



Segurança do Vedolizumabe no tratamento da Retocolite Ulcerativa: Uma revisão de literatura.

Karine Nava Jaeger¹, Maria Eduarda Mintzfeld Branco², Ileana Simone de Oliveira Moura³, Lorenzo Gabriel de Azevedo Viera⁴, Jhoni Michael de Oliveira Cardoso⁵, Caroline Bezerra Trajano dos Santos⁶, Carlos Galvão Branco Araújo⁷, Gabriela Priscila de Lima Silva⁸, Cássia Nava Jaeger⁹, Viviane Kelly de Souza Moura¹⁰, Ágape Meira Santos¹¹, João Marcos Barcelos Sales¹², Flávia Larisse Rabelo¹³.

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

A colite ulcerativa pertence ao grupo de doenças inflamatórias intestinais, que representam patologias influenciadas por fatores genéticos e ambientais, resultando em um desequilíbrio imunológico seguido de lesões teciduais. Essas provocações ambientais desencadeiam processos inflamatórios restritos à camada mucosa do cólon, em especial no reto, podendo avançar para outras regiões. As principais intervenções terapêuticas são o manejo cirúrgico e o uso de medicamentos, como o Vedolizumabe. Este artigo tem por objetivo realizar uma varredura da literatura médica vigente sobre o tratamento da Retocolite Ulcerativa utilizando o Vedolizumabe. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, utilizando as bases de dados Pubmed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), por meio do cruzamento dos descritores “vedolizumab”, “therapeutic” e “ulcerative colitis”, com operador booleano “AND”. As buscas resultam em 509 artigos, sendo selecionados os que coincidem com a temática em foco e excluídos o restante pela menor abrangência e fuga do tema. Dentre os critérios de inclusão, foram inseridos artigos em português, inglês e espanhol, em especial dos últimos 5 anos, resultando em 6 artigos. O fármaco Vedolizumabe possui propriedades imunossupressoras específicas ao intestino, demonstrando indicação para o tratamento da colite ulcerativa moderada a grave. Esse medicamento, apresenta ação através da sua ligação à integrina $\alpha 4\beta 7$ expressa em linfócitos T intestinais, inibindo o processo inflamatório e diminuindo a sintomatologia do paciente. Assim, medidas terapêuticas por meio desse fármaco, destinada a pacientes com retocolite ulcerativa, mostra-se segura e eficaz.

Palavras-chave: Colite Ulcerativa; Tratamento; Vedolizumabe.

Vedolizumab Safety in Treatment of Ulcerative Colitis: a Literature Review

ABSTRACT

Ulcerative colitis belongs to the group of inflammatory bowel diseases, which represent pathologies influenced by genetic and environmental factors, resulting in an immunological imbalance followed by tissue damage. These environmental provocations trigger inflammatory processes restricted to the mucous layer of the colon, especially in the rectum, which can spread to other regions. The main therapeutic interventions are surgical management and the use of medications, such as Vedolizumab. This article aims to scan the current medical literature on the treatment of Ulcerative Colitis using Vedolizumab. This is an integrative review of the literature, using the Pubmed and Virtual Health Library (VHL) databases, by crossing the descriptors “vedolizumab”, “therapeutic” and “ulcerative colitis”, with the Boolean operator “AND” . The searches result in 509 articles, with those that coincide with the topic in focus being selected and the rest excluded due to less coverage and evasion of the topic. Among the inclusion criteria, articles were included in Portuguese, English and Spanish, especially from the last 5 years, resulting in 7 articles. The drug Vedolizumab has specific immunosuppressive properties for the intestine, demonstrating indication for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis. This medication acts through its binding to the $\alpha 4\beta 7$ integrin expressed in intestinal T lymphocytes, inhibiting the inflammatory process and reducing the patient's symptoms. Thus, therapeutics measures using this drug, aimed at patients with ulcerative colitis, appear to be safe and effective.

Keywords: Ulcerative Colitis; Treatment; Vedolizumabe.

Dados da publicação: Artigo recebido em 16 de Dezembro e publicado em 26 de Janeiro de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n1p1918-1926>

Autor correspondente: Karine Nava Jaeger - karinenjaeger@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



INTRODUÇÃO

A partir da categorização das doenças inflamatórias intestinais, encontra-se patologias crônicas e idiopáticas, as quais são influenciadas por fatores genéticos e ambientais, o que reflete nas interações da flora intestinal e na permeabilidade tecidual intestinal, ocasionando lesões pelo desequilíbrio imunológico.¹

Dentro dessa categorização, há a retocolite ulcerativa (RCU), uma doença inflamatória crônica, a qual é caracterizada por episódios inflamatórios limitados à camada mucosa do cólon. Essa patologia, envolve quase invariavelmente o reto e tipicamente avança para envolver outras partes do cólon, além de apresentar uma sintomatologia gradual de diarreia precedida de constipação, acompanhada de sintomas sistêmicos (febre, perda de peso, fadiga, dentre outros).^{1,2}

O tratamento da RCU geralmente requer tratamento a longo prazo, baseado em uma intervenção cirúrgica ou uma combinação de medicamentos, a qual irá variar de acordo com a apresentação clínica da doença, eis que os pacientes podem desenvolver a doença de forma leve, moderada ou grave.

Diante desse quadro, a estratificação, baseada na gravidade clínica, é importante para orientar a conduta terapêutica. Sob o mesmo ponto de vista, uma forma de tratamento é Vedolizumabe (VDZ), o qual é um anticorpo monoclonal que se liga a $\alpha 4\beta 7$ integrina ($\alpha 4\beta 7$) (glicoproteína superficial expressa em linfócitos B e T circulantes), impedindo a migração leucocitária. O VDZ foi aprovado pela ANVISA e é recomendado para indivíduos com RCU moderada a grave em seu estágio ativo, e que desenvolveram uma resposta terapêutica inadequada/ diminuição de resposta/ intolerância ao tratamento convencional.³ O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia do Vedolizumab na indução e manutenção da remissão em portadores de RCU, diante do sucesso da indução e manutenção da remissão na retocolite ulcerativa.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura, a qual foi conduzida através das seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Pubmed. Foram

selecionados artigos de revisão, ensaios clínicos randomizados e trabalhos publicados desde 2017, mas foram priorizadas as informações dos últimos 5 anos. A seleção dos artigos foi baseada na leitura dos títulos e dos resumos, tendo critério de inclusão: relevância, atualidade, publicação na íntegra e que contribuíssem para o objetivo desta revisão.

Dessa forma, por meio do cruzamento dos descritores “vedolizumab”, “therapeutic” e “ulcerative colitis”, com operador booleano “AND”. As buscas resultaram em 442 artigos na BVS, que ao colocar os filtros MEDLINE E LILACS, incluindo trabalhos em inglês, espanhol e português, foram selecionados 5 que coincidem com a temática em foco e excluídos o restante pela menor abrangência e fuga do tema. Em relação a plataforma pubmed, também foi estendido a data de publicação de trabalhos até 2013, o que resultou em 67 artigos.

Com relação aos critérios de exclusão, foram retirados artigos de acesso pago, incompletos, duplicados e fora da área de interesse. Assim, ao final da análise, foram selecionados 6 artigos.

RESULTADOS

Mecanismo de ação do Vedolizumabe

O vedolizumab é um anticorpo monoclonal, classificado como um medicamento biológico imunossupressor, indicado para o tratamento da colite ulcerativa. É recomendado para pacientes acometidos pela a patologia em sua forma moderada a grave, e que são intolerantes ou não exibem a resposta adequada ao tratamento com o antagonista de fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF alfa). O seu mecanismo de ação é baseado na ligação específica à integrina $\alpha 4\beta 7$, a qual é expressa essencialmente em linfócitos T auxiliares (T helper) alojados no intestino. Por meio da ligação a essa integrina, o vedolizumabe inibe a adesão destas células à molécula-1 de adesão da célula de adressina da mucosa (MAdCAM-1), evitando a inflamação. ³

Resposta do Vedolizumabe em Paciente com RCU

Em um estudo piloto observacional brasileiro, foi utilizado Vedolizumabe na

indução e manutenção da remissão na RCU, nessa pesquisa foram estudados 38 pacientes de 18 anos a 74 anos e com duração da doença entre 15 e 360 meses. A maioria dos indivíduos analisados eram homens (63,15%), apresentavam pancolite (fenótipo E3 - 50%), e, além disso, a maioria com exposição prévia a agentes anti-TNF alfa (76,31%). A remissão clínica, na semana 52, foi apresentada em 41,17% dos pacientes. A resposta clínica foi vista em 52,94% desses. Ademais, foi descrito que 6 pacientes foram considerados não respondedores primários, e 9 perderam a resposta à medicação. Além disso, eventos adversos ocorreram em 9 pacientes, ocorreu 1 óbito por sepse de foco indeterminado, e 4 pacientes precisaram de colectomias. ³

O vedolizumab foi usado, juntamente com o placebo, em um estudo randomizado na fase III. Nesse sentido, foi analisada a resposta da medicação na indução da remissão da RCU em uma fase, e a remissão da RCU foi avaliada em outra fase. Nesse estudo foram incluídos indivíduos com RCU, os quais não responderam anteriormente a corticoide e azatioprina ou inibidores do anti-TNF alfa. Ademais, foram excluídos pacientes com maior risco de complicações infecciosas. Sob o mesmo ponto de vista, na fase de indução foram randomizados para fazer uso de VDZ ou o placebo, 374 pacientes. Já na fase de manutenção, 521 pacientes foram separados em dois grupos sem randomização para receber placebo ou vedolizumabe. ⁴

Efeitos colaterais do Vedolizumabe

Foi observado em estudos que o uso de vedolizumabe, em pacientes sem comorbidades e em pacientes com RCU ou com doença de Crohn (DC), não aumentou os neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfócitos B helper e linfócitos T citotóxicos, linfócitos T auxiliares de memória totais, monócitos ou células natural killer, no sangue periférico, sem observação de leucocitose. Ademais, não foram relatados que o VDZ causou respostas imunológicas ao desafio antigênico na derme e no músculo e, além disso, não teve alteração na inflamação do sistema nervoso central em encefalomielite autoimune. ²

No estudo randomizado de fase III citado anteriormente, não foi apresentado maior incidência de eventos adversos entre os grupos vedolizumabe e placebo. ⁴ Porém,

vale ressaltar, que existem situações de infecções oportunistas na pós comercialização, e visto a possibilidade do risco de infecção oportunista grave e fatal em outros estudos, como leucoencefalopatia multifocal progressiva. Sob essa perspectiva, a bula do vedolizumabe possui a advertência quanto a possibilidade de infecções graves e fatais.

5

Já em uma pesquisa para analisar a possibilidade de pacientes serem diagnosticados com Tuberculose intestinal no uso imunobiológico, foi observado pacientes de um ambulatório de doenças inflamatórias intestinais. Dessa forma, nesse estudo, 3 pacientes (3,5%) fazendo uso de vedolizumabe, 5 pacientes (5,9%) utilizando ustequinumabe, 35 pacientes (41,2%) usando de adalimumabe e 42 pacientes (49,4%) que tratam com infliximabe foram acompanhados para o resultado. Ao analisar o imunobiológico utilizado pelo paciente e os dados do resultado do teste de Derivado proteico purificado (PPD), notou-se que os 3 pacientes usando VDZ tiveram testes negativos para o PPD, junto no grupo de testes negativos, tiveram os 5 pacientes utilizando ustequinumabe. ⁶

Discussão

Ao analisar a abordagem do Vedolizumab, tanto pela sua ação direcionada ao intestino quanto pela sua ação anti-inflamatória, é possível visualizar o seu potencial como intervenção terapêutica para pacientes com retocolite ulcerativa, principalmente para pessoas intolerantes ou não responsivas ao anti-TNF alfa.

A partir da análise de estudos observacionais, não foram descritas respostas imunológicas ao desafio antigênico na derme e no músculo, e nem impactos na inflamação do sistema nervoso central em encefalomielite autoimune. Assim, demonstra uma vantagem terapêutica, uma vez que mesmo sendo um imunossupressor, não influencia na doença autoimune descrita.

Ademais, não demonstrou influência na contagem de células sanguíneas e apresentou testes negativos para o PPD em outro estudo, que analisava o risco de tuberculose intestinal durante o uso de imunobiológicos, demonstrando a sua ação promissora. No entanto, devido ao seu mecanismo de ação, é necessário a construção de um tratamento individualizado ao paciente, visando amenizar possíveis efeitos

adversos, a exemplo infecções graves e fatais..

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Vedolizumabe, pode ser utilizado como medida terapêutica em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave na fase ativa, e que apresentaram uma resposta inadequada/ diminuição ou ausência de resultados com anti TNF alfa. Uma vez que foi demonstrada a sua eficácia na indução e manutenção da resposta imunológica e remissão da doença nesses pacientes. No entanto, é essencial levar em consideração a advertência quanto a possíveis infecções graves e fatais, e outros efeitos adversos descritos na bula. Mediante a isso, deve-se conduzir uma abordagem médica que abranja os diversos aspectos da ação medicamentosa do fármaco.

REFERÊNCIAS

1. MELO, Caroline. Vedolizumabe: Uso de anticorpo monoclonal humanizado na DII. UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO INSTITUTO DE CIÊNCIAS AMBIENTAIS, QUÍMICAS E FARMACÊUTICAS, 2023.
2. FEAGAN, B. G. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*, v. 369, n. 8, p. 699–710, 2013.
3. PERIN, Ramir, et al.. Vedolizumabe no manejo das doenças inflamatórias intestinais: um estudo multicêntrico observacional brasileiro / Vedolizumab in the management of inflammatory bowel diseases: a brazilian observational multicentric study. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2019.
4. Feagan BG et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699-710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734.
5. ANDRADE, Marli. Vedolizumabe para colite ulcerativa. Núcleo de Avaliação em Ciências da Saúde, 2017.
6. LIBALDE, Jordan; SENRA, Júlia; FERREIRA, Júlio. Prevalência de tuberculose em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal em tratamento



imunobiológico. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, 2021.