-tumour necrosis factor treatment. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Mar 14];22(1):143. Available from: /pmc/articles/PMC8958783/
21. Manlay L, Boschetti G, Pereira B, Flourié B, Dapoigny M, Reymond M, et al. Comparison of short- and long-term effectiveness between ustekinumab and vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2021;53(12):1289–99. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2011317412&from=export>

MATERIAL SUPLEMENTAR - APENDICES

APÊNDICE I – Estratégias de busca utilizadas para busca por revisões sistemáticas

MEDLINE/ PUBMED

((("inflammatory bowel diseases"[MeSH Terms] OR "inflammatory bowel diseases"[Text Word] OR "inflammatory bowel disease"[Text Word] OR "bowel diseases inflammatory"[Text Word] OR "crohn disease"[MeSH Terms] OR "crohn disease"[Text Word] OR "crohn s enteritis"[Text Word] OR "regional enteritis"[Text Word] OR "crohn s disease"[Text Word] OR "crohns disease"[Text Word] OR "inflammatory bowel disease 1"[Text Word] OR "enteritis granulomatous"[Text Word] OR "granulomatous enteritis"[Text Word] OR "enteritis regional"[Text Word] OR "Ileocolitis"[Text Word] OR "colitis granulomatous"[Text Word] OR "granulomatous colitis"[Text Word] OR "ileitis terminal"[Text Word] OR "terminal ileitis"[Text Word] OR "ileitis regional"[Text Word] OR "regional ileitis"[Text Word]) AND (("certolizumab pegol"[MeSH Terms] OR "certolizumab pegol"[Text Word] OR "Certolizumab"[Text Word] OR ("Pegol"[Text Word] OR "Cimzia"[Text Word] OR "CDP870"[Text Word] OR "cdp 870"[Text Word] OR ("Adalimumab"[MeSH Terms] OR "Adalimumab"[Text Word] OR "Humira"[Text Word] OR "Adalimumab-adbm"[Text Word] OR "Amjevita"[Text Word] OR "Adalimumab-adbm"[Text Word] OR "Adalimumab-atto"[Text Word] OR "Cyltezo"[Text Word] OR ("Adalimumab"[MeSH Terms] OR "Adalimumab"[All Fields] OR "D2E7"[All Fields]) AND "Antibody"[Text Word] OR "antibody d2e7"[Text Word] OR ("Infliximab"[MeSH Terms] OR "Infliximab"[Text Word] OR "mab ca2"[Text Word] OR "monoclonal antibody ca2"[Text Word] OR ("antibodie"[All Fields] OR "antibodies"[MeSH Terms] OR "antibodies"[All Fields] OR "antibody s"[All Fields] OR "antibodys"[All Fields] OR "immunoglobulins"[MeSH Terms] OR "immunoglobulins"[All Fields] OR "Antibody"[All Fields]) AND "ca2 monoclonal"[Text Word] OR "ca2 monoclonal antibody"[Text Word] OR "Infliximab-dyyb"[Text Word] OR "Infliximab-dyyb"[Text Word] OR "Inflectra"[Text Word] OR "Remicade"[Text Word] OR "Infliximab-abda"[Text Word] OR "Infliximab-abda"[Text Word] OR "Renflexis"[Text Word])) AND ("vedolizumab"[Supplementary Concept] OR "vedolizumab"[Text Word] OR "Entyvio"[Text Word] OR "MLN0002"[Text Word] OR "MLN02"[Text Word] OR "MLN-0002"[Text Word] OR "MLN-02"[Text Word])) AND (MEDLINE[Title/Abstract] OR (systematic[Title/Abstract] AND review[Title/Abstract]) OR meta-analysis[Publication Type])

EMBASE

'crohn disease'/syn AND 'vedolizumab'/syn AND ('infliximab'/syn OR 'certolizumab pegol'/syn OR 'adalimumab'/syn) AND ('systematic review'/syn OR 'meta analysis'/syn)

COCHRANE LIBRARY

1. ((vedolizumab) OR (Entyvio) OR (MLN0002) OR (MLN02) OR (MLN-0002) OR (MLN-02))
2. MeSH descriptor: [Infliximab] explode all tree
3. ((Infliximab) OR (MAb cA2) OR (Monoclonal Antibody cA2) OR (Antibody cA2, Monoclonal) OR (cA2, Monoclonal Antibody) OR (Infliximab-dyyb) OR (Infliximab dyyb) OR (Inflectra) OR (Remicade) OR (Infliximab-abda) OR (Infliximab abda) OR (Renflexis))
4. (#2 OR #3)
5. MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees
6. ((Adalimumab) OR (Humira) OR (Adalimumab-adbm) OR (Amjevita) OR (Adalimumab-atto) OR (Cyltezo) OR (D2E7 Antibody) OR (Antibody, D2E7))
7. (#5 OR #6)
8. ((Certolizumab Pegol) OR (Cimzia) OR (Cimzia) OR (CDP870) OR (CDP 870))

9. MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees
10. #8 OR #9
11. MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees
12. ((Crohn Disease) OR (Crohn's Enteritis) OR (Regional Enteritis) OR (Crohn's Disease) OR (Crohns Disease) OR (Inflammatory Bowel Disease 1) OR (Enteritis, Granulomatous) OR (Granulomatous Enteritis) OR (Enteritis, Regional) OR (Ileocolitis) OR (Colitis, Granulomatous) OR (Granulomatous Colitis) OR (Ileitis, Terminal) OR (Terminal Ileitis) OR (Ileitis, Regional) OR (Regional Ileitides) OR (Regional Ileitis))
13. #11 OR #12
14. #4 OR #7 OR #10
15. #14 AND #1 AND #13 Limits: in Cochrane Reviews

SCOPUS

(ALL ("Crohn Disease" OR "Crohn's Enteritis" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's Disease" OR "Crohns Disease" OR "Inflammatory Bowel Disease 1" OR "Enteritis, Granulomatous" OR "Granulomatous Enteritis" OR "Enteritis, Regional" OR "Ileocolitis" OR "Colitis, Granulomatous" OR "Granulomatous Colitis" OR "Ileitis, Terminal" OR "Terminal Ileitis" OR "Ileitis, Regional" OR "Regional Ileitides" OR "Regional Ileitis")) AND (ALL ("Infliximab" OR "MAb cA2" OR "Monoclonal Antibody cA2" OR "Antibody cA2, Monoclonal" OR "cA2, Monoclonal Antibody" OR "Infliximab-dyyb" OR "Infliximab dyyb" OR "Inflectra" OR "Remicade" OR "Infliximab-abda" OR "Infliximab abda" OR "Renflexis" OR "Certolizumab Pegol" OR "Cimzia" OR "CDP870" OR "CDP 870" OR "Adalimumab" OR "Humira" OR "Adalimumab-adbm" OR "Amjevita" OR "Adalimumab-atto" OR "Cyltezo" OR "D2E7 Antibody" OR "Antibody, D2E7")) AND (ALL ("vedolizumab" OR "Entyvio" OR "MLN0002" OR "MLN02" OR "MLN-0002" OR "MLN-02" OR "entyvio" OR "kynteles" OR "ldp 02" OR "ldp02" OR "mln 0002" OR "mln 02" OR "mln 02 antibody" OR "mln 02 monoclonal antibody" OR "mln0002" OR "mln02" OR "mln02 antibody" OR "mln02 monoclonal antibody" OR "monoclonal antibody ldp 02" OR "monoclonal antibody mln 02" OR "pb 016" OR "pb016")) AND (TITLE-ABS-KEY ("met analy*" OR metanaly* OR meta-analy* OR metaanaly* OR "systematic review*" OR "meta regression*" OR metaregression*)) OR (TITLE-ABS-KEY (systematic* W/3 (review* OR overview*))) AND NOT INDEX (medline) AND NOT (PMID (0* OR 1* OR 2* OR 3* OR 4* OR 5* OR 6* OR 7* OR 8* OR 9*)) AND NOT INDEX (embase)

BVS (BIBLIOTECA VIRTUAL EN SALUD)

(mh:"Crohn Disease" OR "Crohn Disease" OR "Crohn's Enteritis" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's Disease" OR "Crohns Disease" OR "Inflammatory Bowel Disease 1" OR "Enteritis, Granulomatous" OR "Granulomatous Enteritis" OR "Enteritis, Regional" OR "Ileocolitis" OR "Colitis, Granulomatous" OR "Granulomatous Colitis" OR "Ileitis, Terminal" OR "Terminal Ileitis" OR "Ileitis, Regional" OR "Regional Ileitides" OR "Regional Ileitis" OR "Colite Granulomatosa" OR "Enterite Granulomatosa" OR "Enterite Regional" OR "Ileocolite" OR "Ileíte Regional" OR "Ileíte Terminal" OR mh:C06.405.205.731.500\$ OR mh:C06.405.469.432.500\$ OR "colitis granulomatosa" OR "enteritis granulomatosa" OR "enteritis regional" OR "ileítis regional" OR "ileítis terminal") AND (mh:Infliximab OR "Infliximab" OR "MAb cA2" OR "Monoclonal Antibody cA2" OR "Antibody cA2, Monoclonal" OR "cA2, Monoclonal Antibody" OR "Infliximab-dyyb" OR "Infliximab dyyb" OR "Inflectra" OR "Remicade" OR "Infliximab-abda" OR "Infliximab abda" OR "Renflexis" OR "Anticorpo Monoclonal cA2" OR "anticuerpo monoclonal cA2" OR "Infliximabe" OR mh:D12.776.124.486.485.114.224.608\$ OR mh:D12.776.124.790.651.114.224.537\$ OR mh:D12.776.377.715.548.114.224.642\$ OR mh:"Certolizumab Pegol" OR "Certolizumab Pegol" OR "Certolizumabe Pegol" OR "Cimzia" OR "CDP870" OR "CDP 870" OR mh:D05.750.741.125\$ OR mh:D12.644.541.500.650.250\$ OR mh:D12.776.124.486.485.114.224.060.500\$ OR mh:D12.776.124.486.485.680.650.250\$ OR mh:D12.776.124.790.651.114.224.060.500\$ OR mh:D12.776.124.790.651.680.650.250\$ OR mh:D12.776.377.715.548.114.224.200.500\$ OR mh:D12.776.377.715.548.680.650.250\$ OR mh:Adalimumab OR "Adalimumab" OR "Adalimumabe" OR "Humira" OR "Adalimumab-adbm" OR "Amjevita" OR "Adalimumab-atto" OR "Cyltezo" OR "D2E7 Antibody" OR "Antibody, D2E7" OR "anticorpo D2E7" OR "anticuerpo D2E7" OR

mh:D12.776.124.486.485.114.224.060.250\$ OR mh:D12.776.124.790.651.114.224.060.250\$ OR mh:D12.776.377.715.548.114.224.200.250\$) AND ("vedolizumabe" OR "vedolizumab" OR "entyvio" OR "MLN0002" OR "MLN02" OR "MLN-0002" OR "MLN-02" OR "kynteles" OR "ldp 02" OR "ldp02" OR "mln 0002" OR "pb 016" OR "pb016") AND ((mh:("Systematic Reviews as Topic" OR "Meta-Analysis as Topic") OR pt:("systematic review" OR "meta-analysis") OR ti:("systematic review" OR "revisao sistematica" OR "revison sistematica" OR "systematic literature review" OR "systematic literature review" OR "systematic narrative review" OR "systematic qualitative review" OR "systematic evidence review" OR "systematic quantitative review" OR "systematic meta-review" OR "systematic critical review" OR "systematic mixed studies review" OR "systematic mixed methods" OR "systematic mapping review" OR "systematic cochrane review" OR "scoping review" OR "integrative review" OR "integrative literature review" OR "umbrella review" OR "rapid review" OR "meta-analysis" OR "meta-analise" OR metaanalise OR metanalise OR metaanalysis OR "meta-synthesis" OR "Metassintese") OR ab:("this systematic review" OR "esta revisao sistematica" OR "esta revison sistematica" OR "this meta-analysis" OR "esta meta-analise" OR "esta metaanalise" OR "esta metanalise" OR "esta metaanalysis" OR "this meta-synthesis" OR "esta metassintese") OR ta:"Cochrane Database Syst Rev") OR (mh:("Systematic Reviews as Topic" OR "Meta-Analysis as Topic") OR pt:("systematic review" OR "meta-analysis") OR ti:("systematic review" OR "revisão sistemática" OR "revison sistematica" OR "meta-analysis" OR "meta-analise" OR metaanalise OR metanalise OR metaanálisis OR "meta-synthesis" OR "metassintese") OR ta:"Cochrane Database Syst Rev") OR ((ti:"systematic review" OR ti:"revisao sistematica" OR ti:"revison sistematica" OR ti:"systematic literature review" OR ti:"systematic scoping review" OR ti:"systematic narrative review" OR ti:"systematic qualitative review" OR ti:"systematic evidence review" OR ti:"systematic quantitative review" OR ti:"systematic meta-review" OR ti:"systematic critical review" OR ti:"systematic mixed studies review" OR ti:"systematic mapping review" OR ti:"systematic cochrane review" OR ti:"systematic search and review" OR ti:"systematic integrative review" OR ab:"this systematic review" OR ab:"esta revisao sistematica" OR ab:"esta revison sistematica" OR ta:"Cochrane Database Syst Rev" OR pt:"systematic review") AND NOT (pt:comment OR pt:letter OR ti:(protocol OR protocols OR protocolo*))))

PROSPERO (SYSTEMATIC REVIEW REGISTER)

Vedolizumab AND Crohn

APÊNDICE II – Estratégias de busca utilizadas para busca por ensaios clínicos randomizados

MEDLINE/ PUBMED

((("inflammatory bowel diseases"[MeSH Terms] OR "inflammatory bowel diseases"[Text Word] OR "inflammatory bowel disease"[Text Word] OR "bowel diseases inflammatory"[Text Word] OR "crohn disease"[MeSH Terms] OR "crohn disease"[Text Word] OR "crohn s enteritis"[Text Word] OR "regional enteritis"[Text Word] OR "crohn s disease"[Text Word] OR "crohns disease"[Text Word] OR "inflammatory bowel disease 1"[Text Word] OR "enteritis granulomatous"[Text Word] OR "granulomatous enteritis"[Text Word] OR "enteritis regional"[Text Word] OR "Ileocolitis"[Text Word] OR "colitis granulomatous"[Text Word] OR "granulomatous colitis"[Text Word] OR "ileitis terminal"[Text Word] OR "terminal ileitis"[Text Word] OR "ileitis regional"[Text Word] OR "regional ileitis"[Text Word]) AND (("certolizumab pegol"[MeSH Terms] OR "certolizumab pegol"[Text Word] OR "Certolizumab"[Text Word] OR ("Pegol"[Text Word]) OR "Cimzia"[Text Word] OR "CDP870"[Text Word] OR "cdp 870"[Text Word] OR ("Adalimumab"[MeSH Terms] OR "Adalimumab"[Text Word] OR "Humira"[Text Word] OR "Adalimumab-adbm"[Text Word] OR "Amjevita"[Text Word] OR "Adalimumab-adbm"[Text Word] OR "Adalimumab-atto"[Text Word] OR "Adalimumab-atto"[Text Word] OR "Cyltezo"[Text Word] OR ("Adalimumab"[MeSH Terms] OR "Adalimumab"[All Fields] OR "D2E7"[All Fields]) AND "Antibody"[Text Word]) OR "antibody d2e7"[Text Word]) OR ("Infliximab"[MeSH Terms] OR "Infliximab"[Text Word] OR "mab ca2"[Text Word] OR "monoclonal antibody ca2"[Text Word] OR ("antibodie"[All Fields] OR "antibodies"[MeSH Terms] OR "antibodies"[All Fields] OR "antibody s"[All Fields] OR "antibodys"[All Fields] OR "immunoglobulins"[MeSH Terms] OR "immunoglobulins"[All Fields] OR "Antibody"[All Fields]) AND "ca2 monoclonal"[Text Word]) OR "ca2 monoclonal antibody"[Text Word] OR "Infliximab-dyyb"[Text Word] OR "Infliximab-dyyb"[Text Word] OR "Inflectra"[Text Word] OR "Remicade"[Text Word] OR "Infliximab-abda"[Text Word] OR "Infliximab-abda"[Text Word] OR "Renflexis"[Text Word])) AND ("vedolizumab"[Supplementary Concept] OR "vedolizumab"[Text Word] OR "Entyvio"[Text Word] OR "MLN0002"[Text Word] OR "MLN02"[Text Word] OR "MLN-0002"[Text Word] OR "MLN-02"[Text Word])) AND (("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) AND (("2022/07/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))

EMBASE

1. 'randomized controlled trial'/de
2. 'controlled clinical trial'/de
3. random*:ti,ab,tt
4. 'randomization'/de
5. 'intermethod comparison'/de
6. placebo:ti,ab,tt
7. (compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt)
8. ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab))
9. (open NEXT/1 label):ti,ab,tt
10. ((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt
11. 'double blind procedure'/de
12. (parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt
13. (crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt)
14. ((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR

- interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt
15. (assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt)
 16. (controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt
 17. (volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt)
 18. 'human experiment'/de
 19. trial:ti,tt
 20. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
 21. (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database or databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt))
 22. ('cross-sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt))
 23. ('case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt))
 24. ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt))
 25. (nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt)
 26. 'random field*':ti,ab,tt
 27. ('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt
 28. (review:ab AND review:it) NOT trial:ti,tt
 29. ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it))
 30. 'update review':ab
 31. (databases NEAR/5 searched):ab
 32. ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de)
 33. ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de))
 34. #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33
 35. #20 NOT #34
 36. 'crohn disease'/syn AND 'vedolizumab'/syn AND ('influximab'/syn OR 'certolizumab pegol'/syn OR 'adalimumab'/syn)
 37. [01-07-2022]/sd
 38. #35 AND #36 AND #37

The strategy above is the same as:

('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)) OR ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) OR (nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR (('random cluster'

NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de))) AND 'crohn disease'/syn AND 'vedolizumab'/syn AND ('infliximab'/syn OR 'certolizumab pegol'/syn OR 'adalimumab'/syn) AND [01-07-2022]/sd

COCHRANE LIBRARY

1. ((vedolizumab) OR (Entyvio) OR (MLN0002) OR (MLN02) OR (MLN-0002) OR (MLN-02))
2. MeSH descriptor: [Infliximab] explode all tree
3. ((Infliximab) OR (MAb cA2) OR (Monoclonal Antibody cA2) OR (Antibody cA2, Monoclonal) OR (cA2, Monoclonal Antibody) OR (Infliximab-dyyb) OR (Infliximab dyyb) OR (Inflectra) OR (Remicade) OR (Infliximab-abda) OR (Infliximab abda) OR (Renflexis))
4. (#2 OR #3)
5. MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees
6. ((Adalimumab) OR (Humira) OR (Adalimumab-adbm) OR (Amjevita) OR (Adalimumab-atto) OR (Cyltezo) OR (D2E7 Antibody) OR (Antibody, D2E7))
7. (#5 OR #6)
8. ((Certolizumab Pegol) OR (Cimzia) OR (Cimzia) OR (CDP870) OR (CDP 870))
9. MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees
10. #8 OR #9
11. MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees
12. ((Crohn Disease) OR (Crohn's Enteritis) OR (Regional Enteritis) OR (Crohn's Disease) OR (Crohns Disease) OR (Inflammatory Bowel Disease 1) OR (Enteritis, Granulomatous) OR (Granulomatous Enteritis) OR (Enteritis, Regional) OR (Ileocolitis) OR (Colitis, Granulomatous) OR (Granulomatous Colitis) OR (Ileitis, Terminal) OR (Terminal Ileitis) OR (Ileitis, Regional) OR (Regional Ileitides) OR (Regional Ileitis))
13. #11 OR #12
14. #4 OR #7 OR #10
15. #14 AND #1 AND #13 Limits: with Publication Year from 2022 to 2023, in Trials

SCOPUS

(ALL ("Crohn Disease" OR "Crohn's Enteritis" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's Disease" OR "Crohns Disease" OR "Inflammatory Bowel Disease 1" OR "Enteritis, Granulomatous" OR "Granulomatous Enteritis" OR "Enteritis, Regional" OR "Ileocolitis" OR "Colitis, Granulomatous" OR "Granulomatous Colitis" OR "Ileitis, Terminal" OR "Terminal Ileitis" OR "Ileitis, Regional" OR "Regional Ileitides" OR "Regional Ileitis")) AND (ALL ("Infliximab" OR "MAb cA2" OR "Monoclonal Antibody cA2" OR "Antibody cA2, Monoclonal" OR "cA2, Monoclonal Antibody" OR "Infliximab-dyyb" OR "Infliximab dyyb" OR "Inflectra" OR "Remicade" OR "Infliximab-abda" OR "Infliximab abda" OR "Renflexis" OR "Certolizumab Pegol" OR "Cimzia" OR "CDP870" OR "CDP 870" OR "Adalimumab" OR "Humira" OR "Adalimumab-adbm" OR "Amjevita" OR "Adalimumab-atto" OR "Cyltezo" OR "D2E7 Antibody" OR "Antibody, D2E7")) AND (ALL ("vedolizumab" OR "Entyvio" OR "MLN0002" OR "MLN02" OR "MLN-0002" OR "MLN-02" OR "entyvio" OR "kynteles" OR "ldp 02" OR "ldp02" OR "mln 0002" OR "mln 02" OR "mln 02 antibody" OR "mln 02 monoclonal antibody" OR "mln0002" OR "mln02" OR "mln02 antibody" OR "mln02 monoclonal antibody" OR "monoclonal antibody ldp 02" OR "monoclonal antibody mln 02" OR "pb 016" OR "pb016")) AND ((INDEXTERMS ("clinical trials" OR "clinical trials as a topic" OR "randomized controlled trial" OR "Randomized Controlled Trials as Topic" OR "controlled clinical trial" OR "Controlled Clinical Trials" OR "random allocation" OR "Double-Blind Method" OR "Single-Blind Method" OR "Cross-Over Studies" OR "Placebos" OR "multicenter study" OR "double blind procedure" OR "single blind procedure" OR "crossover

procedure" OR "clinical trial" OR "controlled study" OR "randomization" OR "placebo")) OR (TITLE-ABS-KEY (("clinical trials" OR "clinical trials as a topic" OR "randomized controlled trial" OR "Randomized Controlled Trials as Topic" OR "controlled clinical trial" OR "Controlled Clinical Trials as Topic" OR "random allocation" OR "randomly allocated" OR "allocated randomly" OR "Double-Blind Method" OR "Single-Blind Method" OR "Cross-Over Studies" OR "Placebos" OR "cross-over trial" OR "single blind" OR "double blind" OR "factorial design" OR "factorial trial"))) OR (TITLE-ABS (clinical AND trial* OR trial* OR rct* OR random* OR blind*)) AND PUBDATETXT ("March 2023" OR "July 2022") AND NOT INDEX (medline) AND NOT (PMID (0* OR 1* OR 2* OR 3* OR 4* OR 5* OR 6* OR 7* OR 8* OR 9*)) AND NOT INDEX (embase)

BVS (BIBLIOTECA VIRTUAL EN SALUD)

(mh:"Crohn Disease" OR "Crohn Disease" OR "Crohn's Enteritis" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's Disease" OR "Crohn's Disease" OR "Inflammatory Bowel Disease 1" OR "Enteritis, Granulomatous" OR "Granulomatous Enteritis" OR "Enteritis, Regional" OR "Ileocolitis" OR "Colitis, Granulomatous" OR "Granulomatous Colitis" OR "Ileitis, Terminal" OR "Terminal Ileitis" OR "Ileitis, Regional" OR "Regional Ileitides" OR "Regional Ileitis" OR "Colite Granulomatosa" OR "Enterite Granulomatosa" OR "Enterite Regional" OR "Ileocolite" OR "Ileíte Regional" OR "Ileíte Terminal" OR mh:C06.405.205.731.500\$ OR mh:C06.405.469.432.500\$ OR "colitis granulomatosa" OR "enteritis granulomatosa" OR "enteritis regional" OR "ileítis regional" OR "ileítis terminal") AND (mh:Infliximab OR "Infliximab" OR "MAb cA2" OR "Monoclonal Antibody cA2" OR "Antibody cA2, Monoclonal" OR "cA2, Monoclonal Antibody" OR "Infliximab-dyyb" OR "Infliximab dyyb" OR "Inflectra" OR "Remicade" OR "Infliximab-abda" OR "Infliximab abda" OR "Renflexis" OR "Anticorpo Monoclonal cA2" OR "anticuerpo monoclonal cA2" OR "Infliximabe" OR mh:D12.776.124.486.485.114.224.608\$ OR mh:D12.776.124.790.651.114.224.537\$ OR mh:D12.776.377.715.548.114.224.642\$ OR mh:"Certolizumab Pegol" OR "Certolizumab Pegol" OR "Certolizumabe Pegol" OR "Cimzia" OR "CDP870" OR "CDP 870" OR mh:D05.750.741.125\$ OR mh:D12.644.541.500.650.250\$ OR mh:D12.776.124.486.485.114.224.060.500\$ OR mh:D12.776.124.486.485.680.650.250\$ OR mh:D12.776.124.790.651.114.224.060.500\$ OR mh:D12.776.124.790.651.680.650.250\$ OR mh:D12.776.377.715.548.114.224.200.500\$ OR mh:D12.776.377.715.548.680.650.250\$ OR mh:Adalimumab OR "Adalimumab" OR "Adalimumabe" OR "Humira" OR "Adalimumab-adbm" OR "Amjevita" OR "Adalimumab-atto" OR "Cyltezo" OR "D2E7 Antibody" OR "Antibody, D2E7" OR "anticorpo D2E7" OR "anticuerpo D2E7" OR mh:D12.776.124.486.485.114.224.060.250\$ OR mh:D12.776.124.790.651.114.224.060.250\$ OR mh:D12.776.377.715.548.114.224.200.250\$) AND ("vedolizumabe" OR "vedolizumab" OR "entyvio" OR "MLN0002" OR "MLN02" OR "MLN-0002" OR "MLN-02" OR "kynteles" OR "ldp 02" OR "ldp02" OR "mln 0002" OR "pb 016" OR "pb016") AND (((mh:("Randomized Controlled Trials as Topic" OR "Controlled Clinical Trials as Topic" OR "Random Allocation" OR "Double-Blind Method" OR "Single-Blind Method" OR "Placebos" OR "Multicenter Studies as Topic" OR "Cross-Over Studies" OR "Pragmatic Clinical Trials as Topic") OR pt:("Randomized Controlled Trial" OR "Controlled Clinical Trial" OR "Multicenter Studies" OR "Pragmatic Clinical Trial") OR ti:(random* OR aleatori* OR placebo*) OR (ti:(clinical trial" OR "ensayo clinico" OR "ensaio clinico") AND tw:(control* OR random* OR aleatori* OR placebo*)) OR (ti:(cross-over" OR multicenter OR multicentric*) AND ti:(study OR studies OR estud*)) OR ab:(randomi* OR aleatori* OR placebo*) OR (ab:(clinical trial" OR "ensayo clinico" OR "ensaio clinico") AND tw:(control* OR random* OR aleatori* OR placebo*)) OR (ab:(cross-over" OR multicenter OR multicentric*) AND ab:(study OR studies OR estud*)) OR (tw:(simple* OR singl* OR duplo* OR doble* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND tw:(cego OR ciego OR blind OR mask OR dumm*)) AND NOT ((mh:"animals" AND NOT mh:"humans") OR mh:"Retrospective Studies")) OR ((mh:("Randomized Controlled Trials as Topic" OR "Controlled Clinical Trials as Topic" OR "Random Allocation" OR "Double-Blind Method" OR "Single-Blind Method" OR "Placebos" OR "Multicenter Studies as Topic" OR "Cross-Over Studies" OR "Pragmatic Clinical Trials as Topic") OR pt:("Randomized Controlled Trial" OR "Controlled Clinical Trial" OR "Multicenter Studies" OR "Pragmatic Clinical Trial") OR ti:(random* OR aleatori* OR placebo*) OR (ti:(clinical trial" OR "ensayo clinico" OR "ensaio clinico") AND tw:(control* OR random* OR aleatori* OR placebo*)) OR (ti:(cross-over" OR multicenter OR multicentric*) AND ti:(study OR studies OR estud*)) AND NOT ((mh:"animals" AND NOT mh:"humans") OR mh:"Retrospective Studies")) OR ((pt:"Ensaio Clinico Controlado Aleatorio" OR pt:"Ensaio Clinico Controlado"

OR pt:"Estudo Multicentrico" OR mh:"Ensaio Clinicos Controlados Aleatorios como Assunto" OR mh:"Ensaio Clinicos Controlados como Assunto" OR mh:"Estudos Multicentricos como Assunto" OR mh:"Distribuicao Aleatoria" OR mh:"Metodo Duplo-Cego" OR mh:"Metodo Simples-Cego" OR mh:"Placebos") OR ((tw:ensaio\$ OR tw:ensayo\$ OR tw:trial\$) AND (tw:azar OR tw:acaso OR tw:placebo OR (tw:control* AND (tw:group OR tw:grupo)) OR tw:aleator\$ OR tw:randomi\$ OR tw:enmascarado\$ OR tw:simpleciego OR ((tw:simple\$ OR tw:singl* OR tw:duplo\$ OR tw:doble\$ OR tw:doubl\$ OR tw:trebl* OR tw:tripl*) AND (tw:cego OR tw:ciego OR tw:blind OR tw:mask OR OR tw:dumm*) AND tw:clinic\$)))) AND NOT ((mh:animais OR mh:coelhos OR mh:ratos OR mh:camundongos OR mh:primatas OR mh:caes OR mh:gatos OR mh:suinos OR mh:"tecnicas in vitro") AND NOT mh:humans)) AND (year_cluster:[2022 TO 2023])

CLINICAL TRIALS REGISTRIES

Vedolizumab AND Crohn Disease

APÊNDICE III – Características detalhadas dos estudos.

Estudo	Barberio <i>et al.</i> ¹⁸
Objetivo	Avaliar a eficácia das terapias biológicas que progrediram para os ensaios de fase III na doença de Crohn luminal, comparadas entre si ou placebo, para os desfechos de indução de remissão clínica, indução de resposta clínica, manutenção da remissão clínica e segurança
Métodos	Revisão sistemática com meta-análise de rede, com comparações diretas e indiretas, utilizando modelo frequentista e modelo de efeitos aleatórios para determinar as razões de risco e seus intervalos de confiança de 95%. A medida τ^2 foi usada para analisar a heterogeneidade dos resultados das meta-análises de rede. Foram usadas as ferramentas RoB da Colaboração Cochrane e CiNeMA para avaliar o risco de viés de cada ECR e a qualidade do corpo de evidências, respectivamente.
Participantes	Adultos com doença de Crohn luminal.
Intervenções	Anticorpos anti-TNF- α (infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol), anticorpos anti-integrinas (vedolizumabe ou etrolizumabe), anticorpos anti-interleucina-12/23 (ustequinumabe) ou anticorpos anti-interleucina-23 (risanquizumabe) ou inibidores da janus cinase (tofacitinibe, filgotinibe ou upadacitinibe) em doses utilizadas nos ECRs fase III.
Desfechos	Falha na indução de remissão clínica, falha na indução de resposta clínica, falha na manutenção da remissão clínica, risco de eventos adversos graves, risco de abandono de tratamento devido a eventos adversos.
Resultados	A incluiu 3 ECRs que estudaram infliximabe (n= 224 participantes), 11 ECRs que estudaram adalimumabe (n= 1218 participantes), 4 ECRs que estudaram certolizumabe pegol (n= 659 participantes) e 3 ECRs que estudaram vedolizumabe (n= 508 participantes) na fase de indução de remissão clínica. Também incluiu 4 ECRs que estudaram infliximabe (n= 287 participantes), 6 ECRs que estudaram adalimumabe (n= 451 participantes), um ECR que estudou certolizumabe pegol (n= 216 participantes) e 4 ECRs que estudaram vedolizumabe (n= 595 participantes) na fase de manutenção da remissão clínica. Todos os dados de meta-análise direta e indireta foram classificados como tendo moderada a alta confiança ¹⁸ pela avaliação do CiNeMA ¹⁶ . A confiabilidade da RS ¹⁸ foi considerada como baixa na avaliação do AMSTAR-2 ¹³ .

Continua na próxima página...

Estudo	Barberio <i>et al.</i> ¹⁸
Resultados	<p>Na meta-análise direta para o desfecho primário de falha em atingir a remissão clínica, em pacientes tratados previamente com terapia biológica, apenas o medicamento adalimumabe de 160/80 mg tinha menor risco de falha (RR= 0,84 [0,77; 0,92] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0013$) e era mais eficaz que placebo para induzir remissão clínica. Já o medicamento vedolizumabe tinha risco similar ao placebo (RR= 0,96 [0,91; 1,02] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0013$), não sendo mais eficaz que o placebo para induzir remissão clínica. Os medicamentos infliximabe e certolizumabe pegol não foram avaliados na meta-análise para pacientes previamente tratados. Na meta-análise indireta, adalimumabe era mais eficaz que vedolizumabe, pois tinha menor risco de falha em atingir a remissão clínica (RR= 0,88 [0,79; 0,97] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0013$).</p> <p>Na meta-análise direta para pacientes virgens, que nunca foram tratados com terapia biológica, o medicamento mais eficaz era infliximabe de 5mg/kg (RR= 0,67 [0,55; 0,82] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0013$), seguido por adalimumabe de 160/80 mg (RR= 0,70 [0,60; 0,82] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0013$) e vedolizumabe (RR= 0,83 [0,72; 0,96] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0013$), quando comparados ao placebo, pois tinham menor risco de falha em atingir remissão clínica. Certolizumabe pegol não era mais eficaz que o placebo, pois tinha risco similar ao placebo de falha em atingir remissão clínica (RR= 0,92 [0,77; 1,11] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0013$). Na meta-análise indireta, infliximabe de 5mg/kg era similar a adalimumabe de 160/80 mg (RR= 0,96 [0,75; 1,22] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0013$), infliximabe de 5mg/kg era similar a vedolizumabe (RR= 0,81 [0,63; 1,03] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0013$) e adalimumabe de 160/80 mg era similar a vedolizumabe (RR= 0,84 [0,69; 1,03] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0013$). Somente infliximabe de 5mg/kg (RR= 0,73 [0,56; 0,95] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0013$) e adalimumabe de 160/80 mg (RR= 0,76 [0,60; 0,96] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0013$) eram superiores a certolizumabe pegol. Vedolizumabe era similar a certolizumabe pegol (RR= 0,90 [0,72; 1,14] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0013$).</p> <p>Os dados supracitados indicam que, para pacientes virgens de terapia biológica na primeira linha terapêutica, infliximabe e adalimumabe devem ser os medicamentos preferenciais a serem usados no tratamento para induzir remissão clínica. Já para os pacientes previamente tratados com terapia biológica, adalimumabe deve ser o medicamento preferencial a substituir infliximabe, pois vedolizumabe é ineficaz para induzir remissão clínica.</p>

Continua na próxima página...

Estudo	Barberio <i>et al.</i> ¹⁸
Resultados	<p>Na meta-análise direta de comparação entre biológicos e placebo para o desfecho primário de recaída clínica (falha em manter a remissão clínica), em pacientes tratados previamente com terapia biológica, adalimumabe com dose semanal de 40 mg (RR= 0,73 [0,61; 0,88] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2= 0$), adalimumabe com dose de 40 mg a cada duas semanas (RR= 0,77 [0,66; 0,90] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2= 0$), vedolizumabe de 108 mg a cada duas semanas (RR= 0,70 [0,57; 0,86] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2= 0$), vedolizumabe de 300 mg a cada oito semanas (RR= 0,81 [0,69; 0,94] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2= 0$) e vedolizumabe de 300 mg a cada quatro semanas (RR= 0,83 [0,71; 0,98] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2= 0$) tinha menor risco de recaída clínica, portanto eram mais eficazes que placebo para evitar a falha em manter a remissão clínica. Quando comparados entre si, na meta-análise indireta, adalimumabe e vedolizumabe eram similares entre si, com risco parecido para falha de recaída após a remissão clínica (vedolizumabe de 108 mg a cada duas semanas versus adalimumabe com dose semanal de 40 mg: versus RR= 0,96 [0,73; 1,26] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2= 0$; vedolizumabe de 108 mg a cada duas semanas versus adalimumabe com dose de 40 mg a cada duas semanas: versus RR= 0,95 [0,77; 1,19] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2= 0$; vedolizumabe de 300 mg a cada oito semanas versus adalimumabe com dose semanal de 40 mg: versus RR= 0,91 [0,72; 1,15] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2= 0$; vedolizumabe de 300 mg a cada oito semanas versus adalimumabe com dose de 40 mg a cada duas semanas: versus RR= 0,95 [0,77; 1,19] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2= 0$; vedolizumabe de 300 mg a cada quatro semanas versus adalimumabe com dose semanal de 40 mg: versus RR= 0,89 [0,70; 1,13] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2= 0$; vedolizumabe de 300 mg a cada quatro semanas versus adalimumabe com dose de 40 mg a cada duas semanas: versus RR= 0,93 [0,74; 1,16] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2= 0$). Na meta-análise direta para pacientes virgens, que nunca foram tratados com terapia biológica, para o desfecho primário de recaída clínica (falha em manter a remissão clínica), adalimumabe com dose semanal de 40 mg, adalimumabe com dose de 40 mg a cada duas semanas, vedolizumabe de 300 mg a cada oito semanas, infliximabe de 10mg/kg a cada oito semanas e infliximabe de 5mg/kg a cada oito semanas eram todos mais eficazes que placebo, pois tinham menor risco de recaída clínica. Certolizumabe pegol não foi avaliado nas meta-análises. Nas meta-análises indiretas, todas essas opções terapêuticas tinham eficácia similar entre si, pois apresentavam riscos similares de recaída.</p>

Continua na próxima página...

Estudo	Barberio <i>et al.</i> ¹⁸
Resultados	<p>Assim, as evidências sugerem que, na primeira linha terapêutica na terapia de manutenção para evitar recaída clínica (falha em manter a remissão clínica), adalimumabe e infliximabe, que já estão disponíveis no SUS, são medicamentos eficazes e não diferem entre si, portanto ambos são boas opções terapêuticas para o tratamento de manutenção. Para pacientes expostos previamente a terapia biológica e com falha terapêutica (recaída), tanto adalimumabe, disponível no SUS, quanto vedolizumabe podem ser alternativas igualmente eficazes para o tratamento de manutenção.</p> <p>Na meta-análise direta para o desfecho secundário de falha em obter resposta clínica (alívio de sintomas, mas sem remissão sintomática total), em pacientes tratados previamente com terapia biológica, apenas adalimumabe de 160/80 mg (RR= 0,56 [0,46; 0,69] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0109$), adalimumabe de 80/40 mg (RR= 0,76 [0,60; 0,96] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0109$) e infliximabe de 5mg/kg (RR= 0,53 [0,42; 0,67] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0109$) e certolizumabe pegol de 400 mg (RR= 0,88 [0,78; 0,99] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0109$) tinha menor risco de falha que placebo, portanto eram mais eficazes que placebo. Vedolizumabe não era mais eficaz que placebo, pois tinha risco similar de falha em obter resposta clínica (RR= 0,82 [0,68; 1,00] IC95%; baixa heterogeneidade, $\tau^2=0,0109$).</p> <p>Quanto aos desfechos secundários de segurança, no desfecho de risco de eventos adversos graves, adalimumabe 160/80mg (RR= 0,58 [0,23; 1,45] IC95%), vedolizumabe 300 mg (RR= 0,99 [0,64; 1,55] IC95%) e certolizumabe pegol 400mg (RR= 0,83 [0,45; 1,55] IC95%) tinham risco similar ao placebo para eventos adversos graves, no tratamento de indução da remissão clínica. No desfecho de segurança de abandono de tratamento devido a evento adverso, tanto no tratamento de indução quanto no de manutenção da remissão clínica, todos os medicamentos (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol e vedolizumabe) tinham o mesmo risco que placebo para esse desfecho. Esses dados sugerem que os quatro biológicos são medicamentos com bom perfil de segurança e podem ser utilizados nos tratamentos de indução e manutenção de remissão clínica em pacientes com doença de Crohn.</p>

Continua na próxima página...

Estudo	Barberio <i>et al.</i>¹⁸															
Limitações	<p>É possível que tenha ocorrido confusão devido a diferenças subjacentes entre os ECRs, incluindo terapias que falharam anteriormente, duração da doença ou uso concomitante de medicamentos durante o período de 25 anos em que esses estudos foram conduzidos. Vários estudos restringiram seu recrutamento a pacientes virgens de biológicos. A duração da doença foi entre 7 e 13 anos na maioria dos estudos. O uso de imunossupressores foi semelhante entre os braços de droga ativa e placebo em todos os estudos de indução de remissão, embora isso tenha sido menos equilibrado nos estudos de manutenção de remissão. Também é importante considerar que há falta de experiência clínica no mundo real para o uso de novas drogas ou vias de administração, como risanquizumabe ou vedolizumabe subcutâneo. As conclusões relacionadas ao infliximabe 10 mg/kg para indução da remissão foram baseadas em um único estudo pequeno, o que pode ser insuficiente para detectar diferenças significativas.</p>															
Qualidade da evidência	Resultados com confiabilidade BAIXA															
	Itens do AMSTAR-2¹³:															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	

Fonte: os próprios autores.

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.