

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** Vara Única

**COMARCA:** Itanhadu

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2026.0009869

**IDADE:** 19 anos

**Sexo:** Masculino

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10: K51

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicação Vedolizumabe (entyvio 300mg)

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Retocolite ulcerativa grave

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMSP 43.258, 145.019, 156.445, 214.903, 239.723

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Análise técnica acerca da adequação, eficácia imprescindibilidade do tratamento pleiteado.

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme documentação medica de 08/02/2026, 12/02/2026, 24/03/2026 trata-se de paciente, **19 anos, com retocolite ulcerativa idiopática forma moderada/grave confirmada por historia clinica, exames laboratoriais endoscopia e histopatologia.** Apresentando com dor abdominal, diarreia crônica, urgência evacuatória, perda ponderal nos últimos 6 meses e atividade inflamatória persistente ou recorrente frequente, com impacto funcional significativo e risco de complicações. **Score de Mayo 8.** Exames de 01/2026: colonoscopia pancolite ulceravas moderada, ultrassom abdominal sem alterações, biopsia de colonoscopia e endoscopia digestiva alta: colite crônica acentuada em atividade, mucosa ideal com hiperplasia linfoide reacional, gastrite crônica leve e inativa. Diante da refatariedade e/ou dependência a corticoides com falha documentada a terapia convencional (5-ASA, corticoide e imunomodulador com Indução da remissão mesalazina 1.600mg/dia). **torna-se essencial a introdução urgente de vedolizumabe**

(entyvio) EV, 300mg dose de indução semana 0, 2 e 6 e continuamente a cada 8 semanas, com excelente perfil de segurança, baixíssimo risco sistêmico propiciando remissão endoscópica e livre de corticóides, reduzindo as internações e melhorando a qualidade de vida.

A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal crônica caracterizada por episódios recorrentes de inflamação que acomete predominantemente a camada mucosa do cólon. A doença usualmente afeta o reto e também variáveis porções proximais do cólon, em geral de forma contínua, ou seja, sem áreas de mucosa normal entre as porções afetadas. Pode se iniciar em qualquer idade, mas parecer ter pico de incidência dos 20 aos 40 anos, com discreto predomínio no sexo masculino.

Seu diagnóstico é estabelecido pela história clínica, exame físico, exames laboratoriais, exame endoscópico e histopatológicos. Os exames endoscópicos (colonoscopia ou retossigmoidoscopia) são parte fundamental no diagnóstico e para a classificação da doença. O achado colonoscópico mais típico é o acometimento da mucosa desde a margem anal, estendendo-se proximalmente de uma forma contínua e simétrica, com clara demarcação entre mucosas inflamada e normal. Inicialmente a mucosa inflamada apresenta-se com diminuição ou perda da trama vascular submucosa mais eritema e edema. Com a progressão da doença, a mucosa torna-se granular, friável, recoberta por exsudato mucopurulento e, nos casos mais graves, visualizam-se úlceras. Pacientes com RCU de longa duração podem apresentar perda das haustrações, pseudopólipos inflamatórios e encurtamento do cólon. Há ainda descrição de acometimento periapendicular em alguns pacientes com doença distal. Esse achado não parece influenciar no índice de remissão, de recidivas ou de progressão proximal. A avaliação histopatológica baseia-se no achado de distorção arquitetural difusa de criptas e infiltrado inflamatório transmucoso com plasmocitose basal, eventualmente associado a componente de atividade evidenciado por criptites e

abscessos crípticos. A depleção de mucina é menos específica, mas auxilia no diagnóstico. Mesmo na presença de achados típicos, o aspecto histopatológico deve ser avaliado em conjunto com os demais aspectos com vistas ao diagnóstico correto. A dosagem sanguínea de proteína C reativa (PCR) e a medida da velocidade de hemossedimentação (VHS) ou velocidade de sedimentação globular (VSG) auxiliam na avaliação diagnóstica, mas podem não estar alteradas na doença distal (retite).

O principal sintoma da doença é a **diarreia com sangue**. Cerca de **90% dos pacientes apresentam hematoquezia**. Sintomas associados, como **dor abdominal em cólica, tenesmo, urgência evacuatória e exsudato mucopurulento nas fezes**, podem acompanhar o quadro. Nos casos mais graves sintomas sistêmicos como **febre, anemia e emagrecimento** são observados. A sintomatologia tende a variar conforme a extensão da doença, variando de **manifestações locais** nos pacientes com **proctite**, e na **colite extensa**, **febre, emagrecimento, perda sanguínea significativa e dor abdominal**. Em **10% a 35%** dos pacientes pode ocorrer manifestações extraintestinais (MEI) com acometimento articular, cutâneo, hepatobiliar, oftalmológico, hematológico e no metabolismo ósseo, que podem ou não estar relacionadas com a atividade inflamatória intestinal. Pacientes com **colangite esclerosante primária e RCU** apresentam maior risco de doença intestinal mais extensa e de **câncer colorretal**. A doença pode evoluir com remissão clínica da doença por longos períodos, mas a probabilidade de ausência de recidiva por dois anos é de apenas **20%**. As recidivas, geralmente ocorrem na mesma região do cólon afetada em outros períodos de **agudização**, mas **20% a 50%** dos pacientes pode apresentar extensão proximal da doença ao longo do seguimento.

A RCU é classificada, com base na **Classificação de Montreal** e conforme maior extensão de acometimento macroscópico à colonoscopia, em: 1) **proctite ou retite: com doença limitada ao reto**; 2) **colite esquerda: quando afeta o cólon distalmente à flexura esplênica**; e

3) **pancolite**: acometimento de porções proximais à flexura esplênica. A gravidade da doença é mais bem avaliada pela intensidade dos sintomas e pode ser classificada pelos critérios estabelecidos por Truelove e Witts úteis na definição terapêutica. As agudizações são classificadas em três categorias:

- **Leve**: menos de 3 evacuações/dia, com ou sem sangue, sem comprometimento sistêmico e VHS normal;
- **Moderada**: mais de 4 evacuações/dia e mínimo comprometimento sistêmico;
- **Grave**: mais de 6 evacuações/dia com sangue e comprometimentos sistêmicos, tais como febre, taquicardia, anemia e VHS > 30. Caso de suspeita de megacólon tóxico devem ser considerados graves.

A RCU não tem cura e evolui com um perfil que se alterna entre fases com a presença de agudizações graves e períodos de remissão, nos quais a doença está mais controlada. Muitos pacientes podem permanecer em remissão por longos períodos, mas a probabilidade de ausência de recidiva por 2 anos é de apenas 20%. As recidivas geralmente ocorrem na mesma região do cólon das outras agudizações. Assim a estratégia do tratamento da RCU é, principalmente, baseada na gravidade, distribuição (proctite, colite esquerda ou pancolite) e padrão da doença, que inclui frequência de recaída, curso da doença, resposta medicamentosa anterior, efeitos colaterais de medicamentos e manifestações extraintestinais. Consiste no uso de aminossalicilatos orais (VO) e por via retal (VR), corticoides, imunossupressores, medicamentos biológicos e inibidores da Janus Kinase (JAK), visando tratar a fase aguda e, após, manter a remissão clínica, com objetivo maior de atingir a remissão livre de corticoide. Pacientes que atingem a cicatrização da mucosa (CM), definida na maioria dos estudos como **sub-escore endoscópico de Mayo igual a 0 ou 1** (mucosa normal ou eritema, redução da trama vascular, friabilidade leve), **apresentam melhores desfechos no longo prazo, como menor risco de colectomia e melhor**

**evolução da doença**, conforme achados de estudos de coorte e meta-análise.

**No SUS o PCDT da RCU descreve o tratamento das agudizações leves a moderadas com aminossalicilatos (sulfassalazina e mesalazinas), (VO) e tópicos (VR), e com corticoides. Entre os aminossalicilatos, não há diferença estatística quanto à eficácia nesse grupo de pacientes. A terapia tópica, com supositórios de mesalazina para a proctite e com enema de mesalazina para a colite esquerda, foi reavaliada em meta-análises que demonstraram que a terapia tópica é superior ao placebo na doença distal, tanto na indução quanto na manutenção, e na com colite esquerda, o tratamento tópico associado ao VO é superior a qualquer um deles isolados. Em análise entre os efeitos desejáveis e indesejáveis das diferentes apresentações de mesalazina VO comprimidos e sachê, não houve diferenças significativas entre a eficácia, segurança e desfechos relatados por pacientes no tratamento da RCU leve a moderada. Em relação à segurança do medicamento, o tratamento da RCU com mesalazina VO foi bem tolerado e a em sachê é tão eficaz quanto a apresentação VO, porém, é mais cômoda para o paciente. Seu parece ser mais vantajoso se administrado em dose única diária em sachê, ou com dose diária fracionada em duas administrações, ao invés de quatro, nas apresentações de sachê ou comprimido. Casos refratários aos aminossalicilatos ou com doença moderada podem, alternativamente, usar prednisona. Na doença ativa classificada como moderada a grave o tratamento inicial é aminossalicilato e corticoide. O tratamento empírico de Strongyloides antes do início do tratamento com prednisona é preconizado. Os pacientes que não respondem completamente, que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência da doença ou que necessitam de mais de três cursos de prednisona/ano, são considerados resistentes ou dependentes de corticoide, podendo beneficiar-se do uso de azatioprina. Na falha terapêutica a azatioprina, sem critério para colite aguda grave e com indicação de internação, usar**

**influximabe. Casos de doença grave com sinais de comprometimento sistêmico (febre, taquicardia, anemia) devem ser internados em hospital com equipe clínico-cirúrgica treinada e usar, inicialmente, corticoide venoso. Para os que apresentarem piora e sem melhora em poucos dias, considerar colectomia de urgência ou o uso de ciclosporina intravenosa em serviço com experiência no seu emprego. Pacientes com colite aguda grave em uso de azatioprina ou com insuficiência renal, podem utilizar indução com influximabe.**

**Na terapia de indução da proctite ou retite leve a moderada deve ser usado supositório de mesalazine 1g/dia na fase aguda. O tratamento tópico nesses pacientes deve ser priorizado, pois garante maiores concentrações locais do medicamento e menos eventos adversos. Mesalazina tópica é superior ao placebo na indução e remissão clínica e endoscópica. Na doença moderada, pode ser necessário associar-se a sulfassalazina ou mesalazina VO. Já na colite esquerda leve a moderada, deve ser utilizado enemas de mesalazina de 1 g/dia associados à mesalazina VO na dose de 2,4 a 4,8 g/dia ou sulfassalazina na dose 2 a 4 g/dia. O tratamento tópico associado ao por VO é superior a qualquer um deles isolados nesse grupo de pacientes. Casos moderados podem se beneficiar das doses diárias maiores do medicamento pela VO de mesalazina de 4 a 4,8 g ou sulfassalazina 4 g. Enemas de corticoide também são superiores ao placebo na doença leve a moderada, mas menos eficazes que a terapia tópica com mesalazina. Todos os casos leve e moderados de proctite ou colite intolerantes, que não aderem à terapia por VR ou refratários ao tratamento com aminossalicilatos, podem, alternativamente, ser tratados como preconizado para a pancolite. Nos casos moderados, conforme a classificação de Truelove e Witts, deve-se utilizar curso de prednisona, com redução gradual da dose até sua suspensão. Na pancolite leve a moderada inicialmente o uso de sulfassalazina ou mesalazina VO, indistintamente são igualmente eficazes, porém dando-se preferência à**

**sulfassalazina em função do seu baixo custo**, mas sem desconsiderar o risco de infertilidade masculina associada a esse fármaco, inexistente com a mesalazina. **Os pacientes com eventos adversos à sulfassalazina** (reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro evento adverso grave), **devem utilizar mesalazina. Após melhora, as doses devem ser reduzidas. Em caso de falha de indução com sulfassalazina ou mesalazina, não há benefício da troca entre elas, e deve ser usado corticoide. Nos casos moderados, alternativamente, pode ser usada prednisona a dose de 40 a 60 mg (0,75 a 1 mg/kg/dia não excedendo a dose máxima diária de 60 mg), VO, com redução gradual da dose. Na resposta parcial à prednisona ou ausência de capacidade de reduzir a dose do corticoide sem recaídas da doença, iniciar azatioprina 2 a 2,5 mg/kg/dia. Casos refratários a este medicamento devem ser tratados como doença grave. Na retocolite moderada a grave o corticoide VO, associado ao aminossalicilato são as drogas de escolha. Deve-se iniciar imunossupressor naqueles com dependência de corticoide. Se há falha do imunossupressor, caracterizada por dependência de corticoide apesar da dose adequada de azatioprina por no mínimo de 12 semanas, considerar o uso de terapia imunobiológica com anti-TNF alfa, infliximabe, adalimumabe ou golimumabe ou anti-integrina o vedolizumabe ou inibidores da JAK, tofacitinibe. A colite aguda grave e a colite moderada a grave sem resposta às medidas preconizadas, ou com comprometimento sistêmico, devem ser abordadas em hospital. A corticoterapia com hidrocortisona 100 mg por via intravenosa (IV) de 6 em 6 horas por 7 a 10 dias é a terapia de escolha. Hidratação intravenosa, pesquisa fecal de toxina para *Clostridium difficile*, evitar narcóticos ou de medicamentos com efeito anticolinérgicos e profilaxia para tromboembolismo venoso, são medidas necessárias. Retossigmoidoscopia, sem preparo de cólon, pode ser considerada em casos selecionados para confirmar o diagnóstico e descartar, pela**

análise histopatológica, **colite por citomegalovírus**. **Preconiza-se a avaliação precoce e acompanhamento por equipe cirúrgica pelo risco de necessidade de colectomia em qualquer momento da evolução.** Havendo melhora, a hidrocortisona deve ser substituída pela prednisona, sendo então seguido o tratamento preconizado para **pancolite moderada a grave**. A resposta à terapia com corticoide intravenoso deve ser avaliada, sobretudo no terceiro dia, conforme critério de Oxford. **Pacientes que no terceiro dia apresentam mais de 8 evacuações ao dia e PCR > 45 mg/dL apresentam 85% de risco de evoluírem para a necessidade de colectomia.** Radiografia simples de abdômen deve ser realizada no acompanhamento para identificar megacolon por dilatação do cólon > 5,5 cm, associada a maior chance de colectomia. Na ausência de resposta ao corticoide, a ciclosporina IV, é a droga de primeira escolha. A dose preconizada é 2 mg/kg/dia em infusão contínua durante 7 dias. Após resposta clínica, inicia-se ciclosporina VO, 5 mg/kg divididos em duas administrações ao dia e mantidos por 12 semanas. Deve-se fazer transição para o uso da azatioprina 2 a 2,5 mg/kg, com redução gradual do corticoide conforme descrito previamente. Casos de tripla imunossupressão (corticoide + ciclosporina + azatioprina), fazer profilaxia para *Pneumocitis jiroveci* com sulfametoxazol + trimetoprina 800 mg + 160 mg, 3 vezes por semana. A ciclosporina é eficaz para atingir a melhora clínica em 43% dos pacientes com colite aguda grave refratária a corticoide, com taxa de colectomia de 26% e 34%, em 3 e 12 meses, respectivamente, conforme meta-análise recentes, não havendo diferença estatística quando comparada com infliximabe para esses desfechos. Portanto, a ciclosporina e o infliximabe são considerados opções com eficácia semelhante para o tratamento da colite aguda grave em pacientes refratários a corticoide IV. Pacientes já em uso de azatioprina durante o episódio de colite aguda grave tendem a apresentar pior prognóstico com a ciclosporina. Nesse grupo e nos pacientes com perda de função renal, pelo risco de toxicidade pela ciclosporina,

**preconiza-se o uso de infliximabe** nas mesmas doses usuais para a indução da remissão clínica. **Inexiste evidência suficiente para se indicar o uso de terapia sequencial com infliximabe após falha da ciclosporina ou de ciclosporina após falha do infliximabe.** Nesses casos, a **colectomia deve ser indicada.** A colectomia deve ser considerada como alternativa em todos os pacientes, sendo avaliada caso a caso. O procedimento cirúrgico mais indicado nos casos graves é a **colectomia subtotal com confecção de ileostomia e programação de reconstrução de trânsito intestinal** (com ou sem bolsa ileal após a recuperação do quadro agudo).

Na manutenção clínica **pacientes com um episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção.** Nos demais casos, após a melhora da fase aguda, deve ser iniciada a prevenção de recorrências da doença, tanto da **proctite**, quando da **colite esquerda com supositórios de mesalazina e enema de mesalazina**, respectivamente, associados ou não à mesalazina VO. Para pacientes **que tiverem mais de duas agudizações em um ano ou que não consigam reduzir a dose de corticoide sem nova recidiva pode-se iniciar a azatioprina 2,0 a 2,5 mg/kg/dia.** Casos que atingiram **remissão com terapia imunobiológica ou aminossalicilato** devem manter a mesma droga na terapia de manutenção. Pacientes com **ciclosporina IV na indução** devem fazer uso de período de transição de 12 semanas de **ciclosporina VO e manutenção em longo prazo com azatioprina.** Nos casos em que a remissão clínica foi alcançada com a azatioprina, seu uso deve ser mantido por tempo indeterminado. Há poucos dados na literatura sobre suspensão de imunossupressor em paciente com retocolite em remissão. **Não é possível preconizar a suspensão programada dos imunossupressores nos pacientes em remissão.** Ela deve ser individualizada, levando-se em consideração os riscos do uso prolongado da azatioprina. Observar os seguintes fatores favoráveis à tentativa de suspensão: **doença menos extensa, ausência de reativação**

da doença ou necessidade de outras terapias durante a imunossupressão, remissão endoscópica, homens jovens (pelo risco de linfoma hepatoesplênico) e idosos. Esta recomendação estende-se também ao uso da azatioprina em combinação com o infliximabe. Pacientes que receberam indução com infliximabe ou vedolizumabe devem manter-se sob as doses de 5 mg/kg a cada 8 semanas e 300 mg a cada 8 semanas, respectivamente e devem ser suspensos em 3 meses, se não houver resposta clínica, caracterizando-se como falha primária. O tratamento deve ser reavaliado a cada 12 meses com vistas a se decidir sobre a necessidade de sua manutenção. Coorte com 41 meses de seguimento com infliximabe identificou 64% de manutenção de resposta clínica sustentada, entre os pacientes que responderam à indução. Estudos que avaliaram taxas de reativação da doença após suspensão de anti-TNF identificaram recorrência após 1 ano de 14% a 41,8% e, após 2 anos, de 25% a 47,1%. Nos estudos em que era necessária a cicatrização da mucosa antes da suspensão, houve risco de recorrência menor, 17% a 25% em um ano. Apesar do índice elevado de reativação, as taxas de sucesso da reintrodução da terapia biológica após a suspensão variam de 67% a 100%. **Pacientes que receberam indução com tofacitinibe devem manter-se sob as doses de 5 mg oral duas vezes/dia para manutenção do tratamento.** Esse medicamento deve ser suspenso na semana 16, se não houver resposta clínica, ou seja falha primária do tratamento. O tratamento deve ser reavaliado a cada 12 meses com vistas a se decidir sobre a necessidade de sua manutenção. No tratamento de manutenção, **casos que utilizaram tofacitinibe demonstraram maior probabilidade de apresentar remissão clínica e melhora endoscópica, comparado a infliximabe e vedolizumabe, mas não diferiu significativamente de vedolizumabe.** Não existem evidências conclusivas de que o uso de adesivos de nicotina, probióticos, metotrexato, heparina não fracionada e óleo de peixe possam ser útil no tratamento desta doença. **O citrato de tofacitinibe inibidor seletivo da família das JAK (Janus Kinase), age bloqueando a sinalização de**

**citocinas, que estão diretamente envolvidas na patogênese da doença inflamatória intestinal. Indicado para RCU ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com corticosteroides, azatioprina e 6-mercaptopurina ou agente biológico (infliximabe, vedolizumabe).**

**O vedolizumabe (Entyvio®) é um imunobiológico, anticorpo monoclonal humanizado da classe anti-integrina, que se liga à integrina  $\alpha 4\beta 7$  expressa nas células T, inibindo sua ligação à molécula de adesão celular do endereço da mucosa-1 (MAdCAM-1), que é especificamente expressa no intestino delgado e no cólon, resultando num papel fundamental na migração de células T para o trato intestinal. É usado principalmente para o tratamento de RUC e doença de Crohn moderada a grave em adultos, pois ao inibir o homing de linfócitos colônicos ligando-se especificamente a integrinas  $\alpha 4\beta 7$  e bloqueia sua interação com MAdCAM-1, reduzindo, assim, a resposta inflamatória no trato intestinal nestas doenças. Aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento em adultos de Colite Ulcerativa e de doença de Crohn, se moderada a grave na fase ativa e que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento convencional ou ao tratamento com um antagonista de TNF- $\alpha$ . Sua eficácia e a segurança no tratamento de adultos com colite ulcerativa de moderada a grave na fase ativa foram demonstradas em um estudo randomizado GEMINI 1, duplo-cego, controlado por placebo (qualidade de evidência moderada), que avaliou desfechos de eficácia na semana 06 e na semana 52. Este ensaio verificou, por análise de subgrupo, que o vedolizumabe foi mais eficaz que placebo na indução de resposta da cicatrização da mucosa e manutenção de remissão clínica em pacientes com história de falha a anti-TNF. O vedolizumabe, também apresentou melhor perfil de segurança e menor taxa de eventos adversos graves comparado ao placebo. Recomendado na dose de 300 mg IV na qual, apresenta bom resultados na remissão clínica e de manutenção da**

**doença.** Estudos demonstram que nas semanas 0, 2 e 6, os pacientes tratados com 300 mg de vedolizumabe experimentaram remissão clínica significativa e cicatrização da mucosa, com reduções significativas nos sintomas, como sangramento retal. Além disso, **em pacientes pediátricos com RUC, quando tratados com vedolizumabe em dose baixa ou alta dose no dia 1 e nas semanas 2, 6 e 14, respectivamente, apresentam resposta semelhantes a descrita para adultos.** Os dados de eficácia para uso pediátrico são escassos. Até o momento Infliximabe e adalimumabe são os únicos produtos biológicos até agora aprovados para pacientes pediátricos com doença inflamatória intestinal, portanto, outros biológicos, como vedolizumabe, são prescritos off-label. Apesar de seu uso frequente, dados prospectivos para o tratamento com vedolizumabe em crianças estão disponíveis apenas para resultados de indução de curto prazo. Há estudos que demonstram resultados do vedolizumab como uma opção segura e eficaz para alcançar a remissão clínica em pacientes pediátricos com doença inflamatória intestinal com falha primária ou perda de resposta a outros tratamentos, especialmente na RCU. Estudos também sugerem que mulheres com RCU tratadas com vedolizumabe são mais propensas do que os homens a alcançar melhora endoscópica precoce. Este medicamento tem um perfil de segurança favorável, com boa biodisponibilidade na RCU pacientes e uma baixa incidência de eventos adversos. Quando comparado a outros biológicos os resultados obtidos quanto à eficácia terapêutica e o perfil de segurança de uma droga em relação a outra são frutos de comparações indiretas, limitando o grau de evidência obtido. ECR com infliximabe, adalimumabe e vedolizumabe contra placebo identificaram que o infliximabe foi superior ao adalimumabe em todos os desfechos na fase de indução, em pacientes não tratados com anti-TNF. Segundo meta-análises em rede com comparações indiretas, o infliximabe e o vedolizumabe, para o tratamento de indução, se mostraram superiores ao adalimumabe na obtenção de resposta e

remissão clínica e na cicatrização da mucosa. Assim, **os medicamentos infliximabe e vedolizumabe estão indicados para o tratamento da RCU moderada a grave de paciente que apresentarem uma resposta inadequada, perda de resposta ou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) aos medicamentos sintéticos convencionais. Seu perfil de segurança é globalmente favorável. Efeitos colaterais incomuns podem incluir nasofaringite, dor de cabeça, artralgia e náusea. O vedolizumabe não pode ser usado para colite aguda grave**, pois não existe ensaio clínico que tenha avaliado a sua segurança e eficácia no tratamento da colite aguda grave.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) recomendou a incorporação do **infliximabe e do vedolizumabe, limitado ao custo do tratamento com infliximabe, e do tofacitinibe para tratamento da RCU moderada a grave. O infliximabe e vedolizumabe estão indicados para o tratamento da RCU moderada a grave de paciente que apresentarem uma resposta inadequada, perda de resposta ou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) aos medicamentos sintéticos convencionais. O vedolizumabe não pode ser usado para tratamento de “colite aguda grave”, pois não existe ensaio clínico que tenha avaliado a sua segurança e eficácia no tratamento da colite aguda grave.**

No geral, **os biológicos e medicamentos relacionados a anticorpos monoclonais desempenharam papéis importantes no tratamento da RCU**, proporcionando novas opções terapêuticas para muitos pacientes. **O desenvolvimento e a aplicação de produtos biológicos e medicamentos direcionados a pequenas moléculas melhoraram significativamente o cenário de tratamento para RUC moderada a grave. Os inibidores de JAK (tofacitinibe, upadacitinibe) oferecem conveniência oral, e os anticorpos monoclonais (infliximabe, vedolimunabe) são mais vantajosos em termos de cicatrização da mucosa e remissão a longo prazo. Apesar de sua eficácia, esses tratamentos são acompanhados**

**por potenciais efeitos colaterais e riscos.** Dadas essas características e possíveis desvantagens, uma consideração abrangente é essencial. Portanto, **a escolha do tratamento clínico precisa ser ponderada em relação a uma variedade de fatores, incluindo eficácia, segurança e diferenças individuais do paciente, para desenvolver um melhor plano de tratamento para diagnóstico e tratamento subsequentes.** No geral, **os biológicos e medicamentos relacionados a anticorpos monoclonais desempenharam papéis importantes no tratamento da RCU, proporcionando novas opções terapêuticas para muitos pacientes. O desenvolvimento e a aplicação de produtos biológicos e medicamentos direcionados a pequenas moléculas melhoraram significativamente o cenário de tratamento para RUC moderada a grave.**

**Conclusão:** No caso em tela, trata-se de de paciente, **1 19 anos, com retocolite ulcerativa idiopática forma moderada/grave confirmada por historia clinica, exames laboratoriais endoscopia e histopatologia.** Apresentando com **dor abdominal, diarreia crônica, urgência evacuatória, perda ponderal nos últimos 6 meses e atividade inflamatória persistente ou recorrente frequente, com impacto funcional significativo e risco de complicações. Escore de Mayo 8. Exames de 01/2026: colonoscopia pancolite ulceravas moderada, ultrassom abdominal sem alterações, biopsia de colonoscopia e endoscopia digestiva alta: colite crônica acentuada em atividade, mucosa ideal com hiperplasia linfoide reacional, gastrite crônica leve e inativa. Diante da refatariedade e/ou dependência a corticoides com falha documentada a terapia convencional (5-ASA, corticoide e imunomodulador com Indução da remissão mesalazina 1.600mg/dia). torna-se essencial a introdução urgente de vedolizumabe (entyvio) EV, 300mg dose de indução semana 0, 2 e 6 e continuamente a cada 8 semanas, com excelente perfil de segurança, baixíssimo risco sistêmico propiciando remissão endoscópica e livre de corticóides, reduzindo as internações e melhorando a qualidade de vida.**

A RCU é uma doença inflamatória intestinal crônica caracterizada por episódios recorrentes de inflamação que acomete a camada mucosa do cólon. A doença usualmente afeta o reto e também variáveis porções proximais do cólon, em geral de forma contínua. Pode se iniciar em qualquer idade, mas parecer ter pico de incidência dos 20 aos 40 anos, com discreto predomínio no sexo masculino. O principal sintoma da doença é a diarreia com sangue. Cerca de 90% dos pacientes apresentam hematoquezia. Sintomas associados, como dor abdominal em cólica, tenesmo, urgência evacuatória e exsudato mucopurulento nas fezes, podem acompanhar o quadro.

A estratégia do seu tratamento é, principalmente, baseada na gravidade, distribuição (proctite, colite esquerda ou pancolite) e padrão da doença, que inclui frequência de recaída, curso da doença, resposta medicamentosa anterior, efeitos colaterais de medicamentos e manifestações extraintestinais. Consiste no uso de aminossalicilatos orais e por via retal, corticoides, imunossupressores, medicamentos biológicos e inibidores da JAK, visando tratar a fase aguda e, após, manter a remissão clínica, com objetivo maior de atingir a remissão livre de corticoide. Vale ressaltar que, o uso de corticoide, imunossupressores e medicamentos biológicos está contra-indicado em pacientes com tuberculose latente por risco de ativação da mesma.

Pacientes com doença ativa classificada como moderada a grave devem ser tratados inicialmente com aminossalicilato e corticoide. Aqueles que não respondem completamente ao corticoide ou que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência da doença podem beneficiar-se do uso de imunossupressor azatioprina. Se há falha do imunossupressor, caracterizada por dependência de corticoide apesar de dose adequada de azatioprina por no mínimo de 12 semanas, deve ser considerado o uso de terapia imunobiológica com anti-TNF alfa, infliximabe ou anti-integrina, vedolizumabe ou inibidores da JAK, tofacitinibe. A colite aguda grave deve ser abordada em hospital assim

como a moderada a grave que não responderem às medidas preconizadas anteriormente ou com comprometimento sistêmico e avaliado a cirurgia. Os medicamentos infliximabe e vedolizumabe estão indicados para o tratamento da RCU moderada a grave de paciente que apresentarem uma resposta inadequada, perda de resposta ou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) aos medicamentos sintéticos convencionais. O vedolizumabe não pode ser usado para colite aguda grave, pois não existe ensaio clínico que tenha avaliado a sua segurança e eficácia no tratamento da colite aguda grave.

O vedolizumabe (Entyvio®) é outro imunobiológico da classe anti-integrina. É um anticorpo monoclonal humanizado que se liga à integrina  $\alpha 4\beta 7$  expressa nas células T, inibindo sua ligação à molécula de adesão celular do endereço da mucosa-1 (MAdCAM-1), que é especificamente expressa no intestino delgado e no cólon, desempenhando um papel fundamental na migração de células T para o trato intestinal. É usado principalmente para o tratamento de RUC e doença de Crohn moderada a grave em adultos, pois ao inibir o homing de linfócitos colônicos ligando-se especificamente a integrinas  $\alpha 4\beta 7$  e bloqueia sua interação com MAdCAM-1, reduzindo, assim, a resposta inflamatória no trato intestinal nestas doenças. Aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento em adultos de Colite Ulcerativa e de doença de Crohn, se moderada a grave na fase ativa e que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento convencional ou ao tratamento com um antagonista de TNF- $\alpha$ . Sua eficácia e a segurança no tratamento de adultos com colite ulcerativa de moderada a grave na fase ativa foram demonstradas em um estudo randomizado GEMINI 1, duplo-cego, controlado por placebo (qualidade de evidência moderada), que avaliou desfechos de eficácia na semana 06 e na semana 52. Este ensaio verificou, por análise de subgrupo, que o vedolizumabe foi mais eficaz que placebo na indução de resposta da cicatrização da mucosa e manutenção de

remissão clínica em pacientes com história de falha a anti-TNF. O vedolizumabe, também apresentou melhor perfil de segurança e menor taxa de eventos adversos graves comparado ao placebo. Recomendado na dose de 300 mg IV na qual, apresenta bom resultados na remissão clínica e de manutenção da doença. Estudos demonstram que nas semanas 0, 2 e 6, os pacientes tratados com 300 mg de vedolizumabe experimentaram remissão clínica significativa e cicatrização da mucosa, com reduções significativas nos sintomas, como sangramento retal. Além disso, em pacientes pediátricos com RUC, quando tratados com vedolizumabe em dose baixa ou alta dose no dia 1 e nas semanas 2, 6 e 14, respectivamente, apresentam resposta semelhantes a descrita para adultos. Os dados de eficácia para uso pediátrico são escassos. Até o momento Infliximabe e adalimumabe são os únicos produtos biológicos até agora aprovados para pacientes pediátricos com doença inflamatória intestinal, portanto, outros biológicos, como vedolizumabe, são prescritos off-label. Apesar de seu uso frequente, dados prospectivos para o tratamento com vedolizumabe em crianças estão disponíveis apenas para resultados de indução de curto prazo. Há estudos que demonstram resultados do vedolizumab como uma opção segura e eficaz para alcançar a remissão clínica em pacientes pediátricos com doença inflamatória intestinal com falha primária ou perda de resposta a outros tratamentos, especialmente na RCU. Estudos também sugerem que mulheres com RCU tratadas com vedolizumabe são mais propensas do que os homens a alcançar melhora endoscópica precoce. Este medicamento tem um perfil de segurança favorável, com boa biodisponibilidade na RCU pacientes e uma baixa incidência de eventos adversos. Quando comparado a outros biológicos os resultados obtidos quanto à eficácia terapêutica e o perfil de segurança de uma droga em relação a outra são frutos de comparações indiretas, limitando o grau de evidência obtido. ECR com infliximabe, adalimumabe e vedolizumabe contra placebo identificaram

que o infliximabe foi superior ao adalimumabe em todos os desfechos na fase de indução, em pacientes não tratados com anti-TNF. Segundo meta-análises em rede com comparações indiretas, o infliximabe e o vedolizumabe, para o tratamento de indução, se mostraram superiores ao adalimumabe na obtenção de resposta e remissão clínica e na cicatrização da mucosa. Assim, os medicamentos infliximabe e vedolizumabe estão indicados para o tratamento da RCU moderada a grave de paciente que apresentarem uma resposta inadequada, perda de resposta ou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) aos medicamentos sintéticos convencionais. Seu perfil de segurança é globalmente favorável. Efeitos colaterais incomuns podem incluir nasofaringite, dor de cabeça, artralgia e náusea. O vedolizumabe não pode ser usado para colite aguda grave, pois não existe ensaio clínico que tenha avaliado a sua segurança e eficácia no tratamento da colite aguda grave.

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) recomendou a incorporação do infliximabe e do vedolizumabe, limitado ao custo do tratamento com infliximabe, e do tofacitinibe para tratamento da RCU moderada a grave. O infliximabe e vedolizumabe estão indicados para o tratamento da RCU moderada a grave de paciente que apresentarem uma resposta inadequada, perda de resposta ou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) aos medicamentos sintéticos convencionais. O vedolizumabe não pode ser usado para tratamento de “colite aguda grave”, pois não existe ensaio clínico que tenha avaliado a sua segurança e eficácia no tratamento da colite aguda grave.

No geral, os biológicos e medicamentos relacionados a anticorpos monoclonais desempenharam papéis importantes no tratamento da RCU, proporcionando novas opções terapêuticas para muitos pacientes. O desenvolvimento e a aplicação de produtos biológicos e medicamentos direcionados a pequenas moléculas melhoraram significativamente o

cenário de tratamento para RUC moderada a grave. Os inibidores de JAK (tofacitinibe, upadacitinibe) oferecem conveniência oral, e os anticorpos monoclonais (infliximabe, vedolimunabe) são mais vantajosos em termos de cicatrização da mucosa e remissão a longo prazo. Apesar de sua eficácia, esses tratamentos são acompanhados por potenciais efeitos colaterais e riscos. Dadas essas características e possíveis desvantagens, uma consideração abrangente é essencial. Portanto, a escolha do tratamento clínico precisa ser ponderada em relação a uma variedade de fatores, incluindo eficácia, segurança e diferenças individuais do paciente, para desenvolver um melhor plano de tratamento para diagnóstico e tratamento subsequentes. Vale ressaltar que no caso em tela não houve uma descrição das medicamentos sintéticos convencionais aos quais a resposta foi inadequada, ou ocorreu perda de resposta ou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) permitindo a indicação do vedolizumabe conforme o PCDT do SUS.

#### **IV – REFERÊNCIAS.**

1) Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta nº 9, de 12 de setembro de 2024. Aprova o protocolo Clínico e diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa. **DOU** 26/09/2024;187(seção1):152|. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-conjunta-saes/sectics-n-9-de-12-de-setembro-de-2024-586756825>

2) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGI. Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCD. Relatório de recomendação nº 869 de Dezembro de 2023. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas Retocolite ulcerativa Brasília, dezembro de 2023. 78p. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/relatorio-de-recomendacao-no-869-pcdt-retocolite->

## ulcerativa

3) Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGI. Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCD. Relatório de recomendação nº 684 de novembro de 2021. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas Retocolite ulcerativa Brasília, novembro de 2023. 78p. Disponível: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20211230\\_relatorio\\_\\_pcdt\\_retocolite\\_ulcerativa.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20211230_relatorio__pcdt_retocolite_ulcerativa.pdf)

4) Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da Retocolite Ulcerativa modera a agrave Brasília; 2019. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_Biologicos\\_Colite\\_Ulcerativa.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Biologicos_Colite_Ulcerativa.pdf)

5) Jia, J, Liu Y., Wang D, Pan Z, Zheng Q, Lu J, ,Liang C, Li D. Ulcerative colitis: signaling pathways, therapeutic targets and interventional strategies. **Sig Transduct Target Ther.** 2026;51:1-36. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-025-02345-1#Sec24>

6) Däbritz J, Classen M, Krohn K, Krahl A, Buderus S, Lainka E, de Laffolie J, Posovszky C. Erratum:[Correction: Position paper of the Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (GPGE) on the off-label use of biologics and signal inhibitors in children and adolescents with IBD that have already been approved for adults]. **Z Gastroenterol.** 2025;(3):255-268. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39961333/>

7) Atia O, Shavit-Brunschwig Z, Mould DR, Stein R, Matar M, Aloï M, Ledder O, Focht G, Urlep D, Hyams J, Broide E, Weiss B, Levine J, Russell RK, Turner D. Outcomes, dosing, and predictors of vedolizumab treatment in children with inflammatory bowel disease (VEDOKIDS): a prospective,

multicentre cohort study. **Lancet Gastroenterol Hepatol.** 2023 Jan;(1):31-42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36306803/>

8) de Ridder L, Assa A, Bronsky J, Romano C, Russell RK, Afzal NA, Hauer AC, Knafelz D, Lionetti P, Strisciuglio C, Veres G, Winter H, Wolters VM, Sladek M, Vulto AG, Dias JA; Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. Use of Biosimilars in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: An Updated Position Statement of the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** 2019;68(1):144-53. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30169454/>

9) Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J, Veres G, Aloï M, Strisciuglio C, Braegger CP, Assa A, Romano C, Hussey S, Stanton M, Pakarinen M, de Ridder L, Katsanos KH, Croft N, Navas-López VM, Wilson DC, Lawrence S, Russell RK. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** 2018;67(2):292-310 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30044358/>

10) Garcia-Romero R, Martinez de Zabarte Fernandez JM, Pujol-Muncunill G, Donat-Aliaga E, Segarra-Cantón O, Irastorza-Terradillos I, Medina-Benitez E, Ruiz-Hernández CJ, Carrillo-Palau M, Ros-Arnal I, Rodriguez-Martínez A, Escartin-Madurga L, Gutiérrez-Junquera C, Vicente-Santamaría S, Velasco Rodriguez-Belvis M, Fernández-Fernández S, Alberto-Alonso JR, Montraveta M, Torres-Peral R, Navalon-Rubio M, Navas-López VM, Martin de Carpi J. Safety and effectiveness of vedolizumab in paediatric patients with inflammatory bowel disease: an observational multicentre Spanish study. **Eur J Pediatr.** 2021;180(9):3029-38. Erratum in: **Eur J Pediatr.** 2021 Sep;180(9):3039-40. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-021-04063-6>

11) Hyams JS, Turner D, Cohen SA, Szakos E, Kowalska-Duplaga K, Ruemmele F, Croft NM, Korczowski B, Lawrence P, Bhatia S, Kadali H, Chen

C, Sun W, Rosario M, Kabilan S, Treem W, Rossiter G, Lirio RA. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Intravenous Vedolizumab in Paediatric Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease: Results from the Phase 2 HUBBLE Study. **J Crohns Colitis**. 2022; 30;16(8):1243-54. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(24\)00319-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(24)00319-4/abstract)

12) Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, Panaccione R, Fedorak RN, Tighe MB, Huang B, Kampman W, Lazar A, Thakkar R. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: Results of a randomised controlled trial. **Gut** 2011; 60:780e787. Disponível em: [doi:10.1136/gut.2010.221127](https://doi.org/10.1136/gut.2010.221127).

13) Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. **N. Engl. J. Med.** 369, 699–710 (2013).: Disponível em: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1215734?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub\\_0www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1215734?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub_0www.ncbi.nlm.nih.gov)

14) Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, MacDonald JK, Khanna R, Feagan BG. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2014, Issue 8. Art. No.: CD007571. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007571.pub2/full?highlightAbstract=coliti|vedolizumab|ulcerative|colitis|ulcerativ|ulcer>

15) Peyrin-Biroulet L, Arkkila P, Armuzzi A, Danese S, Guardiola J, Jahnsen J, Lees C, Louis E, Lukáš M, Reinisch W, Roblin X, Jang M, Byun HG, Kim DH, Lee SJ, Atreya R. Comparative efficacy and safety of infliximab and vedolizumab therapy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. **BMC Gastroenterol**. 2022;22(1): 291. Disponível em:

[https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9178865/pdf/12876\\_2022\\_Article\\_2347.pdf](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9178865/pdf/12876_2022_Article_2347.pdf)

16) Atia O, Shavit-Brunschwig Z, Lev-Tzion R, Stein R, Broide E, Urlep D, Hyams J, Weiss B, Aloï M, Assa A, Gerasimidis K, Nichols B, Russell RK, Turner D. Maintenance treatment with vedolizumab in paediatric inflammatory bowel disease (VEDOKIDS): 54-week outcomes of a multicentre, prospective, cohort study. **Lancet Gastroenterol Hepatol.** 2025;10(3):234-47. Disponível em: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(23\)00912-6/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(23)00912-6/fulltext)

17) Conrad MA, Kelsen JR. The Treatment of Pediatric Inflammatory Bowel Disease with Biologic Therapies. **Curr Gastroenterol Rep.** 2020;22(8):36-51. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8094805/pdf/nihms-1693866.pdf>

18) Assa A, Aloï M, Van Biervliet S, Bronsky J, di Carpi JM, Gasparetto M, Gianolio L, Gordon H, Hojsak I, Hudson AS, Hussey S, Van Limbergen J, Miele E, Norsa L, Olén O, Pellino G, van Rheenen P, de Ridder L, Russell RK, Shouval DS, Trindade E, Dan T, Wilson DC, Yerushalmy-Feler A, Wine E. Management of paediatric ulcerative colitis, part 2: Acute severe colitis-An updated evidence-based consensus guideline from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the European Crohn's and Colitis Organization. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** 2025; 81(3):816-51. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jpn3.70096>.

19) Allner C, Melde M, Becker E, Fuchs F, Mühl L, Klenske E, Müller L, Morgenstern N, Fietkau K, Hirschmann S, Atreya R, Atreya I, Neurath MF, Zundler S. Baseline levels of dynamic CD4+ T cell adhesion to MAdCAM-1 correlate with clinical response to vedolizumab treatment in ulcerative colitis: a cohort study. **BMC Gastroenterol.** 2020;20(1):103-12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32293299/>

#### **IV – DATA:**

01/06/2026 NATJUS - TJMG